



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2019) 2,710
импакт-фактор (2019) 1,668**

Полнотекстовые версии всех номеров
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам и текущим
номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 26 (3) 2021

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галевич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревшвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА

Арутюнов Г. П. (Москва)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-25А

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силицея-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:

SCIENCE INDEX (2019) 2,710

Impact-factor (2019) 1,668

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (3) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalov (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Galina A. Chumakova (Barnaul)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panagiotis Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Полянская Е. А., Веклич А. С., Козиолова Н. А.
Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий

9 *Polyanskaya E. A., Veklich A. S., Koziołova N. A.*
Novel diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation

Коротина М. А., Починка И. Г., Фролов А. А., Ботова С. Н., Стронгин Л. Г.
Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз

15 *Korotina M. A., Pochinka I. G., Frolov A. A., Botova S. N., Strongin L. G.*
Glycemia in patients with type 2 diabetes during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis

Вайсберг А. Р., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В.
Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра

22 *Vaisberg A. R., Tarlovskaya E. I., Fomin I. V., Polyakov D. S., Omarova Yu. V.*
Carbohydrate metabolism disorders in patients with heart failure: data from the local registry

Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В.
Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардальным ожирением

29 *Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Trubina E. V.*
Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity

Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Баранова Е. И.
Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом

36 *Ionin V. A., Barashkova E. I., Zaslavskaya E. L., Nifontov S. E., Bazhenova E. A., Belyaeva O. D., Baranova E. I.*
Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome

Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бородкина Д. А., Синицкий М. Ю., Бычкова Е. Е., Паличева Е. И.
Ассоциации экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца

46 *Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Borodkina D. A., Siniitsky M. Yu., Bychkova E. E., Palicheva E. I.*
Associations of adipocytokine expression and cardiovascular risk factors in stable coronary artery disease

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.
Толщина эпикардальной жировой ткани как возможный предиктор развития каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением

55 *Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.*
Epicardial adipose tissue thickness as a possible predictor of carotid atherosclerosis in patients with abdominal obesity

Медведева Т. А., Кушнарченко Н. Н., Мишко М. Ю., Караваева Т. М., Волгина Е. В.
Клинико-патогенетическое значение факторов ангиогенеза (VEGF-A, HGF, IGF-1) в развитии кардиометаболических нарушений у больных подагрой с различными фенотипами ожирения

60 *Medvedeva T. A., Kushnarenko N. N., Mishko M. Yu., Karavaeva T. M., Volgina E. V.*
Clinical and pathogenetic significance of angiogenesis factors (VEGF-A, HGF, IGF-1) in the development of cardiometabolic disorders in gout patients having different obesity phenotypes

Козиолова Н. А., Веклич А. С.
Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек

67 Koziolova N. A., Veklich A. S.
Risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in patients with acute decompensated heart failure and diabetic kidney disease

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Соколова А. В., Климова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П.
Оценка влияния терапии метформинем на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований

75 Sokolova A. V., Klimova A. V., Dragunov D. O., Arutyunov G. P.
Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies

Karalliedde J.
The role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardio-renal protection

84 Karalliedde J.
Кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов помимо снижения уровня гликемии

Недогода С. В.
Диуретики при артериальной гипертензии в свете новых клинических рекомендаций и метаанализов

91 Nedogoda S. V.
Diuretics for hypertension from the perspective of novel clinical guidelines and meta-analyses

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А.
Перспективные направления фармакоtherapy ожирения

95 Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A.
Promising areas of pharmacotherapy for obesity

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др.
Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2)

102 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., et al.
International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2)

Antoniades Ch., Asselbergs F. W., Vardas P.
Год в сердечно-сосудистой медицине, 2020 г.: цифровое здравоохранение и инновации

114 Antoniadis Ch., Asselbergs F. W., Vardas P.
The year in cardiovascular medicine 2020: digital health and innovation

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST
Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020

125 The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)
2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Дорогие читатели, перед вами новый номер Российского кардиологического журнала, посвященный важнейшей проблеме современной кардиологии — кардиометаболическому синдрому.

Сложность коррекции синдрома и отсутствие ощутимых успехов в снижении его распространенности в обществе ставят перед нами задачи по дальнейшему изучению многогранного клинического манифеста грозного патологического состояния.

В последние годы наблюдается большой интерес к изучению сахарного диабета, ожирения и ассоциированных с ними сердечно-сосудистых и метаболических осложнений. В связи с этим именно аспектам коморбидной патологии и современным тенденциям в организации помощи больным, позволяющим существенно снизить сердечно-сосудистую и общую смертность, уделено особое внимание при формировании контента номера. В журнале представлены результаты собственных исследований авторов о взаимосвязи сахарного диабета с развитием предсердной кардиомиопатии у больных фибрилляцией предсердий; о нарушениях углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда. Особое место занимают работы, посвященные вопросам ожирения, отражающие широкую палитру исследований в этой области, от работ по анализу связи экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца до возможностей ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением.

Отличительной особенностью номера, делающей его созвучным современным проблемам практического здравоохранения, является публикация дизайна международного регистра “Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2” (АКТИВ 2).

В номере показан опыт зарубежных авторов. Так, в работе Karalliedde J. представлено мнение эксперта о новой роли глифлозинов в оказании стойкого кардио- и нефропротективного действия, помимо снижения уровня гликемии. Бесспорно, еще одна знаковая работа — цифровое здравоохранение и инновации (Antoniades Ch, et al.). Статья посвящена достижениям в области цифрового здравоохранения, в особенно-

Арутюнов Григорий Павлович
д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Чумакова Галина Александровна
д.м.н., профессор



Арутюнов Григорий Павлович



Чумакова Галина Александровна

сти — в области искусственного интеллекта, и анализу областей медицины, где его применение наиболее эффективно.

Кроме того, важной составляющей номера является представление российским врачам обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020г.

Как всегда, мы благодарим всех авторов за творческий подход к своей работе, за актуальные, важные исследования, а всех читателей за интерес к нашему журналу.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Корейские исследователи публикуют результаты изучения терапии разными ингибиторами P2Y₁₂ в качестве монотерапии после коронарного стентирования. Сравнивалась монотерапия после 3 мес. двойной антитромбоцитарной терапии с 12 мес. двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Среди 3 тыс. включённых пациентов клопидогрел получили 77%, другой (пра-сугрел, тикагрелор) — 23%. Показано, что различий в эффективности (по точкам) в группах ДАТТ и монотерапии не оказалось, зато в группе монотерапии было меньше кровотечений. Авторы заключают, что в сравнении с 12 мес. ДАТТ, монотерапия клопидогрелом после 3 мес. ДАТТ показывает сравнимые исходы у лиц после чрескожного коронарного вмешательства.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Авторы из Замбии, Nutakki, et al. (2021), изучали ретроспективно данные госпитализированных в связи с инсультом лиц. Таковых было 43% от всех обратившихся в неврологические лечебные заведения, и 62% были женщины. Средний возраст 60 лет. У 80% лиц с инсультом имелась артериальная гипертензия, а у 18% была ВИЧ-инфекция. Авторы заключают, что в Замбии лица с инсультом характеризуются относительно молодым возрастом, высокой встречаемостью ВИЧ-инфекции, неконтролируемой гипертензией, высокой внутрибольничной смертностью.

(По данным: *J Neurol Sci*, 2021)

Приводятся данные исследования STEP1, посвящённого семаглутиду при фармакотерапии ожирения. В двойное слепое исследование были включены 2 тыс. лиц с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии сопутствующего заболевания. В течение 68 нед. им подкожно еженедельно вводился семаглутид или плацебо. Применялись общие интервенции в виде изменения образа жизни. Среднее изменение массы тела было 14,9% к истечению 68-й нед. в группе препарата и 2,4% — в группе плацебо. Число пациентов, достигших более чем 5% снижения массы, было больше в группе семаглутида, чем плацебо. Это относилось и к снижению на 10% и 15%. Число пациентов, прекративших участие ввиду желудочно-кишечных расстройств, также было существенно (в 5 раз) выше в группе семаглутида, чем плацебо.

(По данным: *NEJM*, 2021)

Bae, et al. (2021) изучали роль янтарной кислоты (сукцината) и сукцинат-дегидрогеназы в ингибировании активности посленатального развития сердца и регенерации сердца. По лабораторным данным авторов, инъекция сукцината тормозит пролиферацию и регенерацию клеток сердца. Введение же малоновой кислоты способствует пролиферации и ревазуляризации через “метаболиче-

ское репрограммирование”. Авторы заключают, что это может быть потенциальным терапевтическим подходом.

(По данным: *Circulation*, 2021)

Авторы из Бразилии провели исследование причин инсульта у лиц с ревматической болезнью сердца. Было включено 515 пациентов, из которых 80% имели смешанное митральное поражение. Наблюдение продолжалось 4 года, у 5,2% случился инсульт. Предикторами, согласно Сох-модели, оказались инсульт в анамнезе, возраст, фибрилляция предсердий. Влияние фибрилляции предсердий аттенюировалось смертью как конкурирующим риском.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

В исследовании PURE на пяти континентах изучались связи гликемического индекса и гликемической нагрузки с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. В анализ было включено 138 тыс. пациентов в возрасте 35-70 лет. Наблюдение длилось 9,5 лет. Применялись специфичные для страны опросники по диете. За время исследования умерло 8,8 тыс. участников и случилось 8,3 тыс. сердечно-сосудистых событий. После изучения гликемии и разделения данных на квинтили показано, что диета с высоким гликемическим индексом ассоциирована с повышением риска смерти или сердечно-сосудистого события как у лиц с кардиологическим анамнезом, так и без такового.

(По данным: *NEJM*, 2021)

Итальянские авторы изучали уровни норадреналина, ренина и NT-промозгового натрийуретического пептида во взаимосвязи с летальностью при хронической сердечной недостаточности. Было включено 1,5 тыс. пациентов в возрасте 66 лет (средний) с медианой фракции выброса левого желудочка 32%. Наблюдение продолжалось 5 лет. Умерло 26% от сердечно-сосудистых причин. Риск смерти повышался на 7-8% при каждом удвоении уровня ренина плазмы. Показано, что ренин имеет независимую от фракции выброса и от уровня NT-proBNP прогностическую роль.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Авторы Yuan, et al. (2021) изучали роль перикарда (эпикарда) в развитии аритмий при аритмогенной кардиомиопатии. В лабораторном исследовании рассматривались мутации генов, кодирующих белки десмосом, включая десмоплакин. Показано, что происходящие из эпикарда фибробласты сердца и эпителиальные клетки выделяют паракринные факторы, влияющие на эпителиально-мезенхимальный переход. Так они вносят свой вклад в развитие фиброза миокарда, апоптоз клеток, развитие аритмий и нарушения сократимости.

(По данным: *Circulation*, 2021)

Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий

Полянская Е. А., Веклич А. С., Козиолова Н. А.

Цель. Определить дополнительные диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и пароксизмальной/персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. Среди 243 больных ФП была выделена когорта из 80 больных с СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от индексированного объема левого или правого предсердия (ИОЛП и ИОПП) по данным эхокардиографии: в первую группу было включено 49 пациентов с увеличением ИОЛП, во вторую — 31 больной без изменений ИОЛП и ИОПП. Критериями включения были наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП, СД 2 типа, возраст до 65 лет. Критериями невключения в исследование были следующие: курение в настоящее время и давностью <1 года, наличие сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, хронической сердечной недостаточности, имплантация искусственного водителя ритма, выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; патология клапанов и их протезирование; острый миокардит, инфекционный эндокардит, гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатии и рестриктивные поражения миокарда, болезни накопления, тяжелые заболевания печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем, деменция и психические заболевания.

Результаты. Группы статистически значимо не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта и кровотечений при использовании антикоагулянтов, клиническим и лабораторным показателям, структуре медикаментозной терапии. Статистически значимые различия между группами были обнаружены по следующим показателям: ИОЛП (согласно дизайну исследования), среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по креатинину, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1). Для MR-proANP, СКФ, TIMP-1 были построены ROC-кривые с целью определения их клинической значимости и операционных характеристик показателей. СКФ как диагностический критерий показала неудовлетворительную клиническую значимость при построении ROC-кривой: AUC (площадь под кривой) составила 0,38. Значение MR-proANP в диапазоне от 62,3 до 85 пкмоль/л и TIMP-1 156 нг/мл и выше позволяет верифицировать предсердную кардиомиопатию у больных СД 2 типа и ФП при AUC 0,83 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,73; 0,92) и 0,90 (95% ДИ 0,83; 0,98), соответственно.

Заключение. Концентрация MR-proANP в крови в диапазоне от 62,3 до 85 пкмоль/л для диагностики предсердной кардиомиопатии у больных СД 2 ти-

па и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода — 96,8%, специфичность — 75,5%, значение TIMP-1 156 нг/мл и выше — 90,3% и 87,8%, соответственно.

Ключевые слова: предсердная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Полянская Е. А. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Веклич А. С. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-8769-7335, Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретические пептиды, ПКМП — предсердная кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under Curve (площадь под кривой), MR-proANP — среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ROC — receiver operating characteristic, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Рукопись получена 22.02.2021

Рецензия получена 04.03.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Полянская Е. А., Веклич А. С., Козиолова Н. А. Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4359. doi:10.15829/1560-4071-2021-4359

Novel diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation

Poljanskaya E. A., Veklich A. S., Koziołova N. A.

Aim. To determine additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes (T2D) and paroxysmal/persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. This cross-sectional screening clinical study included 80 patients with AF and T2D, who were divided into 2 groups depending on the left (LAVI) or right atrial volume index (RAVI) according to echocardiography: the first group included 49 patients with increased LAVI, while the second — 31 patients without changes in LAVI and RAVI. Inclusion criteria were presence of paroxysmal or persistent AF, T2D, age up to 65 years. There were following exclusion criteria: current smoking and less than 1 year old, the presence of cardiovascular

and pulmonary diseases, heart failure, implanted artificial pacemaker, prior radiofrequency ablation; valvular heart disease and prosthetics; acute myocarditis, infective endocarditis, hypertrophic, dilated, and restrictive cardiomyopathies, storage diseases, severe liver diseases; thyroid disorders; cancer; acute inflammatory and infectious diseases; alcohol abuse, dementia and mental illness.

Results. The groups did not differ significantly in terms of sex, age, cardiovascular risk factors, risk of stroke and bleeding when using anticoagulants, clinical and laboratory parameters, and the structure of drug therapy. The following parameters significant differ between the groups: LAVI (according to study design), mid-

regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP), glomerular filtration rate (GFR) calculated by creatinine, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1). For MR-proANP, GFR, TIMP-1, ROC curves were created in order to determine its clinical significance and operational characteristics of parameters. GFR, as a diagnostic criterion, showed unsatisfactory clinical significance when constructing the ROC curve: AUC (area under the curve) was 0,38. The MR-proANP of 62,3-85 pmol/L and TIMP-1 of 156 ng/ml and higher allows verification of atrial cardiomyopathy in patients with T2D and AF at AUC of 0,83 (95% confidence interval (CI), 0,73; 0,92) and 0,90 (95% CI, 0,83; 0,98), respectively.

Conclusion. The blood MR-proANP concentration of 62,3-85 pmol/L is diagnostic for atrial cardiomyopathy in patients with T2D and AF with the sensitivity and specificity of 96,8% and 75,5%, respectively, while TIMP-1 values of 156 ng/ml and above had the sensitivity and specificity of 90,3% and 87,8%, respectively.

Keywords: atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, type 2 diabetes.

Relationships and Activities: none.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Veklich A. S. ORCID: 0000-0002-8769-7335, Koziołova N. A. * ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Corresponding author: nakoziołova@mail.ru

Received: 22.02.2021 **Revision Received:** 04.03.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Polyanskaya E. A., Veklich A. S., Koziołova N. A. Novel diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4359. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4359

В 2016г предсердная кардиомиопатия (ПКМП) впервые представлена как любой комплекс структурных, морфологических, сократительных или электрофизиологических изменений предсердий, способных вызвать клинически значимые проявления согласно Европейскому консенсусу экспертов [1]. Выделение данной патологии было вызвано с тем, что появились данные о неблагоприятном прогнозе при ее развитии как в отношении хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и цереброваскулярных событий, особенно, в молодом возрасте при наличии генетических заболеваний [2]. Ряд авторов предполагают, что диагностика патологии сердечно-сосудистой системы на этапе развития ПКМП поможет рано увидеть проблему, что требует поиска лечебных вмешательств, способных предотвратить дальнейшее ее прогрессирование и неблагоприятные исходы [3, 4].

Эксперты Европейского консенсуса выделяют 4 класса ПКМП в зависимости от гистологических изменений предсердий и этиологического фактора. У больных с изолированной формой фибрилляции предсердий (ФП), сахарным диабетом (СД), генетически обусловленными аномалиями, преимущественно связанными с образованием и выделением предсердных натрийуретических пептидов (НУП), выделяют ПКМП первого класса [5, 6]. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2020), термин “изолированная ФП” не включен в современную классификацию и не рекомендуется использовать в клинической практике [7]. Эксперты предполагают, что в настоящее время причины развития ФП в большинстве случаев известны и взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или коморбидной патологией. В то же время в этих же рекомендациях понятие ПКМП получило свое дальнейшее развитие и обсуждение. Отмечается, что диагноз ПКМП на современном этапе следует верифицировать на основании изменений геометрии предсердий (размеры, объем, площадь).

Кроме визуализирующих методик предсердий, таких как спекл-трекинг при выполнении эхокар-

диографии (ЭхоКГ), компьютерной и магнитно-резонансной томографии, в качестве потенциальных диагностических инструментов ПКМП изучались маркеры воспаления (С-реактивный протеин, цитокины), миокардиального стресса, молекулы адгезии и факторы коагуляции, а также показатели системы коллагенолиза, но преимущественно отдельно у лиц с ФП или СД [8]. НУП изучались преимущественно в диагностике ХСН, хотя теоретически их роль в выявлении ПКМП может быть приоритетной [9]. Для верификации ПКМП многие исследователи считают, что надо изучать одновременно несколько биомаркеров, ссылаясь на многофакторный патогенез ее формирования [10].

Таким образом, определение новых биомаркеров ПКМП у больных СД 2 типа и ФП, которые, вероятно, будут предшествовать структурным изменениям в предсердиях, позволит выявлять данную патологию на ранних этапах с целью профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений.

Цель настоящего исследования — определить дополнительные диагностические критерии ПКМП у больных СД 2 типа и пароксизмальной/персистирующей формой ФП.

Материал и методы

Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В течение 24 мес. в исследование было последовательно включено 243 больных, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу пароксизма ФП. После стабилизации состояния среди них была выделена когорта из 80 больных с СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от индексированного объема левого или правого предсердия (ИОЛП и ИОПП) по данным ЭхоКГ: в первую группу было включено 49 пациентов с увеличением ИОЛП без увеличения ИОПП, во вторую — 31 больной без изменений ИОЛП и ИОПП. Критериями включения были наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП, СД 2 типа, возраст до 65 лет. Критериями невключения в исследование были следующие: куре-

ние в настоящее время и давностью <1 года, наличие сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, ХСН (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >400 пг/мл и/или среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) >85 пкмоль/л), имплантация искусственного водителя ритма, выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; патология клапанов и их протезирование; острый миокардит, инфекционный эндокардит, гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатии и рестриктивные поражения миокарда, болезни накопления, тяжелые заболевания печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

ФП верифицировали по записи 12-канальной электрокардиограммы в реальном времени. СД 2 типа определялся в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг).

ЭхоКГ выполнялась с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского общества по эхокардиографии. Сохраненной фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) считали 50% и более, рассчитанную по методу Simpson. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Определялся также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Критериями гипертрофии ЛЖ считали ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин, либо >50 г/м^{2,7} у мужчин и >47 г/м^{2,7} у женщин. Увеличение предсердий определялось при ИОЛП >22 мл/м² и ИОПП >21 мл/м² в соответствии с рекомендациями Европейского общества по эхокардиографии (2006).

Концентрация NT-proBNP и MR-proANP в сыворотке крови определялась после восстановления ритма методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов "Biomedica Group" (Австрия). Концентрация NT-proBNP в сыворотке >400 пг/мл, а MR-proANP >85 пкмоль/л рассматривались как диагностические критерии ХСН у больных ФП [11].

Для оценки состояния коллагенового матрикса определялась концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактива "Aviscera Bioscience" (США) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ STATISTICA 12.0 и online-калькулятора Easy ROC_web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3.1). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равными 0,05. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Все количественные признаки не соответствовали закону нормального распределения и были представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25;75]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При распределении показателей, отличных от нормального, статистическая обработка была проведена с использованием для количественных показателей — критерия Манна-Уитни; для качественных показателей — критерия χ^2 с поправкой Йейтса или критерия Фишера при $n \leq 5$.

Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Определение точки отсечения, соответствующей оптимальному значению дополнительных критериев для диагностики ПКМП у больных с СД 2 типа и ФП, осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой (receiver operating characteristic), с учетом индекса Юдена и с определением операционных характеристик, расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при $p < 0,05$.

Проведение исследования регулировалось стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был своевременно одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика групп больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Группы статистически значимо не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта и кровотечений при использовании антикоагулянтов, клиническим и лабораторным показателям, структуре медикаментозной терапии.

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых представлены в таблице 2.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика показателей по группам обследуемых (n=80)

Показатель	Первая группа (СД2+ФП+ИОЛП, n=49)	Вторая группа (СД2+ФП, n=31)	P
Возраст, лет	58,2 [46,4; 61,8]	56,9 [43,7; 61,0]	0,238
Женщины, абс./%	30/61,2	19/61,3	0,819
Мужчины, абс./%	19/38,8	12/38,7	0,819
ИМТ, кг/м ²	31,2 [27,9; 34,7]	30,2 [27,21; 33,8]	0,341
ЧСС вне пароксизма при ФП, уд./мин	73,8 [64,5; 79,2]	72,7 [62,6; 80,1]	0,261
САД, мм рт.ст.	131 [116; 145]	130 [111; 142]	0,592
ДАД, мм рт.ст.	86 [80; 92]	84 [79; 89]	0,620
Шкала CHA ₂ DS ₂ VASc, балл	2,1 [1,2; 3,1]	2,0 [1,5; 3,0]	0,874
Шкала HASBLED, балл	1,5 [1,1; 2,7]	1,7 [1,4; 2,6]	0,832
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,6; 6,2]	5,5 [4,2; 5,9]	0,774
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,4; 3,8]	3,2 [2,2; 3,6]	0,673
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,6; 2,5]	2,2 [1,5; 2,6]	0,659
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	1,2 [0,9; 1,4]	0,831
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	8,5 [6,5; 9,4]	8,1 [6,2; 9,7]	0,173
Гликированный гемоглобин, %	7,8 [6,8; 8,0]	7,6 [6,7; 8,0]	0,369
ГБ, абс./%	47/95,9	28/90,3	0,594
ЖНР, абс./%	9/18,4	6/19,4	0,855
Антиагреганты, абс./%	5/10,2	4/12,9	0,993
Антикоагулянты, абс./%	36/73,5	21/67,7	0,766
иАПФ/АРА, абс./%	44/89,8	25/80,6	0,410
БАБ, абс./%	35/71,4	15/48,4	0,067
Статины, абс./%	21/42,9	13/41,9	0,881
Антагонисты кальция, абс./%	11/22,4	8/25,8	0,941
Антиаритмики постоянно, абс./%	5/10,2	1/3,2	0,473
Сахароснижающие препараты, абс./%	44/89,8	30/96,8	0,473
Метформин, абс./%	32/65,3	24/77,4	0,368
Препараты сульфонилмочевины, абс./%	17/34,7	11/35,5	0,867
ИДДП-4, абс./%	5/10,2	2/6,4	0,863
ИНГКТ-2, абс./%	8/16,3	4/12,9	0,924
Инсулин, абс./%	5/10,2	3/9,7	0,760

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — бета-адреноблокаторы, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИДДП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИМТ — индекс массы тела, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

У всех больных в исследовании была выявлена сохраненная ФВ ЛЖ. У 51% больных в первой группе и 45,2% пациентов во второй группе была обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ (p=0,779). Гипертрофия ЛЖ была выявлена у 40,8% больных в первой группе и у 25,8% пациентов во второй группе (p=0,259).

Статистически значимые различия между группами были обнаружены по следующим показателям: ИОЛП (согласно дизайну исследования), MR-proANP, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по креатинину, TIMP-1.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые и обратные средней и высокой степени зависимости

статистически значимые взаимосвязи между ИОЛП и MR-proANP (r=0,56; p=0,002), TIMP-1 (r=0,43; p=0,018), СКФ (r=-0,37; p=0,012).

Для MR-proANP, СКФ, TIMP-1 были построены ROC-кривые с целью определения клинической значимости и операционных характеристик этих биомаркеров для диагностики ПКМП у больных СД 2 типа и ФП. СКФ как диагностический критерий показала неудовлетворительную клиническую значимость при построении ROC-кривой: AUC составила 0,38.

При построении ROC-кривой для всех имеющих значения MR-proANP до 85 пкмоль/л (диагностический критерий ХСН) была получена точка отсечения 62,3 пкмоль/л. AUC составила 0,83 (95%

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых (n=80)

Показатель	Первая группа (СД2+ФП+ИОЛП, n=49)	Вторая группа (СД2+ФП, n=31)	P
NT-proBNP, пг/мл	96,7 [14,6; 112,7]	88,5 [16,4; 102,9]	0,089
MR-proANP, пкмоль/л	78,5 [43,7; 80,1]	56,7 [28,7; 61,4]	0,008
ФВ ЛЖ, %	60,8 [53,1; 65,7]	59,2 [52,9; 64,9]	0,384
ИММЛЖ, г/м ²	105,6 [94,2; 128,4]	100,4 [89,7; 126,9]	0,103
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	40,9 [34,5; 56,0]	41,0 [37,7; 52,3]	0,286
ИОЛП, мл/м ²	34,5 [24,6; 48,2]	19,4 [14,0; 20,4]	<0,001
ИОПП, мл/м ²	15,9 [12,3; 20,2]	16,8 [13,9; 20,4]	0,098
E/A	1,1 [0,8; 1,2]	1,0 [0,7; 1,2]	0,748
septale e', м/с	8,0 [6,0; 9,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,176
laterale e', м/с	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]	0,105
E/e' среднее	14,0 [9,0; 16,0]	14,0 [9,0; 15,0]	0,673
Креатинин, мкмоль/л	91,6 [77,8; 109,2]	87,3 [71,7; 101,4]	0,093
СКФкре, мл/мин/1,73 м ²	59,4 [45,7; 84,1]	64,3 [52,0; 89,4]	0,039
TIMP-1, нг/мл	179,0 [148,0; 205,6]	142,2 [126,4; 187,1]	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, СД — сахарный диабет, СКФкре — скорость клубочковой фильтрации при расчете по креатинину, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, MR-proANP — среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, E — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ.

доверительный интервал (ДИ) 0,73; 0,92), стандартная ошибка AUC — 0,05 (p<0,001). Следовательно, значение MR-proANP в диапазоне от 62,3 до 85 пкмоль/л для верификации ПКМП у больных СД 2 типа и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 96,8% (95% ДИ 83,3; 99,9), специфичность — 75,5% (95% ДИ 61,1; 86,7). ROC-анализ для TIMP-1 показал оптимальную точку отсечения 156 нг/мл. AUC составила 0,90 (95% ДИ 0,83; 0,98), стандартная ошибка AUC — 0,04 (p<0,001). Следовательно, значение TIMP-1 156 нг/мл и выше для верификации ПКМП у больных СД 2 типа и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 90,3% (95% ДИ 74,2; 98,0), специфичность — 87,8% (95% ДИ 75,2; 95,4) (рис. 1).

Обсуждение

В нашей работе NT-proBNP как показатель миокардиального стресса в желудочках сердца был ниже значений, соответствующих ХСН согласно дизайну исследования; показатели, отражающие диастолическую дисфункцию ЛЖ, ИММЛЖ, не отличались статистически значимо между группами. Следовательно, ценность этих показателей как маркеров ПКМП у больных СД 2 типа и ФП без ХСН сомнительна. Ряд российских авторов также продемонстрировали, что показатель NT-proBNP, в отличие от фактора дифференцировки роста-15, не связан с фиброзом левого предсердия и его перестройкой [12]. По данным Buttner P, et al. (2018) у 241 больного с ФП, подвергшихся катетерной абляции, N-терминальный фраг-

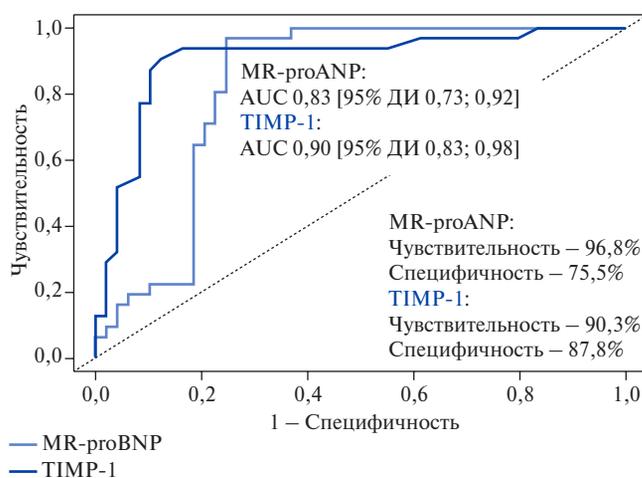


Рис. 1. ROC-кривые для MR-proANP и TIMP-1 в сравнении с ИОЛП как диагностических критериев ПКМП у больных СД 2 типа и ФП (n=80).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC — Area Under Curve, MR-proANP — среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

мент предсердного натрийуретического пептида, но не NT-proBNP, был связан с пароксизмальной и персистирующей формами ФП как с увеличением диаметра ЛП, так и при нормальном его размере (средние значения 15, 20, 19, и 27 нг/мл, соответственно, P=0,004) [13]. Это объясняется различной локализацией образования НУП: при растяжении миокарда предсердий вырабатываются НУП типа А, при растяжении желудочков — НУП типа В.

Однако имеются и противоположные данные. Так, в работе Stanciu AE, et al. (2018) было показано, что концентрация NT-proBNP нарастает по мере увеличения диаметра левого предсердия как при пароксизмальной, так и при персистирующей форме ФП [14]. Эти противоречия связаны с тем, что более ранними проявлениями ПКМП без изменений размеров и объемов предсердий могут быть электрофизиологические предсердные нарушения, выявляемые при вольтажном картировании в виде зон низкого вольтажа, которые отражают наличие полей периваскулярного фиброза без растяжения миокардиальных волокон и, соответственно, без увеличения концентрации НУП в крови [15]. Но даже в диапазоне нормальных значений, как и в нашем исследовании, предсердные НУП являются статистически значимыми предикторами фиброза предсердий, определяемого при вольтажном картировании [16].

В нашем исследовании мы получили значительное преобладание TIMP-1 в группе больных с ПКМП у больных СД 2 типа и ФП. Хорошо известно, что и СД 2 типа, и ФП вносят негативный вклад в формирование фиброза миокарда [17]. Но у больных со структурным ремоделированием левого предсердия мы получили более высокие цифры TIMP-1, который является интегральным показателем коллагенообразования в тканях. Аналогичные данные были получены в исследовании Fragão-Marques M, et al. (2020), в котором было найдено, что у больных ФП и аортальным стенозом значительно повышен TIMP-1 ($p=0,004$) в сравнении с больными с сину-

совым ритмом [18]. В большом наблюдательном исследовании ($n=674$) было подтверждено, что TIMP-1, как и матриксные металлопротеиназы, являются независимыми факторами увеличения ИОЛП [19].

Ограничениями исследования являются малая выборка больных ($n=80$), оценка предикторного значения дополнительных критериев ПКМП у больных СД и ФП каждого в отдельности, не проводился многофакторный анализ биомаркеров и показателей инструментальных методов, таких как спекл-трекинг предсердий при выполнении ЭхоКГ, вольтажное картирование, в диагностике предсердного ремоделирования.

Перспективным направлением работы следует считать изучение формирования ПКМП не только первого класса, но и при ХСН, клапанной патологии, амилоидозе и других заболеваниях.

Заключение

MR-proANP и TIMP-1 как диагностические методы определения ПКМП у больных СД 2 типа и ФП при построении ROC-кривой показали высокую клиническую значимость. Концентрация MR-proANP в крови в диапазоне от 62,3 до 85 пкмоль/л для диагностики ПКМП у больных СД 2 типа и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода — 96,8%, специфичность — 75,5%, значение TIMP-1 156 нг/мл и выше — 90,3% и 87,8%, соответственно.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32(4):247-78. doi:10.1016/j.joa.2016.05.002.
- Darlington A, McCauley MD. Atrial Cardiomyopathy: An Unexplored Limb of Virchow's Triad for AF Stroke Prophylaxis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:11. doi:10.3389/fcvm.2020.00011.
- Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):235-50. doi:10.1007/s11897-017-0343-y.
- Rivner H, Mitrani RD, Goldberger JJ. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(2):61-70. doi:10.15420/aer.2020.13.
- Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(4):166044. doi:10.1016/j.bbdis.2020.166044.
- Moghtadaei M, Polina I, Rose RA. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120(1-3):37-49. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.001.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Parahuleva MS, Kockskämper J, Heger J, et al. Structural, Pro-Inflammatory and Calcium Handling Remodeling Underlies Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation in JDP2-Overexpressing Mice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9095. doi:10.3390/ijms21239095.
- Khan S, Rasool ST. Current use of cardiac biomarkers in various heart conditions. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020. doi:10.2174/1871530320999200831171748.
- Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(5):640-54. doi:10.1016/j.jacbts.2019.05.005.
- Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ehj.1494.
- Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologia*. 2020;60(9):22-9. (In Russ.) Гизатулина Т.П., Мартьянова Л.У., Петелина Т.И. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9):22-9. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1144.
- Büttner P, Schumacher K, Dinov B, et al. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1132-7. doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.021.
- Stanciu AE, Vataescu RG, Stanciu MM, et al. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cytokine*. 2018;103:63-8. doi:10.1016/j.cyt.2017.12.026.
- Wang XH, Li Z, Mao JL, et al. Low voltage areas in paroxysmal atrial fibrillation: The prevalence, risk factors and impact on the effectiveness of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2018;269:139-44. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.076.
- Seewöster T, Büttner P, Zeynalova S, et al. Are the atrial natriuretic peptides a missing link predicting low-voltage areas in atrial fibrillation? Introducing the novel biomarker-based atrial fibrillation substrate prediction (ANP) score. *Clin Cardiol*. 2020;43(7):762-8. doi:10.1002/clc.23378.
- Tadic M, Cuspidi C. Left atrial function in diabetes: does it help? *Acta Diabetol*. 2021;58(2):131-7. doi:10.1007/s00592-020-01557-x.
- Fragão-Marques M, Miranda I, Martins D, et al. Atrial matrix remodeling in atrial fibrillation patients with aortic stenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):468. doi:10.1186/s12872-020-01754-0.
- Linssen PBC, Brunner-La Rocca HP, Schalkwijk CG, et al. Serum Matrix Metalloproteinases and Left Atrial Remodeling-The Hoorn Study. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4944. doi:10.3390/ijms21144944.

Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз

Коротина М. А., Починка И. Г., Фролов А. А., Ботова С. Н., Стронгин Л. Г.

Цель. Исследовать связь между отклонениями гликемии от целевого диапазона во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и отдаленным прогнозом.

Материал и методы. В одноцентровое когортное исследование включались больные ОИМ и сопутствующим СД2, последовательно госпитализированные в течение 200 дней, всего включено 237 пациентов. Медиана количества измерений уровня гликемии в течение госпитализации составила 15 [8; 20] раз. Отдаленный исход оценивался на 365 день от момента госпитализации.

Результаты. Первое значение гликемии при поступлении составило 13,6±5,9, средняя гликемия во время госпитализации 10,0±3,5 ммоль/л. В течение 12 мес. наблюдения зарегистрировано 53 случая смерти. Выявлено, что превышение порога гликемии 10,0 ммоль/л в более чем 45% измерений на стационарном этапе лечения ассоциировано с 3-кратным увеличением риска неблагоприятного исхода в течение 12 мес. Предикторами неблагоприятного гликемического контроля являются инсулинотерапия до ОИМ и гликемия при поступлении >12,1 ммоль/л.

Заключение. Плохой гликемический контроль (>45% измерений глюкозы выше порога 10,0 ммоль/л) во время госпитализации по поводу ОИМ у больных СД2 ассоциирован с повышенным риском смерти в стационаре и в течение последующих 12 мес., в т.ч. у пациентов, которым проводилось эндоваскулярное лечение.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, гликемический контроль.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Коротина М. А. — аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1432-2548, Починка И. Г.* — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Фролов А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева, ORCID: 0000-0001-7228-7563, Ботова С. Н. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-7085-2207, Стронгин Л. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2645-2729.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pochinka@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОН — острая сердечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескоронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.12.2020

Рецензия получена 15.02.2021

Принята к публикации 27.02.2021



Для цитирования: Коротина М. А., Починка И. Г., Фролов А. А., Ботова С. Н., Стронгин Л. Г. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4239. doi:10.15829/1560-4071-2021-4239

Glycemia in patients with type 2 diabetes during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis

Korotina M. A., Pochinka I. G., Frolov A. A., Botova S. N., Strongin L. G.

Aim. To investigate the relationship between abnormal glycemia levels during inpatient treatment for acute myocardial infarction (AMI) in patients with type 2 diabetes (T2D) and long-term prognosis.

Material and methods. The single-center cohort study included patients with AMI and concomitant T2D who were hospitalized consecutively for 200 days. A total of 237 patients were included. The median number of blood glucose measurements during hospitalization was 15 [8; 20] times. Long-term outcome was estimated at 365 days after hospitalization.

Results. The first glycemic value on admission was 13,6±5,9, while the average glycemia during hospitalization was 10,0±3,5 mmol/L. Within 12 follow-up period, 53 deaths were recorded. It was found that exceeding the glycemic threshold of 10,0 mmol/L in more than 45% of measurements during hospitalization was associated with a 3-fold increase in the risk of an unfavorable outcome within 12 months. Predictors of poor glycemic control are insulin therapy before MI and blood glucose at admission >12,1 mmol/L.

Conclusion. Poor glycemic control (>45% of glucose measurements above the threshold of 10,0 mmol/L) during hospitalization for AMI in patients with T2D is associated with an increased risk of in-hospital death and during the next 12 months, including in patients who underwent endovascular treatment.

Keywords: myocardial infarction, diabetes, glycemic control.

Relationships and Activities: none.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Korotina M. A. ORCID: 0000-0003-1432-2548, Pochinka I. G.* ORCID: 0000-0001-5709-0703, Frolov A. A. ORCID: 0000-0001-7228-7563, Botova S. N. ORCID: 0000-0001-7085-2207, Strongin L. G. ORCID: 0000-0003-2645-2729.

*Corresponding author:
pochinka@yandex.ru

Received: 14.12.2020 **Revision Received:** 15.02.2021 **Accepted:** 27.02.2021

For citation: Korotina M. A., Pochinka I. G., Frolov A. A., Botova S. N., Strongin L. G. Glycemia in patients with type 2 diabetes during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4239. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4239

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьезной медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой распространенностью, неуклонной тенденцией к росту числа больных и влиянием на смертность. Наличие СД2 ассоциируется с повышенным риском острых сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в 1,5-3,0 раза выше, чем в общей популяции [1]. По данным различных регистров не менее четверти всех больных ОИМ страдают СД2 [2]. При этом летальность при ОИМ у больных СД2, несмотря на использование современных реперфузионных технологий, остается в 1,5-2,0 выше, чем у лиц, не имеющих диабета [3].

Имеются многочисленные наблюдения, демонстрирующие ассоциацию между повышенным уровнем гликемии и неблагоприятным прогнозом при инфаркте миокарда (ИМ) [4]. В экспериментальных работах [5] выявляется прямое негативное влияние острой гипергликемии на различные процессы, которые потенциально могут обуславливать ухудшение прогноза при ОИМ, однако истинное клиническое значение гипергликемии остается неясным. Одна из контра-версий заключается в том, что гипергликемия при ОИМ может оказаться не столько повреждающим фактором, сколько маркером тяжести ОИМ и его осложнений [6]. Имеются противоречивые данные о возможности улучшить прогноз при

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемой когорты

Параметр	Значение	
Количество пациентов, n	237	
Возраст, годы	68±11	
Мужчины/женщины, n (%)	96 (41%)/141 (59%)	
ИМсПST/ИМбПST, n (%)	134 (57%)/103 (43%)	
Срок госпитализации от момента начала симптомов, n (%)	<2 ч	27 (11%)
	2-12 ч	112 (47%)
	12-24 ч	39 (16%)
	>24 ч	59 (25%)
Выполнение СКГ, n (%)	173 (73%)	
Выполнение ЧКВ, n (%)	136 (57%)	
Инфаркт-ответственная артерия, n (%)	ПНА	79 (46%)
	ОА	30 (17%)
	ПКА	57 (33%)
	ИМБОКА	7 (5%)
ФВ, %	47 [40; 54]	
Острая сердечная недостаточность	ОЛЖН	45 (19%)
	Кардиогенный шок	22 (9%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	37 (16%)	
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	68 (29%)	
Длительность СД2 >10 лет, n (%)	67 (28%)	
Предшествующая гипогликемизирующая терапия, n (%)	Инсулин	53 (22%)
	Метформин	90 (38%)
	Сульфонилмочевина	86 (36%)
	идПП4	6 (3%)
	инГЛТ-2	3 (1%)
Гипогликемизирующая терапия в стационаре, n (%)	НВИТ	4 (2%)
	Базис-болюсная инсулинотерапия	149 (68%)
	Метформин	74 (31%)
	Сульфонилмочевина	64 (27%)
Максимальный уровень тропонина I, пг/мл	11470 [2060; 31420]	
рСКФ, мл/мин	61 [45; 80]	

Сокращения: идПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМбПST — инфаркт без подъема сегмента ST, ИМсПST — инфаркт с подъемом сегмента ST, инГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, НВИТ — непрерывная внутривенная инсулинотерапия, ОА — огибающая артерия, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКГ — селективная коронарография, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Параметры гликемического контроля во время стационарного лечения по поводу ОИМ

Параметр	Значение	
Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения	15 [8; 20]	
Первое значение гликемии при поступлении, ммоль/л	13,6±5,9	
Гликемия перед выпиской из стационара, ммоль/л	7,9±3,0	
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л	10,0±3,5	
Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л	2,7±1,7	
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии <3,9 ммоль/л, n (%)	36 (15%)	
Доля измерений гликемии в когорте в различных диапазонах	<6,1 ммоль/л	13%
	6,1-10,0 ммоль/л	49%
	>10,0 ммоль/л	38%

Примечание: SD — стандартное отклонение.

ОИМ путем активной коррекции гипергликемии [7]. Следует отметить, что в работах, посвященных ОИМ у больных сахарным диабетом, чаще всего изучается гликемия в течение первых суток; связь между уровнем гликемией в течение всего госпитального этапа и прогнозом при ИМ, как правило, остается за пределами интереса исследователей.

На сегодняшний день, существует консенсус по целевому диапазону гликемии и способам его достижения при остром коронарном синдроме. Согласно российским рекомендациям, целевой уровень глюкозы плазмы перед едой в течение суток 6,1-7,8 ммоль/л, при наличии медицинских и организационных факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л, необходимо избегать снижения глюкозы плазмы <6,0 ммоль/л [8]. Иными словами, диапазон допустимых значений составляет 6,1-10,0 ммоль/л. В представленной ниже работе изучается вопрос, насколько отклонения гликемии от целевого диапазона определяют прогноз больных ИМ.

Цель: исследовать связь между отклонениями гликемии от целевого диапазона во время стационарного лечения по поводу ОИМ у больных СД2 и отдаленным прогнозом.

Материал и методы

В одноцентровое когортное исследование включались больные ОИМ и сопутствующим СД2, последовательно госпитализированные в Региональный сосудистый центр на базе “Городской клинической больницы № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода” в течение 200 дней с 01.01.2018 по 19.07.2018гг. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом указанного выше медицинского учреждения. Из 927 пациентов с ОИМ, поступивших в данный период, в 237 случаях выявлен СД2 (26%), эти пациенты и составили исследуемую когорту. Клиническая характери-

ка пациентов представлена в таблице 1. Продолжительность госпитализации составила 11 [9; 14] дней. Медиана количества измерений уровня гликемии в течение госпитализации составила 15 [8; 20] раз, при поступлении гликемия исследовалась вне зависимости от последнего приема пищи, со вторых суток гликемия исследовалась натощак и перед основными приемами пищи. Отдаленный исход оценивался на 365 день от момента госпитализации.

Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Median [Q1; Q3]), среднего арифметического ± стандартного отклонения (Mean±SD). Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 10.0 и STATA/MP 16.1. Для оценки достоверности различий количественных данных использовался тест Mann-Whitney, долей — χ^2 Pearson, для изучения факторов, определяющих бинарный исход — дискриминантный анализ, для поиска оптимальной точки отсечения — ROC-анализ, для изучения выживаемости — построение кривых Kaplan-Meier, тест Gehan's-Wilcoxon и модель пропорциональных рисков Cox.

Результаты

Основные параметры гликемического контроля в исследуемой когорте во время стационарного лечения по поводу ОИМ представлены в таблице 2.

В течение госпитализации из 237 пациентов с сочетанием ИМ и СД2 скончались 34 пациента (летальность 14,3%). Для сравнения: из 690 пациентов ИМ, не имеющих диабета, смерть в стационаре наступила в 38 случаях (летальность составила 5,5%, $p<0,001$, χ^2 Pearson). На 365 день от момента госпитализации из 203 выписанных пациентов с СД2 смерть наступила в 19 случаях (9,4%), таким образом, общее число смертельных исходов в течение 1 года с учетом случаев смерти во время госпитализации составило 53 (22,3%).

Как и ожидалось, уровень гликемии при поступлении, так же как и средняя гликемия в течение

Таблица 3

Оценка информативности и значения различных факторов в отношении неблагоприятного исхода (дискриминантный анализ, Wilks' λ : 0,669, F (12,190) =7,875, p<0,001)

Фактор	F-remove	p	Толерантность	Коэффициент множественной корреляции (R ²)
Возраст	0,021812	0,882	0,819438	0,180562
ИМ в анамнезе	1,286801	0,258	0,833960	0,166040
Наличие ФП	1,974040	0,162	0,846977	0,153023
ОНМК в анамнезе	1,583287	0,209	0,905133	0,094867
ИМсПST или ИМбПST	0,212681	0,645	0,632060	0,367940
Выполнение ЧКВ	7,087564	0,008	0,778469	0,221531
max тропонин	0,013522	0,907	0,716539	0,283461
ФВ ЛЖ	8,770147	0,003	0,835703	0,164297
ОЛЖН и/или кардиогенный шок	7,769934	0,006	0,875151	0,124849
Доля измерений гликемии <6,5 ммоль/л	0,921981	0,338	0,664080	0,335920
Доля измерений гликемии >10,0 ммоль/л	7,912016	0,005	0,683180	0,316820
рСКФ	4,093605	0,044	0,846277	0,153723

Сокращения: ИМ — острый инфаркт миокарда, ИМсПST — инфаркт с подъемом сегмента ST, ИМбПST — инфаркт без подъема сегмента ST, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, max — максимальное значение.

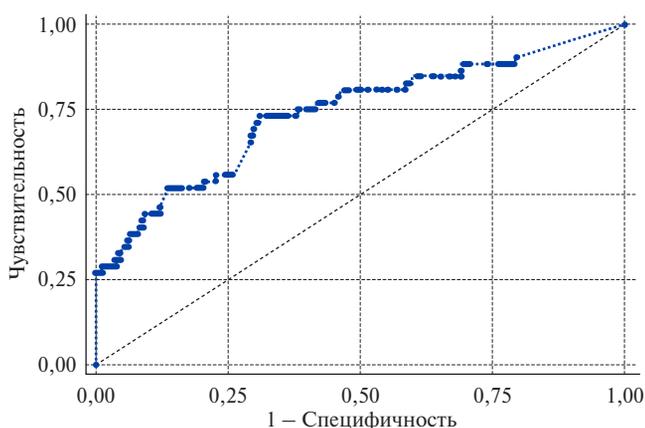


Рис. 1. ROC-кривая для времени пребывания гликемии >10,0 ммоль/л во время стационарного лечения по поводу ОИМ в отношении прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 12 мес.

госпитализации, у больных с неблагоприятным исходом оказались достоверно выше по сравнению с выжившими пациентами — 16,3 [10,8; 21,6] vs 11,6 [9,1; 16,3] ммоль/л и 11,7 [9,4; 15,3] vs 8,9 [7,6; 10,5] ммоль/л, соответственно (для обоих сравнений p<0,001, Mann-Whitney). Обратим внимание, что в допустимом диапазоне гликемии (6,1-10,0 ммоль/л) изучаемая когорта находилась менее половины времени пребывания в стационаре (49% от всех измерений гликемии, таблица 2). Разумеется, время пребывания гликемии в пределах допустимого диапазона у каждого пациента было индивидуальным. Поэтому в дальнейшем в соответствии с целями исследования прогноз больных будем соотносить с долей измерений гликемии за пределами допустимого диапазона. Для оценки

вклада различных факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом в течение времени наблюдения, воспользовались дискриминантным анализом, результаты которого приведены в таблице 3.

Ожидаемое и вполне очевидное влияние на исход оказывали выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), наличие острой сердечной недостаточности (ОСН) во время ОИМ и фракция выброса (ФВ) левого желудочка. Ассоциация между временем пребывания гликемии в диапазоне ниже 6,1 ммоль/л и неблагоприятным исходом оказалась незначительной и недостоверной. При этом время пребывания гликемии в диапазоне выше допустимых значений (>10,0) оказалось сильным предиктором смерти в течение 1 года (см. колонку F-remove). Можно видеть, что факторы, включенные в модель, имеют независимый характер (см. столбцы “Толерантность” и “Коэффициент множественной корреляции”).

Для оценки качества показателя времени пребывания гликемии >10,0 ммоль/л как предиктора неблагоприятного исхода проведен ROC-анализ. Площадь под кривой оказалась равной 0,74 (95% доверительный интервал 0,62-0,82) (рис. 1).

Также определена оптимальная точка отсечения для времени пребывания гликемии выше диапазона допустимых значений в отношении неблагоприятного исхода, она оказалась 0,45 (чувствительность 73% и специфичность 69%), другими словами — если у больного СД2 >45% измерений гликемии во время стационарного лечения по поводу ИМ оказываются >10,0 ммоль/л, шансы неблагоприятного исхода повышаются. И действительно, из 97 больных, имеющих >45% измерений >10,0 ммоль/л, смерть в те-

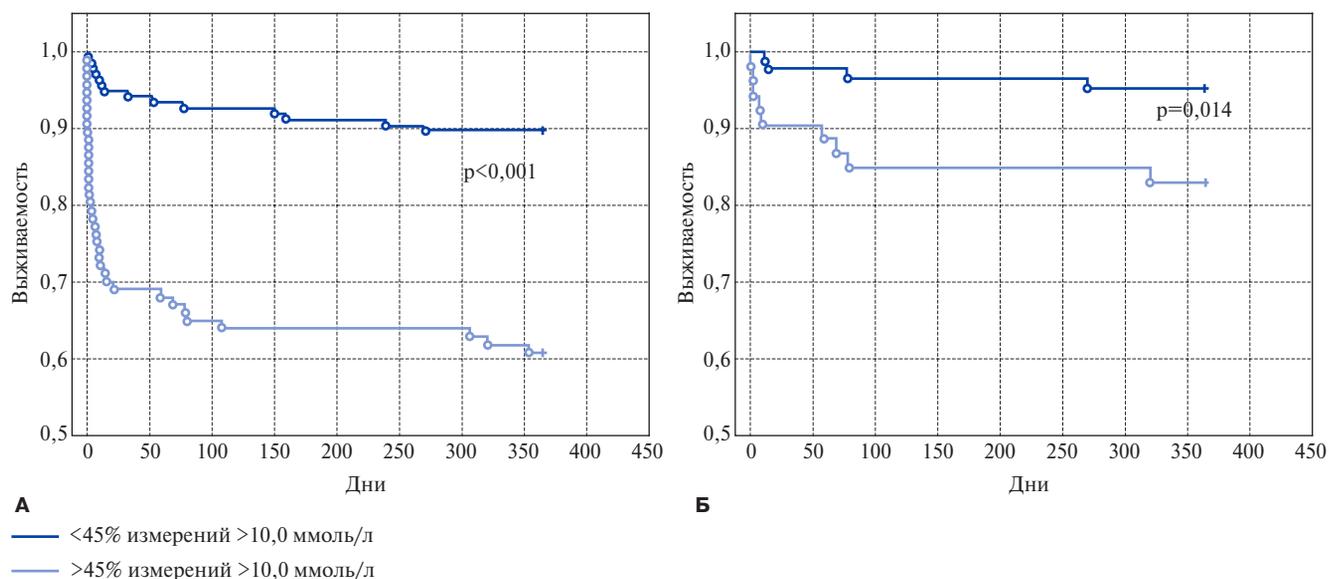


Рис. 2. Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) пациентов с различным гликемическим статусом **А**) в общей когорте, **Б**) в подгруппе с выполненным ЧКВ (для сравнения выживаемости Gehans` Wilcoxon test).

Таблица 4

Результаты многофакторного регрессионного анализа выживаемости в течение 12 мес. (модель пропорциональных рисков Cox, $p < 0,001$)

Параметр	RR	95% ДИ RR	p
Выполнение ЧКВ (да/нет)	0,32	0,17-0,63	0,001
ОЛЖН и/или кардиогенный шок (да/нет)	4,40	2,38-8,11	<0,001
ФВ ЛЖ <40% (да/нет)	1,58	0,87-2,83	0,129
Доля измерений гликемии выше 10,0 ммоль/л >45% (да/нет)	3,26	1,75-6,09	<0,001
рСКФ <55 мл/мин (да/нет)	1,93	1,03-3,61	0,041

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

Таблица 5

Результаты дискриминантного анализа предикторов пребывания гликемии >10,0 ммоль/л >45% времени в течение госпитализации (Wilks' λ : 0, 738, F (7,92) = 4,669, $p < 0,001$)

Фактор	F-remove	p	Толерантность	Коэффициент множественной корреляции (R^2)
Первое значение гликемии при поступлении	13,61304	<0,001	0,890903	0,109097
max тропонин	0,17673	0,675	0,923125	0,076875
Масса тела	2,11712	0,149	0,948427	0,051573
ОЛЖН и/или кардиогенный шок	0,02699	0,870	0,902161	0,097839
Инсулинотерапия до поступления	6,84471	0,010	0,837085	0,162915
Метформин до поступления	3,67191	0,058	0,935785	0,064215
Сульфонилмочевина до поступления	3,79453	0,054	0,820996	0,179004

Сокращения: ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, max — максимальное значение.

чение года наступила в 38 случаях (39%), для сравнения — из 140 больных, имеющих <45% измерений >10 ммоль/л, смерть наступила в 15 случаях (11%), $p < 0,001$ (χ^2 Pearson). Важно, что достоверная ассоциация между устойчивой гипергликемией во время госпитализации и прогнозом в течение 1 года выяв-

лялась не только в общей когорте пациентов, но даже в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ, хотя количество случаев смерти в этой подгруппе было закономерно меньше (рис. 2).

С помощью ROC-анализа определены оптимальные точки отсечения для ФВ и расчетная скорость

клубочковой фильтрации (рСКФ) в отношении неблагоприятного исхода в течение года. Для ФВ она составила 40% (чувствительность 63%, специфичность 79%), для рСКФ — 55 мл/мин (чувствительность 68%, специфичность 73%). Проведен многофакторный регрессионный анализ выживаемости. В модель включены факторы, определенные с помощью дискриминантного анализа. Результаты представлены в таблице 4. Видно, что наличие >45% измерений гликемии >10,0 ммоль/л сопровождается более чем 3-кратным увеличением риска смерти в течение 12 мес.

Проведен поиск предикторов пребывания гликемии >10,0 ммоль/л >45% времени в течение госпитализации по поводу ОИМ. Важно включить в модель факторы, которые становятся доступными в ближайшие часы после поступления. По результатам дискриминантного анализа выяснилось, что такими предикторами можно считать: 1) исходное (до развития ОИМ) регулярное применение инсулинов и 2) первое значение гликемии при поступлении (табл. 5). Обратим внимание, что стойкая гипергликемия в течение госпитализации не зависит от показателей тяжести ОИМ — уровня тропонинов (косвенно отражает массу необратимо поврежденного миокарда) и наличия ОСН в острой стадии заболевания. С помощью ROC-анализа определена оптимальная точка отсечения для первого значения гликемии, она составила 12,1 ммоль/л (чувствительность 77%, специфичность 65%).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило наличие устойчивой ассоциации между уровнем гликемии во время госпитализации по поводу ОИМ у больных СД2 и прогнозом в течение года. Следует подчеркнуть, что значение имеет не только первое значение гликемии при поступлении, но и гликемия на протяжении всего стационарного этапа лечения. Первое значение гликемии при поступлении всегда включает в себя компонент стрессовой гипергликемии, в значительной степени определяется выраженностью гемодинамических нарушений и в некотором смысле является маркером тяжести ОИМ (в частности, у больных с острой левожелудочковой недостаточностью и/или кардиогенным шоком первое значение гликемии при поступлении составило 16,3 [10,6; 21,6] vs 11,6 [9,0; 15,8] ммоль/л у больных ОИМ без ОСН, $p < 0,001$ Mann-Whitney). Очевидно, что первое значение гликемии при поступлении является немодифицируемым фактором.

В отличие от первого значения гликемии при поступлении, стойкая гипергликемия в течение всего стационарного этапа лечения в меньшей степени зависит от тяжести ОИМ. Обратим вни-

мание на результаты дискриминантного анализа (табл. 5) — пребывание гликемии выше диапазона допустимых рекомендациями значений не определялось ни максимальным уровнем тропонина, ни наличием ОСН. Наличие ассоциации доли измерений гликемии выше рекомендованного диапазона не только с летальностью во время госпитализации, но и с отдаленным прогнозом в течение ближайших 12 мес. свидетельствует в пользу патогенетического значения гипергликемии. Иными словами, обнаруженный факт позволяет рассматривать гипергликемию при ОИМ не столько как маркер стресса, обусловленного тяжелой кардиоваскулярной патологией, сколько как важный и потенциально контролируемый параметр, оказывающий влияние на дальнейшее течение заболевания. Не менее важно, что состояние гликемии определяет прогноз не только у пациентов, не получивших эндоваскулярное лечение (обеспечивших наибольший вклад в общее количество смертельных исходов во время стационарного лечения), но и у пациентов, подвергнутых ЧКВ (рис. 2 Б).

Проведенное исследование отвечает на вопрос, какие предикторы критического превышения целевого диапазона могут выявляться на момент поступления больного с ОИМ в стационар. Ответ на этот вопрос создает предпосылки к определению фенотипов пациентов, нуждающихся в различном подходе к управлению гликемией во время стационарного лечения ОИМ. Современные рекомендации подразумевают вариативность в сахароснижающей терапии при ИМ. Очевидно, что пациенты неблагоприятного фенотипа, определяемого на основании выявленных предикторов, будут требовать более интенсивного подхода к управлению гликемией. С учетом результатов дискриминантного анализа (табл. 5) предикторами неблагоприятного гликемического профиля во время стационарного лечения являются инсулинотерапия на догоспитальном этапе и первое значение гликемии при поступлении >12,1 ммоль/л. Такие пациенты составляют неблагоприятный фенотип и нуждаются в более интенсивных методах управления гликемией с момента госпитализации по поводу ОИМ.

Ограничения исследования. Ограничения представленных результатов связаны в первую очередь с ретроспективным характером исследования. Количество исследований гликемии отличалось у различных пациентов. В случаях наступления смерти в первые сутки пребывания количество исследований гликемии было очевидно незначительным, что могло повлиять на конечный результат. Также следует учесть, что исследование являлось одноцентровым, поэтому состояние гликемического контроля при ОИМ, описанное в статье, характеризует в первую очередь рутинную клиническую работу конкрет-

ного учреждения и может отличаться от учреждений, использующих иную практику.

Заключение

1. Гипергликемия во время стационарного лечения по поводу ОИМ у больных СД2 типа, в отличие от первого значения гликемии при поступлении, не зависит от осложнений ОИМ и не является маркером тяжести сердечно-сосудистой патологии.

2. Плохой гликемический контроль (>45% измерений глюкозы выше порога 10,0 ммоль/л) во время госпитализации по поводу ОИМ у больных СД2 ассоциирован с повышенным риском смерти в стационаре и в течение последующих 12 мес., в т.ч. у пациентов, которым проводилось эндоваскулярное лечение.

3. Выявлены предикторы низкого качества гликемического контроля (инсулинотерапия до ОИМ, уровень глюкозы при поступлении >12,1 ммоль/л), что создает предпосылки для определения фенотипа пациентов, нуждающихся в более интенсивных методах управления гликемией с момента поступления в стационар.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Larsson SC, Wallin A, Hakansson N, et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2018;262:66-70. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.099.
- Lettingo M, Andell P, Zeymer U, et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2017;3(4):198-213. doi:10.1093/ehjcvp/pvw049.
- Strongin LG, Bushueva AV, Pochinka IG, et al. Diabetes mellitus and hospital mortality at myocardial infarction. Data of the hospital register of acute coronary syndrome. *Medical almanac.* 2018;4(55):174-7. (In Russ.) Стронгин Л.Г., Бушуева А.В., Починка И.Г. и др. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда. Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома. *Медицинский альманах.* 2018;4(55):174-7. doi:10.21145/2499-9954-2018-4-174-177.
- Singh K, Hibbert B, Singh B, et al. Meta-Analysis of admission hyperglycaemia in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: a cause or a marker of mortality? *Eur Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2015;1(4):220-8. doi:10.1093/ehjcvp/pvw023.
- Ametov AS, Pugovkina YV, Chernikova NA. Management of hyperglycemia in acute coronary syndrome. Issues and solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;3(3):98-105. (In Russ.) Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А. Управление гипергликемией при остром коронарном синдроме. *Проблемы и решения. Медицинский Совет.* 2016;3(3):98-105. doi:10.21518/2079-701X-2016-3-98-105.
- Bessonov IS, Kuznetsov VA, Ziryakov IP, et al. Impact of Diabetes Mellitus and blood glucose levels on the results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions. *Kardiologiya.* 2019;59(3S):16-22. (In Russ.) Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П. и др. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. *Кардиология.* 2019;59(3S):16-22. doi:10.18087/cardio.2520.
- Kakorin SV, Iskandaryan RA, Mkrtumyan AM. Perspectives on reducing mortality attributed to acute myocardial infarction among patients with type 2 diabetes mellitus in multicenter randomized trials. *Diabetes mellitus.* 2016;19(2):141-9. (In Russ.) Какорин С.В., Искандарян Р.А., Мкртумян А.М. Перспективы снижения смертности больных сахарным диабетом 2 типа от острого инфаркта миокарда по данным многоцентровых рандомизированных исследований. *Сахарный диабет.* 2016;19(2):141-9. doi:10.14341/DM200412-6.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1-144. doi:10.14341/DM221S1.

Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра

Вайсберг А. Р., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В.

Цель. Изучить распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), госпитализированных в городской центр лечения ХСН.**Материал и методы.** По данным локального регистра в исследование последовательно включены 183 пациента (99 мужчин и 84 женщины), госпитализированных в городской центр лечения ХСН г. Нижний Новгород с 1 сентября 2019г. Обследование и лечение проводилось в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. В первые 48 ч от госпитализации проводилось определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 "soluble suppression of tumorigenicity-2" (sST2), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, цистатина С, креатинина крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Для характеристики нарушений углеводного обмена всем пациентам проводилось исследование глюкозы плазмы натощак, уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и фруктозамина.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета прикладных программ R (R Core Team (2019)).

Результаты. Встречаемость нарушений углеводного обмена среди больных ХСН, госпитализированных по поводу декомпенсации, составила 75,89%, в т.ч. ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа у 31,25%, впервые выявленная дизгликемия у 44,64% пациентов. Менее одной четвертой пациентов имели нормальные показатели углеводного обмена по данным HbA_{1c}, фруктозамина и глюкозы плазмы натощак.Выраженность нарушений углеводного обмена была статистически значимо взаимосвязана с тяжестью ХСН по таким критериям, как тест 6-минутной ходьбы, функциональный класс ХСН, уровень sST2, некоторые параметры ремоделирования сердца. Среди используемых критериев нарушений углеводного обмена наиболее тесно с критериями тяжести ХСН был ассоциирован уровень HbA_{1c}.**Заключение.** Нарушения углеводного обмена у пациентов ХСН являются широко распространенными и недостаточно диагностированными при рутинном обследовании. Взаимосвязь показателей углеводного обмена и показателей тяжести течения ХСН обосновывает необходимость активного выявления дизгликемии у этих пациентов с целью потенциального влияния на прогноз.**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет.**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Вайсберг А. Р.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Поляков Д. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Омарова Ю. В. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-0942-6070.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a2912v@mail.ru

КДРлж — конечный диастолический размер левого желудочка, СД2 — сахарный диабет 2 типа, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NGal — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, sST2 — растворимая циркулирующая в кровотоке форма Growth Stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2.**Рукопись получена** 19.02.2021**Рецензия получена** 28.02.2021**Принята к публикации** 09.03.2021**Для цитирования:** Вайсберг А. Р., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4330. doi:10.15829/1560-4071-2021-4330**Carbohydrate metabolism disorders in patients with heart failure: data from the local registry**

Vaisberg A. R., Tarlovskaya E. I., Fomin I. V., Polyakov D. S., Omarova Yu. V.

Aim. To study the prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with heart failure (HF) hospitalized in the city HF center.**Material and methods.** According to the local registry, the study sequentially included 183 patients (99 men and 84 women) hospitalized in the Nizhny Novgorod city HF center from September 1, 2019. The examination and treatment were carried out in accordance with the current clinical guidelines. In the first 48 hours after hospitalization, the concentration of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide, soluble stimulating growth factor 2 (sST2), neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, blood creatinine was determined. The glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI equation. To assess the carbohydrate metabolism disorders, all patients were studied for fasting plasma glucose, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and fructosamine.

Statistical data processing was carried out using the R statistics package (R Core Team (2019)).

Results. The incidence of carbohydrate metabolism disorders among patients with decompensated HF was 75,89%, including previously diagnosed type 2 diabetes in 31,25%, newly diagnosed dysglycemia in 44,64% of patients. Less than one fourth of patients had normal parameters of carbohydrate metabolism according to HbA_{1c}, fructosamine and fasting plasma glucose.The severity of carbohydrate metabolism disorders was significantly correlated with the severity of HF according to the following criteria: 6-minute walk test, HF functional class, sST2 level, and some parameters of cardiac remodeling. Among the criteria used for carbohydrate metabolism disorders, the HbA_{1c} level was most closely associated with the criteria for HF severity.**Conclusion.** Carbohydrate metabolism disorders in HF patients are widespread and underdiagnosed during routine examination. The interrelation of carbohydrate metabolism parameters and indicators of HF severity is rationale for active

detection of dysglycemia in these patients in order to potentially influence the prognosis.

Keywords: heart failure, carbohydrate metabolism disorders, diabetes.

Relationships and Activities: none.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Vaisberg A. R.* ORCID: 0000-0003-3658-5330, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168, Omarova Yu. V. ORCID: 0000-0002-0942-6070.

*Corresponding author:
a2912v@mail.ru

Received: 19.02.2021 **Revision Received:** 28.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Vaisberg A. R., Tarlovskaya E. I., Fomin I. V., Polyakov D. S., Omarova Yu. V. Carbohydrate metabolism disorders in patients with heart failure: data from the local registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4330. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4330

Актуальность изучения проблемы нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обусловлена высокой распространенностью сахарного диабета 2 типа (СД2) и предиабета у пациентов с ХСН, общностью механизмов патогенеза и взаимным негативным влиянием на качество жизни и прогноз пациентов. Число больных СД2 и ХСН как в Российской Федерации, так и во всем мире ежегодно увеличивается [1].

Цель: изучить распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с ХСН, госпитализированных в городской центр лечения ХСН (ГБУЗ НО ГКБ 38 г. Нижний Новгород), а также взаимосвязь показателей гликемического статуса и тяжести течения ХСН.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В локальный регистр было последовательно включено 183 пациента с ХСН любой этиологии в возрасте 18 лет и старше (99 мужчин и 84 женщины). Все пациенты получали лечение по поводу декомпенсации ХСН в городском центре ХСН г. Нижний Новгород. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [2].

Пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Vivid3» (Австрия, 2007) трансторакальным методом по стандартному протоколу с помощью монокристаллического фазированного датчика SP3-8. В первые 48 ч от госпитализации проводилось определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 «soluble suppression of tumorigenicity-2» (sST2), нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGal), цистатина С, креатинина крови, рассчитывалась ско-

рость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Всем пациентам проводилось исследование уровня глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и фруктозамина. Под дизгликемией в данном исследовании понимали СД2 и предиабет [3]. Нарушения углеводного обмена (СД2 и предиабет) верифицировались в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [4]. Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Start Fax-2100. Встречаемость нарушений углеводного обмена анализировалась у пациентов, соответствовавших критериям ХСН по уровню NT-proBNP (>125 пг/мл) и тесту 6-минутной ходьбы (Т6МХ) (<551 м). В анализируемую группу вошло 58 (51,8%) мужчин и 54 (48,2%) женщины в возрасте 75,0 [65,0; 80,0] лет.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета R [5]. Для оценки нормальности распределения количественного признака использовался тест Шапиро-Уилка, а также визуальная оценка формы распределения. Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль), а для номинативных — в процентной доле. При оценке уровня статистической значимости различий в подгруппах использовался U критерий Манна-Уитни, а для анализа различий частот использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера при небольших размерах подгрупп. В случае множественных сравнений применялась поправка на множественные сравнения Беньямини-Хохберга. При построении регрессионных моделей использованы методы линейной регрессии. За критический уровень значимости нулевых гипотез был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность дизгликемии в обследованной когорте при использовании критериев HbA_{1c}, фруктозамин и глюкоза плазмы натощак составила 75,89%, в т.ч. у 31,25% пациентов был ранее диагностированный СД2 и у 50 пациентов (44,64%) была

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с ХСН в зависимости от гликемического статуса по уровню HbA_{1c}

Показатель	Группа 1, n=37	Группа 2, n=39	p*
Возраст, лет	77,0 [71,0; 82,0]	71,0 [64,0; 78,0]	0,012
Пол, м/ж, абс./%	23/14 [62,2/37,8]	20/19 [51,3/48,7]	0,468
Т6МХ, м	265 [245; 350]	247 [90,0; 285]	0,016
NYHA I-II/III-IV ФК, абс./%	1/11/23/2 [2,7/29,7/62,2/5,41]	0/3/25/11 [0/7,69/64,1/28,2]	0,004
NYHA I-II/III-IV ФК, абс./%	12/25 [32,4/67,6]	3/36 [7,69/92,3]	0,016
ФВ, %	57,0 [46,0; 62,5]	53,5 [38,2; 57,0]	0,060
СнФВ/СннФВ/СнпФВ, абс./%	22/5/4 [71,0/16,1/12,9]	20/11/7 [52,6/28,9/18,4]	0,317
ШОКС, баллы	2,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,258
ДД ЛЖ, 0/1/2, абс./%	28/8/1 [75,5/21,6/2,7]	22/15/2 [56,4/38,5/5,13]	0,207
ИММЛЖ, г/м ²	115 [102; 138]	131 [114; 152]	0,197
ЛПпр, мм	45,0 [42,0; 48,0]	48,0 [44,0; 50,0]	0,175
ППпр, мм	42,5 [37,5; 46,8]	42,0 [37,0; 44,8]	0,491
ТМЖП, мм	13,0 [12,0; 14,0]	13,5 [11,0; 15,0]	0,804
ТЗСЛЖ, мм	13,0 [12,0; 13,0]	12,0 [11,0; 14,0]	0,372
КДО ЛЖ, мл	96,0 [74,8; 127]	103 [68,5; 152]	0,569
КСО ЛЖ, мл	40,5 [27,2; 57,0]	47,5 [30,8; 81,8]	0,355
КДР ЛЖ, мм	50,0 [42,0; 53,0]	57,0 [48,0; 61,0]	0,034
КСР ЛЖ, мм	33,5 [29,2; 40,8]	44,5 [31,0; 51,0]	0,099
ПЖ, мм	34,0 [31,0; 37,0]	34,0 [30,8; 36,2]	0,659
HbA _{1c} , %	5,30 [5,10; 5,60]	6,00 [5,82; 6,30]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,60 [5,10; 6,00]	6,30 [5,20; 7,55]	0,031
Инсулин, мМЕ/л	1,96 [1,05; 3,53]	2,92 [1,02; 8,25]	0,143
НОМА индекс	0,42 [0,23; 0,92]	0,72 [0,25; 2,27]	0,409
Фруктозамин, мкмоль/л	282 [237; 315]	305 [269; 362]	0,028
Цистатин С, мкг/мл	3,00 [2,60; 4,40]	2,80 [2,26; 3,70]	0,259
NGal, нг/мл	26,2 [21,3; 32,2]	25,9 [19,5; 34,9]	0,693
вЧСРБ, мг/л (МЕ/л в ан.)	11,5 [11,5; 11,6]	11,5 [11,5; 12,4]	0,146
NT-proBNP, пг/мл	1225 [501; 2721]	1967 [959; 2809]	0,149
sST2, нг/мл	25,7 [18,4; 47,5]	41,0 [26,2; 60,9]	0,038

Примечание: * — достоверность различий между группами 1 и 2.

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДД — диастолическая дисфункция, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛПпр — поперечный размер левого предсердия, ПЖ — правый желудочек, ППпр — поперечный размер правого предсердия, СннФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СнпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СнФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; НОМА-IR), NGal — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, sST2 — растворимая циркулирующая в кровотоке форма Growth STimulation expressed gene 2.

впервые выявлена дизгликемия. Только 24,11% пациентов имели нормальные показатели углеводного обмена. Среди пациентов с впервые выявленной дизгликемией только один показатель был отклонен от нормы у 26 из 112 пациентов (23,21%). У 24 (21,43%) от нормы были отклонены 2 показателя.

Для дальнейшего анализа пациенты распределялись на 2 группы: без нарушений углеводного обмена и с дизгликемией, в т.ч. пациенты с уже установленным ранее диагнозом СД2. Разделение пациентов на группы с дизгликемией и без дизгликемии проводили в зависимости от уровня гликолизированного ге-

моглобина (табл. 1), фруктозамина (табл. 2), глюкозы плазмы натощак (табл. 3).

При разделении по уровню HbA_{1c} (табл. 1) при анализе полученных данных было выявлено, что пациенты с дизгликемией моложе, чем пациенты без нарушений углеводного обмена. Пациенты с нарушениями углеводного обмена по сравнению с пациентами с нормогликемией статистически значимо чаще относились к III-IV функциональному классу (ФК) ХСН, реже имели II ФК ХСН, имели меньшие показатели дистанции Т6МХ. Основную массу пациентов обеих групп составили пациенты с сохранен-

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с ХСН в зависимости от гликемического статуса при делении по уровню фруктозамина (n=112)

Показатель	Группа 3, n=34	Группа 4, n=78	p*
Возраст, лет	76,5 [67,2; 82,0]	73,5 [64,0; 79,8]	0,136
Пол, м/ж, абс./%	15/19 [44,1/55,9]	43/35 [55,1/44,9]	0,386
Т6МХ, м	275 [250; 400]	250 [180; 299]	0,008
NYHA I/II/III/IV ФК, абс./%	4/8/19/3 [11,8/23,5/55,9/8,82]	1/14/47/16 [1,28/17,9/60,3/20,5]	0,050
NYHA I-II/III-IV ФК, абс./%	12/22 [35,3/64,7]	15/63 [19,2/80,8]	0,112
ФВ, %	54,0 [46,0; 61,0]	55,0 [40,0; 60,0]	0,779
СНсФВ/СНнФВ/СНпФВ, абс./%	19/5/7 [61,3/16,1/22,6]	43/16/14 [58,9/21,9/19,2]	0,776
ШОКС, баллы	2,50 [2,00; 3,00]	2,50 [2,00; 3,00]	0,669
ДД ЛЖ, 0/1/2, абс./%	25/8/1 [73,5/23,5/2,94]	52/23/3 [66,7/29,5/3,85]	0,852
ИММЛЖ, г/м ²	121 [108; 142]	124 [105; 150]	0,754
ЛПпр, мм	46,0 [42,8; 50,0]	47,0 [43,0; 50,0]	0,489
ППпр, мм	41,0 [36,8; 44,2]	42,0 [38,0; 47,0]	0,428
Легочная гипертензия 0/1, абс./%	18/16 [52,9/47,1]	24/54 [30,8/69,2]	0,044
ТМЖП, мм	13,0 [12,0; 15,0]	13,0 [11,2; 15,0]	0,845
ТЗСЛЖ, мм	13,0 [11,0; 14,0]	12,0 [11,0; 13,8]	0,543
КДО ЛЖ, мл	90,0 [78,0; 104]	104 [69,0; 151]	0,291
КСО ЛЖ, мл	39,0 [31,0; 51,0]	46,0 [28,0; 82,0]	0,273
КДР ЛЖ, мм	50,0 [44,0; 53,5]	54,0 [47,0; 61,0]	0,070
КСР ЛЖ, мм	35,5 [28,5; 40,8]	38,0 [30,8; 50,0]	0,229
ПЖ, мм	33,0 [30,0; 37,8]	34,0 [31,2; 38,0]	0,464
HbA _{1c} , %	5,30 [5,05; 5,65]	5,70 [5,40; 6,00]	0,010
Глюкоза, ммоль/л	5,55 [4,90; 5,97]	6,00 [5,10; 7,10]	0,033
Инсулин, мМЕ/л	1,47 [0,75; 2,66]	2,32 [1,00; 4,60]	0,060
НОМА индекс	0,34 [0,20; 0,63]	0,64 [0,24; 1,20]	0,126
Фруктозамин, мкмоль/л	244 [230; 260]	309 [289; 344]	<0,001
Цистатин С, мкг/мл	3,00 [1,90; 4,40]	2,80 [2,23; 3,63]	0,595
NGal, нг/мл	22,5 [18,6; 28,2]	25,6 [17,8; 33,5]	0,317
вСРБ, мг/л	11,5 [10,2; 14,0]	11,5 [11,5; 13,4]	0,648
NT-proBNP, пг/мл	1426 [534; 2646]	1375 [621; 2922]	0,653
sST2, нг/мл	28,0 [21,2; 54,2]	38,8 [22,4; 58,1]	0,197

Примечание: * — достоверность различий между группами 3 и 4.

Сокращения: вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДД — диастолическая дисфункция, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛПпр — поперечный размер левого предсердия, ПЖ — правый желудочек, ППпр — поперечный размер правого предсердия, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HOMA-IR), NGal — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, sST2 — растворимая циркулирующая в кровотоке форма Growth Stimulation expressed gene 2.

ной фракцией выброса, однако имелась тенденция к более высоким значениям фракции выброса у пациентов с нормогликемией. При анализе параметров ЭхоКГ у пациентов с дизгликемией имело место статистически значимое увеличение конечного диастолического размера левого желудочка (КДРлж). Несмотря на отсутствие межгрупповых различий по уровню NT-proBNP, у пациентов с дизгликемией был статистически значимо повышен уровень sST2.

При делении пациентов по гликемическому статусу на основании уровня фруктозамина (табл. 2),

как и при подразделении по уровню HbA_{1c}, пациенты с дизгликемией имели более низкие показатели Т6МХ, чаще относились к III-IV ФК ХСН, причем частота IV ФК ХСН была в 2 раза выше, чем при нормогликемии. Статистически значимо чаще в группе дизгликемии встречались признаки легочной гипертензии и имелась тенденция к повышению КДРлж.

Основные клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с ХСН в зависимости от гликемического статуса при делении по уровню глюкозы плазмы натошак представлены

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с ХСН в зависимости от гликемического статуса при делении по уровню глюкозы плазмы натощак (n=112)

Показатель	Группа 5, n=52	Группа 6, n=60	p*
Возраст, лет	77,0 [67,8; 82,0]	71,0 [64,0; 78,2]	0,047
Пол, м/ж, абс./%	27/25 [51,9/48,1]	31/29 [51,7/48,3]	1,000
Т6МХ, м	265 [238; 350]	260 [145; 300]	0,142
NYHA I/II/III/IV ФК, абс./%	3/13/32/4 [5,77/25,0/61,5/7,69]	2/9/34/15 [3,33/15,0/56,7/25,0]	0,068
NYHA I-II/III-IV ФК, абс./%	16/36 [30,8/69,2]	11/49 [18,3/81,7]	0,189
ФВ, %	54,5 [45,8; 60,0]	55,0 [39,8; 60,0]	0,615
СнФВ/СннФВ/СнпФВ, абс./%	31/7/10 [64,6/14,6/20,8]	31/14/11 [55,4/25,0/19,6]	0,411
ШОКС, баллы	2,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,085
ДД ЛЖ, 0/1/2, абс./%	41/10/1 [78,8/19,2/1,92]	36/21/3 [60,0/35,0/5,0]	0,099
ИММЛЖ, г/м ²	120 [105; 139]	130 [106; 154]	0,272
ЛПпр, мм	47,0 [42,5; 50,0]	47,0 [43,2; 50,0]	0,624
ППпр, мм	42,0 [39,0; 48,5]	42,0 [37,0; 46,0]	0,521
ТМЖП, мм	13,0 [11,5; 14,5]	14,0 [12,0; 15,0]	0,176
ТЗСЛЖ, мм	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 14,0]	0,428
КДО ЛЖ, мл	100 [71,0; 127]	89,0 [70,0; 152]	0,540
КСО ЛЖ, мл	42,0 [31,0; 57,0]	46,0 [26,0; 82,0]	0,498
КДР ЛЖ, мм	49,5 [44,0; 54,0]	56,0 [48,2; 61,0]	0,011
КСР ЛЖ, мм	35,0 [29,0; 40,0]	42,0 [31,0; 51,0]	0,048
ПЖ, мм	33,0 [31,0; 38,0]	34,0 [31,0; 39,0]	0,687
HbA _{1c} , %	5,20 [5,00; 5,68]	5,90 [5,60; 6,20]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,15 [4,88; 5,60]	6,60 [6,10; 7,43]	<0,001
Инсулин, мМЕ/л	1,50 [0,78; 2,83]	3,15 [1,00; 7,32]	0,009
НОМА индекс	0,35 [0,17; 0,63]	0,84 [0,28; 2,22]	0,006
Фруктозамин, мкмоль/л	275 [244; 304]	305 [267; 348]	0,002
Цистатин С, мкг/мл	2,80 [2,05; 3,26]	2,80 [2,24; 3,71]	0,337
NGal, нг/мл	21,9 [17,6; 27,7]	28,3 [19,1; 34,5]	0,034
вЧСРБ, мг/л (МЕ/л в ан.)	11,5 [9,65; 13,6]	11,5 [11,5; 14,0]	0,031
NT-proBNP, пг/мл	1024 [498; 2516]	1788 [798; 2962]	0,064
sST2, нг/мл	28,6 [21,2; 47,6]	41,0 [22,8; 80,5]	0,023

Примечание: * — достоверность различий между группами 5 и 6.

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДД — диастолическая дисфункция, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛПпр — поперечный размер левого предсердия, ПЖ — правый желудочек, ППпр — поперечный размер правого предсердия, СнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СннФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СнсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; НОМА-IR), NGal — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, sST2 — растворимая циркулирующая в кровотоке форма Growth STimulation expressed gene 2.

в таблице 3. Пациенты с дизгликемией были статистически значимо моложе, имели статистически достоверно большую дилатацию левого желудочка по результатам КДРлж и конечного систолического размера левого желудочка. В группе дизгликемии имелась тенденция к повышению уровня NT-proBNP и достоверное повышение уровня sST2, высокочувствительного С-реактивного белка и уровня NGal.

Наиболее значимые различия по критериям тяжести ХСН, таким как Т6МХ, преобладание III-IV ФК, ЭхоКГ критерии дилатации ЛЖ (КДРлж), уро-

вень sST2, имели место при разделении пациентов на группы с нарушениями и без нарушений углеводного обмена по уровню HbA_{1c}. Поэтому при анализе этиологических факторов ХСН и проводимой до госпитализации терапии нами также было взято за основу деление по уровню HbA_{1c} (табл. 4). У пациентов с нарушениями углеводного обмена статистически значимо чаще встречалась ишемическая этиология ХСН, имелась тенденция к повышению частоты хронической болезни почек 2-3а стадии в группе дизгликемии. Взаимосвязи между гликемическим статусом и проводимой терапией ХСН не выявлено.

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов 1 и 2 группы в зависимости от нарушений углеводного обмена

Показатель	Группа 1, n=37	Группа 2, n=39	p*
Возраст, лет	77,0 [71,0; 82,0]	71,0 [64,0; 78,0]	0,012
Пол, м/ж, абс./%	23/14 [62,2/37,8]	20/19 [51,3/48,7]	0,468
Длительность госпитализации, койко-дней	9,00 [8,00; 14,0]	11,0 [8,00; 14,0]	0,345
ГБ, абс./%	35/94,6	39/100	0,234
ИБС (стенокардия), абс./%	17/47,2	24/61,5	0,311
ИМ в анамнезе, абс./%	11/29,7	18/46,2	0,216
ДКМП, абс./%	2/5,41	3/7,69	1,000
СД, абс./%	0/0	35/89,7	<0,001
ФП пароксизмальная/постоянная, абс./%	8/14 [21,6/37,8]	12/14 [30,8/35,9]	0,641
ТИА/ОНМК в анамнезе, абс./%	5/13,5	6/15,4	1,000
Ишемическая этиология СН, абс./%	21 [56,8%]	32 [82,1%]	0,032
Анемия, абс./%	14 [37,8%]	10 [25,6%]	0,370
ХОБЛ, абс./%	8/21,6	10/25,6	0,887
Пневмония, абс./%	3 [8,11%]	4 [10,3%]	1,000
Онкологические заболевания в анамнезе, абс./%	6/16,2	12/30,8	0,222
Ожирение 0/1/II/III, абс./%	22/9/3/3 [59,5/24,3/8,11/8,11]	20/12/4/3 [51,3/30,8/10,3/7,69]	0,910
Заболевания ЩЖ в анамнезе, абс./%	4 [10,8%]	8 [20,6%]	0,166
Заболевания суставов, абс./%	13 [35,1%]	7 [17,9%]	0,150
ХБП 0/1/2/3а/3б/4/5, абс./%	2/3/9/9/8/6/0 [5,41/8,11/24,3/24,3/21,6/16,2/0]	0/0/18/11/6/3/1 [0/0/46,2/28,2/15,4/7,69/2,56]	0,094
СКФ, мл/мин/1,73 м ² _(СКД-ЕП)	55,5 [36,3; 65,3]	55,0 [46,1; 69,6]	0,296
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² _(СКД-ЕП) , абс./%	22 [59,5%]	23 [59,0%]	1,000
Число сопутствующих заболеваний	5,00 [3,00; 6,00]	5,00 [4,00; 7,00]	0,142
САД, мм рт.ст.	140 [118; 150]	130 [120; 160]	0,742
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	0,406
ЧСС, уд./мин	80,0 [78,0; 94,0]	89,0 [76,0; 101]	0,754

Примечание: * — достоверность различий между группами 1 и 2.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩЖ — щитовидная железа.

Обсуждение

Высокая распространенность дизгликемии (75,89% пациентов) в обследованной когорте пациентов ХСН сопоставима как с результатами регистров, в которых распространенность СД2 составляет в среднем 27% по сравнению с 31,25% в нашем исследовании [6], так и с результатами клинических исследований, в которых распространенность дизгликемии доходила до 80% [7-10].

В нашем исследовании пациенты с дизгликемией были статистически достоверно моложе, чем пациенты без нарушений углеводного обмена. Это не совпадает с данными ряда клинических исследований, в которых пациенты с дизгликемией были старше [7-10]. Тем не менее, средний возраст наших пациентов соответствует данным международных и национальных эпидемиологических исследований, в т.ч. ЭПОХА-ХСН [1, 6].

В нашем исследовании у пациентов с нарушениями углеводного обмена статистически значимо чаще встречалась ишемическая этиология ХСН. По данным литературы ишемическая этиология ХСН и на-

личие дизгликемии взаимосвязаны, хотя это может не представлять четкого причинно-следственного механизма, а отражать общие звенья патогенеза. Так, в шведском регистре ХСН (Swedish Heart Failure Registry) СД2 был более распространен у пациентов с ИБС, чем у пациентов без неё (30% vs 19%) [11].

Выраженность нарушений углеводного обмена в нашем исследовании была статистически значимо взаимосвязана с тяжестью ХСН, что не противоречит данным как регистров сердечной недостаточности, так и клинических исследований, продемонстрировавших, что дизгликемия по сравнению с нормогликемией связана с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности, причем в ряде исследований наиболее высокий риск смерти наблюдался у пациентов с впервые диагностированным СД2 [7, 8, 10].

При анализе наших данных внимание привлекал статистически значимо более высокий уровень sST2 у пациентов с дизгликемией в сравнении с пациентами без нарушений липидного обмена при разделении по уровню HbA_{1c}. Наряду с этим, пациен-

ты с и без дизгликемии достоверно не отличались по уровню NT-proBNP.

ST2 и NT-proBNP отражают протекание двух разных, но пересекающихся биологических процессов, поэтому маркеры дают независимую и дополняющую друг друга информацию. Будучи маркерами неустойчивости гемодинамики или растяжения кардиомиоцитов, NT-proBNP/BNP больше подходят для идентификации ХСН, но имеют меньшее значение для прогноза. ST2 является наиболее сильным и клинически значимым прогностическим маркером кумулятивных кардиоваскулярных событий и смертности, степень повышения sST2 не зависит от этиологии ХСН, а также от возраста, пола, частоты сердечных сокращений, индекса массы тела, уровня гемоглобина, наличия фибрилляции предсердий [12].

В нашем исследовании среди используемых критериев нарушений углеводного обмена наиболее тесно с критериями тяжести ХСН был ассоциирован уровень HbA_{1c}.

В некоторых рекомендациях подчеркивается, что использование определения глюкозы плазмы натощак, 2-часового теста на толерантность к глюкозе или уровня HbA_{1c} в равной степени целесообразно [13]. Ряд работ обосновывает преимущественное значение HbA_{1c} как более связанного с сердечно-сосудистым риском [14].

Более сильная связь, обнаруженная между HbA_{1c} и возникающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, может быть объяснена способностью HbA_{1c} отражать среднюю гликемию. Значения фруктозами-

на отражают более краткосрочные уровни гликемии, чем HbA_{1c} — 2-3 нед. Фруктозамин может быть средством выбора, когда необходимо оценить гликемический контроль у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек (стадии 4 и 5) [15], при анемии или гемоглобинопатии [16].

Ограничения исследования. Результаты настоящего исследования следует интерпретировать в контексте нескольких ограничений. Настоящее наблюдение включают только госпитализированных пациентов с ХСН. Пациентам не проводился глюкозотолерантный тест, что могло быть причиной недооценки истинной распространенности нарушений углеводного обмена.

Заключение

Таким образом, по данным локального регистра дизгликемия наблюдалась у почти 3/4 пациентов с ХСН. Выраженность нарушений углеводного обмена была статистически значимо взаимосвязана с тяжестью ХСН по таким критериям, как показатели Т6МХ, ФК ХСН, уровень sST2, некоторые параметры ремоделирования сердца. Среди используемых критериев нарушений углеводного обмена наиболее тесно с критериями тяжести ХСН был ассоциирован уровень HbA_{1c}. Пациенты с любой этиологией ХСН нуждаются в уточнении состояния углеводного обмена.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Mechanic JL, Farkouh ME, Newman JD, et al. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):525-38. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.044.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144. doi:10.14341/DM221S1.
- R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. [Internet] 2019. Available at: <https://www.r-project.org/>.
- 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/ehfj.1170.
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
- Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al. CHARM Investigators and Committees. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5-6):545-9. doi:10.1007/s10557-017-6754-x.
- Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, et al. GISSI-HF Investigators. Prognostic Impact of Diabetes and Prediabetes on Survival Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure: A Post-Hoc Analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005156. doi:10.1161/JAHA.116.005156.
- Pavlović A, Polovina M, Ristić A, et al. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(1):72-82. doi:10.1177/2047487318807767.
- Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart*. 2015;101(14):1139-48. doi:10.1136/heartjnl-2014-307131.
- Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, et al. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e250-2. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.101.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899-906. doi:10.2337/dc17-2530.
- Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(2):182-8. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01517.x.
- Parrinello CM, Selvin E. Beyond HbA_{1c} and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):548. doi:10.1007/s11892-014-0548-3.

Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением

Гриценко О. В.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}, Трубина Е. В.¹

Доказано, что около половины больных с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ), что затрудняет выявление СН на ранней стадии. В настоящее время идет поиск неинвазивных методов диагностики фиброза миокарда на доклиническом этапе СН для предотвращения ее прогрессирования и появления клинических симптомов.

Цель. Изучить взаимосвязь механики ЛЖ с уровнем сывороточных маркеров фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы. В исследование было включено 110 мужчин с общим ожирением. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были разделены на 2 группы: ЭО (+) с толщиной эпикардиального жира (тЭЖТ) ≥ 7 мм ($n=70$); ЭО (-) с тЭЖТ < 7 мм ($n=40$). Всем пациентам определялись профибротические маркеры в сыворотке крови (ММП-3, коллаген I, коллаген III, TGF- β , VEGF-A, PICP) с использованием иммуноферментного анализа. С помощью speckle-tracking ЭхоКГ была изучена механика ЛЖ (скручивание ЛЖ, скорость скручивания ЛЖ, время до пика скручивания ЛЖ, скорость раскручивания ЛЖ, время до пика раскручивания ЛЖ). Критериями исключения было наличие коронарной патологии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа.

Результаты. В группе пациентов с ЭО (+) было выявлено статистически значимое повышение уровня всех изучаемых профибротических маркеров. По результатам speckle-tracking ЭхоКГ в группе ЭО (+) определялись повышенные скорости раскручивания ЛЖ до $-128,31$ ($-142,0$; $-118,0$) град/с⁻¹ ($p=0,002$) и увеличение времени до пика раскручивания $476,44$ ($510,0$; $411,0$) мсек в сравнении с группой ЭО (-) ($p=0,03$). Выявлено слабое статистически значимое влияние тЭЖТ на скорость раскручивания ЛЖ в группе ЭО (+) ($r=0,24$; $p=0,04$). Кроме того, выявлена значимая взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и маркерами фиброза миокарда ММП-3 ($r=0,21$; $p=0,04$) и коллагеном III типа ($r=0,26$; $p=0,03$).

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с ЭО имеются признаки доклинической диастолической дисфункции ЛЖ, которые характеризуются повышением скорости раскручивания ЛЖ и повышением уровня сывороточных профибротических факторов.

Ключевые слова: ожирение, механика левого желудочка, маркеры фиброза миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ²ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.* — к.м.н., врач кардиолог общепольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Трубина Е. В. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4655-2068.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gritzenko.olesia@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ — фракция выброса, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография, PICP — про-коллаген I C-концевого пропептида, TGF- β — трансформирующий фактор роста- β , VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Рукопись получена 10.01.2021

Рецензия получена 19.02.2021

Принята к публикации 27.02.2021



Для цитирования: Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281

Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity

Gritsenko O. V.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Trubina E. V.¹

It has been proven that about half of patients with heart failure (HF) have a preserved the left ventricle (LV) ejection fraction (EF), which complicates early detection of HF. Currently, there is a search for non-invasive methods for diagnosing myocardial fibrosis at the preclinical heart failure to prevent its progression and the appearance of clinical symptoms.

Aim. To study the relationship of LV mechanics with the level of serum myocardial fibrosis markers in patients with epicardial obesity (EO).

Material and methods. The study included 110 men with general obesity. Depending on echocardiographic data, the patients were divided into 2 groups: EO (+) with epicardial fat thickness (EFT) ≥ 7 mm ($n=70$); EO (-) with EFT < 7 mm ($n=40$). All patients were studied for serum profibrotic markers (MMP-3, collagen I, collagen III, TGF- β , VEGF-A, PICP) using enzyme-linked immunosorbent assay. Speckle-tracking echocardiography was used to study LV mechanics (LV twisting, LV twisting rate, time to peak twist, LV untwisting rate, time to peak untwist). The exclusion criteria were the presence of coronary artery disease, hypertension, type 2 diabetes.

Results. In the group of patients with EO (+), a significant increase in the level of all studied profibrotic markers was revealed. According to the results of speckle-tracking echocardiography in the EO (+) group, an increase in the LV untwisting rate to $-128,31$ ($-142,0$; $-118,0$) deg/s⁻¹ ($p=0,002$) and an increase in the time to peak untwist to $476,44$ ($510,0$; $411,0$) ms compared to the EO (-) group ($p=0,03$). A weak significant effect of EFT on LV untwisting rate was revealed in the EO (+) group ($r=0,24$; $p=0,04$). In addition, a significant relationship was found between the LV untwisting rate and markers of myocardial fibrosis: MMP-3 ($r=0,21$; $p=0,04$) and type III collagen ($r=0,26$; $p=0,03$).

Conclusion. Thus, the obtained data suggest that patients with EO have signs of preclinical LV diastolic dysfunction, which are characterized by an increase in LV untwisting rate and level of serum profibrotic factors.

Keywords: obesity, left ventricular mechanics, myocardial fibrosis markers.

Relationships and Activities: none.

¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ²Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Gritsenko O. V.* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Trubina E. V. ORCID: 0000-0002-4655-2068.

*Corresponding author: qritzenko.olesia@mail.ru

Received: 10.01.2021 Revision Received: 19.02.2021 Accepted: 27.02.2021

For citation: Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Trubina E. V. Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4281. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4281

Фиброз миокарда признан ключевым патологическим процессом в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Это фундаментальный процесс, который наблюдается при ремоделировании сердца и считается одним из основных морфологических механизмов развития сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНсФВ) и ее прогрессирования [3]. В настоящее время возрос интерес к изучению диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Вместе с тем, изучение этого важного патофизиологического аспекта в настоящее время осложнено трудностью ранней диагностики ДД. Так как ДД ЛЖ на самых ранних этапах протекает практически бессимптомно, то больные обращаются к врачу на более поздних стадиях, когда уже развивается тяжелая клиническая картина [4]. Традиционно ФВ ЛЖ используется в качестве основного прогностического показателя сердечной дисфункции. Однако становится все более очевидным, что прогноз СН нелегко оценить только по ФВ ЛЖ, особенно, у пациентов с СНсФВ [5]. На СНсФВ приходится почти половина случаев СН. Сопутствующие заболевания, в т.ч. ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и диабет, являются ключевыми факторами появления и прогрессирования СНсФВ. Недавние данные свидетельствуют о том, что при СНсФВ степень фиброза миокарда связана со степенью ДД [6]. Несмотря на это, оценка фиброза не является частью повседневной клинической практики. В первую очередь, это связано с трудностями неинвазивной диагностики фиброза миокарда [1]. Классическая двумерная эхокардиография (ЭхоКГ) не дает информации о наличии или степени фиброза. Известные методики ультразвуковой диагностики ДД ЛЖ имеют несколько алгоритмов, однако существуют “слепые зоны” — комбинации ультразвуковых признаков, когда ДД ЛЖ не может быть определена [7-9]. В настоящее время идет поиск методов ЭхоКГ для выявления ДД на ранних стадиях, т.к. в клинической практике ДД выявляется уже при достаточно выраженном фиброзе. К таковым методам можно отнести исследование механики ЛЖ с помощью speckle-tracking ЭхоКГ. Кроме того, для прогнозирования клинического риска ценны сывороточные маркеры фиброза миокарда. Белки внеклеточного матрикса или продукты их расщепления часто попадают в системный кровоток и поэтому их

уровень можно измерить в сыворотке или плазме. Обычно используемые биомаркеры фиброза дают представление о продукции коллагена или секреции неструктурных (глико) белков, которые модулируют само производство коллагена или его созревание [6]. Таким образом, является актуальным поиск диагностических инструментов для выявления миокардиального фиброза на начальных этапах с целью предупреждения его прогрессирования, тем самым замедляя прогрессирование СН.

Цель исследования: изучить взаимосвязь механики ЛЖ с уровнем сывороточных маркеров фиброза миокарда у больных с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы

В данное исследование с 2016 по 2018гг в Алтайском краевом кардиологическом диспансере было включено 143 мужчины, средний возраст $54,3 \pm 8,2$ года, которые перед включением в исследование подписали информированное согласие. Критериями включения пациентов в исследование было наличие ожирения I-III степени, средний индекс массы тела (ИМТ) составил $33,7 \pm 3,3$ кг/м². Исключающими критериями были наличие АГ, коронарного атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, а также наличие ДД миокарда по данным трансторакальной ЭхоКГ. ДД была выявлена у 33 пациентов, которые в последующем были исключены из анализа.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли следующие лабораторные показатели с использованием коммерчески доступных наборов иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя: уровни коллагена I и III типов и проколлагена I C-концевого пропептида (PICP) определяли с помощью набора Cloud-Clone Corp (Cloud-Clone Corp., США); уровни других маркеров фиброза миокарда, таких как матриксной металлопротеиназы-3 (ММР-3), трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), определяли с помощью наборов компании ebioscience (ebioscience, Австрия).

Критерием ожирения был ИМТ ≥ 30 кг/м² (ВНОК, 2009). ИМТ рассчитывали по формуле вес (кг)/рост (м)².

Всем пациентам проводилась ЭхоКГ на ультразвуковой системе VIVID E95 (GE Healthcare) матричным секторным фазированным датчиком M5Sc

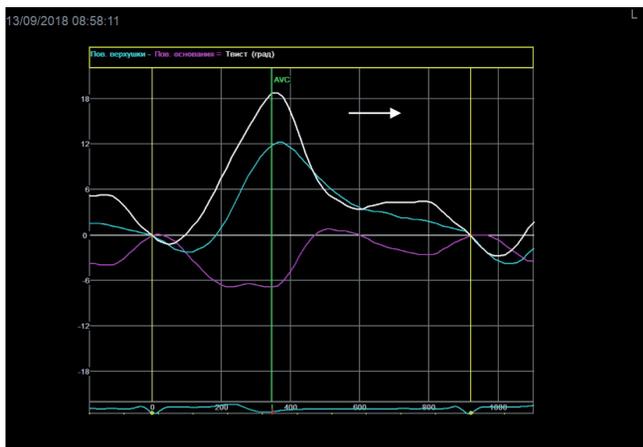


Рис. 1. Speckle-tracking ЭхоКГ: скручивание ЛЖ.

Примечание: на графике стрелкой показано скручивание ЛЖ у пациента М.

(1,5-4,5 МГц). Линейную толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как эквивалента ЭО измеряли в парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир в В-режиме [10]. Для выявления ДД ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ использовали рекомендации EACVI 2016г [4]. Определялись скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле (по скорости движения митрального кольца, e'), отношение скорости Е трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' , индекс объема левого предсердия (ЛП) и максимальная скорость трикуспидальной регургитации [4]. С целью изучения механики ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двухмерном режиме по стандартной методике из парастерального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов. В режиме кинопетли регистрировались три сердечных цикла, затем выполнялась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии двухмерной Speckle Tracking Imaging с использованием аналитической программы (EchopacPC, GE Healthcare). По кривым, полученным на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов, рассчитывалось вращение ЛЖ в конце систолы на базальном (RotMV) и апикальном уровнях (Rotapex), выраженное в градусах. Нормальное движение верхушки в систолу подразумевает движение против часовой стрелки, изображается на графике в виде кривой, направленной вверх от изолинии, и оценивается как положительная величина. Нормальное же вращение базальных отделов связано с движением по часовой стрелке, что показывается на графике как направленная вниз кривая и оценивается в отрицательных значениях. Результирующее

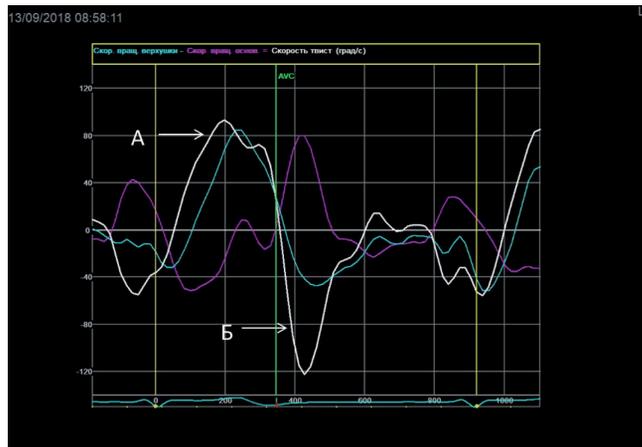


Рис. 2. Speckle-tracking ЭхоКГ: скорость скручивания ЛЖ и скорость раскручивания ЛЖ.

Примечание: на графике под буквой А показана скорость скручивания ЛЖ, под буквой Б — скорость раскручивания ЛЖ у пациента М.

скручивание ЛЖ (twist) оценивалось количественно как выраженная в градусах ротация верхушки минус значение ротации на базальном уровне [11] (рис. 1, 2). Регистрировали скорость скручивания ЛЖ ($\text{град}/\text{с}^{-1}$), время до пика скручивания ЛЖ (как первый положительный пик после волны R на электрокардиограмме, мсек), скорость раскручивания (в период ранней диастолы, $\text{град}/\text{с}^{-1}$) и время до пика раскручивания ЛЖ (как первый отрицательный пик после закрытия аортального клапана, мсек) [12].

С целью исключения АГ, в т.ч. маскированных форм, проводилось суточное мониторирование артериального давления аппаратом МД-01М (Россия).

Для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий пациентам по показаниям проводилась либо мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, либо коронароангиография. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий выполнялась с использованием мультиспирального рентгеновского компьютерного томографа фирмы Toshiba (Япония), 64-срезового томографа с обработкой данных на рабочей станции VITREA и коронарная ангиография Integris 3000 фирмы Philips (Голландия).

В зависимости от наличия или отсутствия ЭО пациенты были разделены на две группы: ЭО (+) с тЭЖТ ≥ 7 мм ($n=70$) и ЭО (-) с тЭЖТ < 7 мм ($n=40$). ЭО считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [13]. Выделенные группы не отличались по возрасту, полу, уровню систолического и диастолического давления, окружности талии и окружности бедер, ИМТ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. Для каж-

дой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением, приведены медиана (Me) и верхний

и нижний квартили (ВКв; НКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистическое описание связи между различными параметрами осуществлялось вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

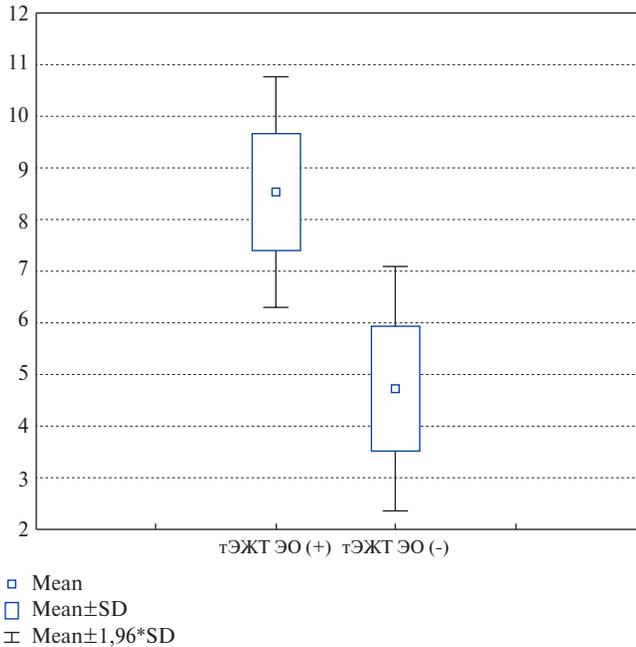


Рис. 3. Средние показатели тЭЖТ в группах ЭО (+) и ЭО (-).

Сокращения: тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ЭО — эпикардиальное ожирение.

Результаты и обсуждение

При сравнении средних показателей тЭЖТ в выделенных группах было выявлено, что в группе ЭО (+) он в 1,8 раза больше, чем в группе ЭО (-) и составил 8,54 (7,0; 9,0) мм, а в группе ЭО (-) 4,74 (4,0; 6,0) мм, $p < 0,001$ (рис. 3).

При изучении особенностей изменения уровня сывороточных маркеров фиброза миокарда было выявлено статистически значимое повышение уровня всех изучаемых маркеров в группе ЭО (+) по сравнению с группой ЭО (-) (табл. 1).

При анализе данных ЭхоКГ выявлено, что выделенные группы не имели статистически значимых различий по таким параметрам, как e' , E/e' , индекс объема ЛП, максимальная скорость трикуспидальной регургитации (табл. 2).

Был проведен корреляционный анализ между параметрами ЭхоКГ (e' , E/e' , индекс объема ЛП, максимальная скорость трикуспидальной регургитации) и уровнем маркеров фиброза миокарда. Между изу-

Таблица 1

Анализ маркеров фиброза миокарда в группах с ЭО и без него

Параметры	Группы	Группа ЭО (+) (n=70)	Группа ЭО (-) (n=40)	p
ММП-3, нг/мл, (ВКв; НКв)		19,47 (24,58; 12,53)	11,16 (13,25; 9,56)	<0,001
Коллаген I, пг/мл, M±SD		39958,91±1108,15	25761,30±1885,38	<0,001
Коллаген III, пг/мл, M±SD		39821,13±1048,59	28772,25±1090,30	<0,001
TGF-β, нг/мл, M±SD		46,90±1,48	33,62±1,42	<0,001
VEGF-A, пг/мл, M±SD		77,09±1,98	63,74±1,97	<0,001
PICP, пг/мл, M±SD		775,70±17,52	628,07±18,03	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, ЭО — эпикардиальное ожирение, PICP — проколлаген I C-концевого пропептида, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Таблица 2

Анализ параметров ЭхоКГ при ЭО и без него

Параметры	Группы	Группа ЭО (+) (n=70)	Группа ЭО (-) (n=40)	p
e' , см/с, (ВКв; НКв)		0,09 (0,11; 0,09)	0,09 (0,11; 0,09)	0,63
E/e' ср, усл.ед., (ВКв; НКв)		7,80 (8,90; 6,55)	8,53 (9,70; 7,20)	0,08
Индекс объема левого предсердия, мл/кв ² , (ВКв; НКв)		28,39 (31,25; 24,17)	27,82 (30,21; 25,66)	0,55
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/с, (ВКв; НКв)		2,78 (2,9; 2,58)	2,67 (2,87; 2,41)	0,13

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: e' — скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, E/e' ср — отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца, ЭО — эпикардиальное ожирение.

чаемыми параметрами взаимосвязей не выявлено в обеих группах (табл. 3).

При оценке средних показателей механики ЛЖ в группе ЭО (+) выявлено повышение скорости раскручивания ЛЖ в 1,4 раза и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ в 1,2 раза (табл. 4).

С помощью корреляционного анализа выявлено, что в группе ЭО (+) имеется слабое статистически значимое влияние тЭЖТ на скорость раскручивания ЛЖ ($r=0,24$; $p=0,04$), тогда как в группе ЭО (-) такого влияния нет (рис. 4).

При оценке взаимосвязи показателей механики ЛЖ, связанных с диастолической функцией ЛЖ (скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ), и сывороточных маркеров фиброза миокарда был проведен корреляционный анализ по Спирмену и выявлена положительная статистически значимая взаимосвязь скорости раскручивания ЛЖ и матричной металлопротеиназы-3 (ММП-3) ($r=0,21$; $p=0,04$), а также с коллагеном III типа ($r=0,26$;

$p=0,03$) в группе ЭО (+), с другими маркерами фиброза миокарда взаимосвязей не выявлено. В группе ЭО (-) подобных взаимосвязей не прослеживалось (рис. 5).

Нарушение ДД ЛЖ формируется на ранних этапах течения многих болезней сердечно-сосудистой

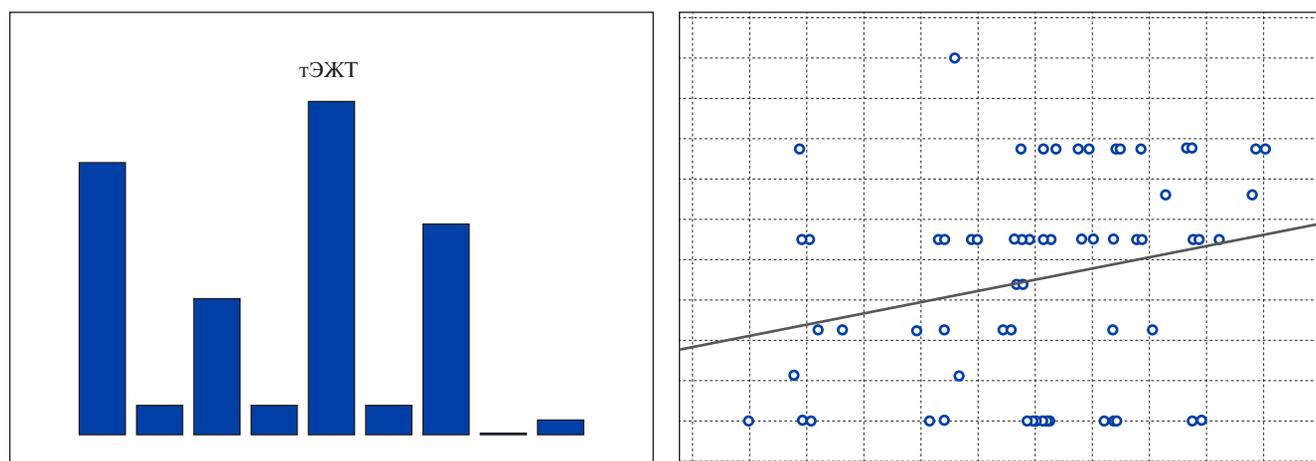


Рис. 4. Корреляционный анализ по Спирмену скорости раскручивания ЛЖ — тЭЖТ в группе с ЭО.
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 3

Корреляционный анализ по Спирмену показателей ЭхоКГ и маркеров фиброза миокарда в группах с ЭО и без него

Группы	ЭО (+) (n=70)				ЭО (-) (n=40)			
	е'	Е/е'	Индекс объема ЛП	Максимальная скорость ТР	е'	Е/е'	Индекс объема ЛП	Максимальная скорость ТР
ММП-3, нг/мл	$r=-0,10$; $p=0,39$	$r=0,09$; $p=0,48$	$r=-0,16$; $p=0,18$	$r=-0,07$; $p=0,57$	$r=0,23$; $p=0,22$	$r=-0,10$; $p=0,58$	$r=0,05$; $p=0,79$	$r=0,10$; $p=0,59$
Коллаген I, пг/мл	$r=-0,04$; $p=0,76$	$r=0,12$; $p=0,31$	$r=-0,08$; $p=0,49$	$r=-0,06$; $p=0,64$	$r=-0,07$; $p=0,70$	$r=0,11$; $p=0,56$	$r=0,27$; $p=0,15$	$r=-0,23$; $p=0,22$
Коллаген III, пг/мл	$r=-0,01$; $p=0,94$	$r=0,08$; $p=0,49$	$r=-0,15$; $p=0,23$	$r=-0,16$; $p=0,19$	$r=-0,14$; $p=0,44$	$r=0,15$; $p=0,41$	$r=0,25$; $p=0,17$	$r=0,32$; $p=0,08$
TGF- β , нг/мл	$r=-0,01$; $p=0,94$	$r=-0,15$; $p=0,23$	$r=-0,23$; $p=0,05$	$r=0,12$; $p=0,31$	$r=0,25$; $p=0,17$	$r=-0,30$; $p=0,10$	$r=-0,06$; $p=0,74$	$r=-0,15$; $p=0,41$
VEGF-A, пг/мл	$r=-0,02$; $p=0,89$	$r=-0,09$; $p=0,42$	$r=-0,12$; $p=0,34$	$r=-0,002$; $p=0,99$	$r=-0,15$; $p=0,42$	$r=0,16$; $p=0,40$	$r=0,31$; $p=0,09$	$r=0,34$; $p=0,06$
PCIP, пг/мл,	$r=0,07$; $p=0,56$	$r=0,12$; $p=0,34$	$r=-0,03$; $p=0,79$	$r=-0,18$; $p=0,14$	$r=-0,02$; $p=0,92$	$r=-0,04$; $p=0,82$	$r=-0,02$; $p=0,90$	$r=0,10$; $p=0,59$

Примечание: p — достигнутый уровень значимости, r — коэффициент ранговой корреляции.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, ТР — трикуспидальная регургитация, ЭО — эпикардиальное ожирение, PCIP — проколлаген I C-концевого пропептида, TGF- β — трансформирующий фактор роста- β , VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста, е' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, Е/е'ср — отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца.

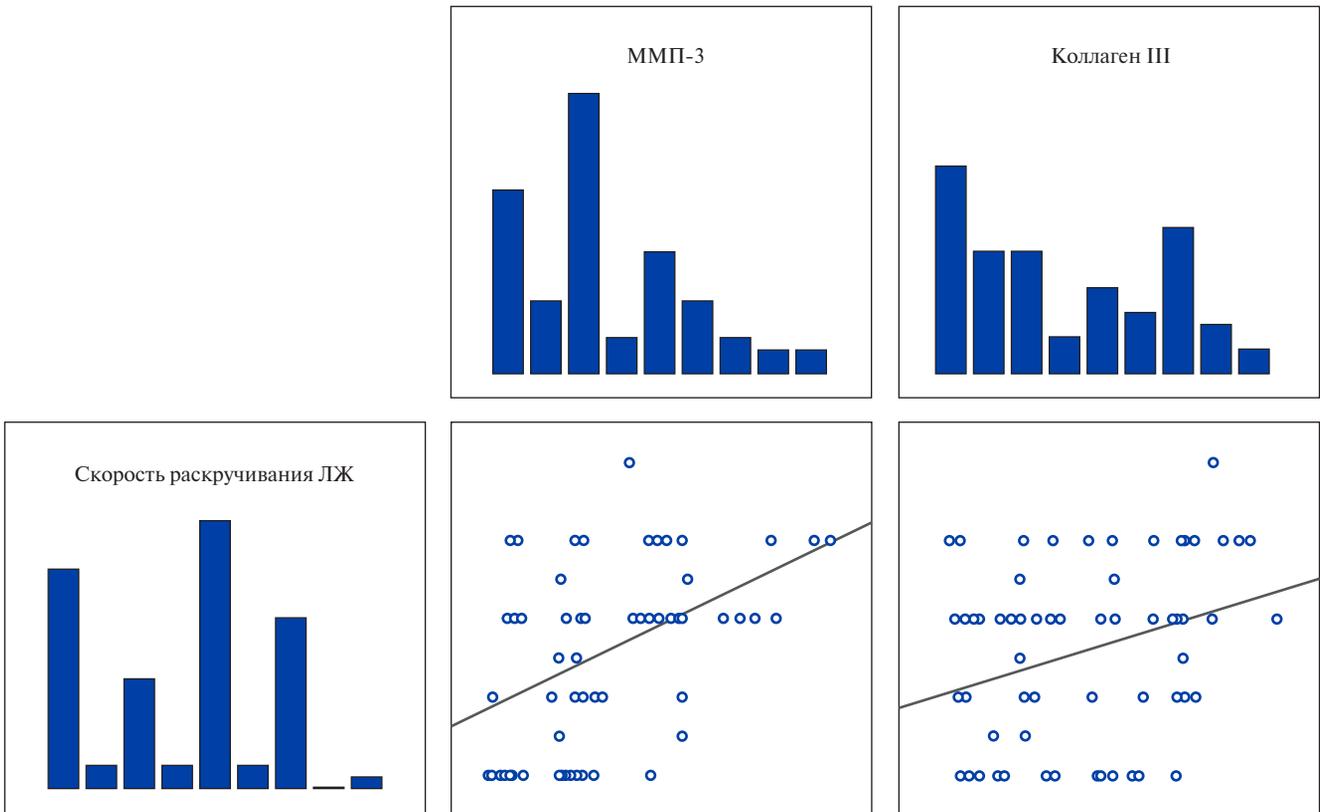


Рис. 5. Корреляционный анализ по Спирмену скорости раскручивания ЛЖ с маркерами фиброза миокарда в обеих группах.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3.

Таблица 4

Анализ показателей механики ЛЖ в обеих группах

Параметры	Группы	Группа ЭО (+) (n=70)	Группа ЭО (-) (n=40)	p
Скручивание, град. (ВКв; НКв)		19,56 (22,0; 17,36)	15,39 (21,0; 11,8)	0,14
Скорость скручивания, град/с ⁻¹ , (ВКв; НКв)		118,70 (124,7; 101,70)	97,25 (117,0; 85,0)	0,16
Время до пика скручивания, мсек, (ВКв; НКв)		186,90 (224,0; 148,0)	179,44 (214,0; 131,0)	0,83
Скорость раскручивания, град/с ⁻¹ , (ВКв; НКв)		-128,31 (-142,0; -118,0)	-89,68 (-89,0; -78,75)	0,002
Время до пика раскручивания, мсек, (ВКв; НКв)		476,44 (510,0; 411,0)	402,50 (361,0; 415,0)	0,03

Сокращение: ЭО — эпикардиальное ожирение.

системы. Доказано влияние ожирения на развитие и прогрессирование липотоксического фиброза миокарда и ДД. Учитывая, что в настоящее время не существует неинвазивных методов, направленных на раннее выявление фиброза миокарда, морфологической основы ДД, с последующим развитием СН, нами была предпринята попытка оценить уровни профибротических маркеров у пациентов с ЭО и без него, оценить параметры механики ЛЖ, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ, а также выявить взаимосвязь между данными параметрами. В проведенном нами исследовании было показано, что у пациентов с ЭО повышается уровень всех изучаемых сывороточных маркеров фиброза миокарда (ММП-3, коллаген I, коллаген III, TGF-β, VEGF-A,

PCRP). При оценке показателей механики ЛЖ, которые изменяются на самых ранних стадиях поражения миокарда, выявлено, что повышается скорость раскручивания ЛЖ и время до пика раскручивания ЛЖ, тогда как показатели ЭхоКГ, рекомендованные для выявления ДД ЛЖ, были не изменены. Наши данные согласуются с данными литературы. Так, в исследовании, проведенном Ahmed МК, et al., направленном на изучение механики ЛЖ при ДД, было показано, что скорость раскручивания ЛЖ и время до пика раскручивания ЛЖ на ранних стадиях ДД (при нарушении релаксации) увеличиваются, затем по мере прогрессирования СН данные показатели снижаются, а у пациентов со значением E/A >1,5 данные показатели нормализуются или уменьшаются [14].

Заключение

Таким образом, полученные нами данные показали, что у пациентов с ЭО, включенных в исследование, имеются признаки доклинической ДД ЛЖ. Выявлена взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и ММП-3, коллагеном III типа, в то время как отсутствует взаимосвязь данных маркеров с традиционными ЭхоКГ-критериями ДД ЛЖ. Полученные данные позволяют предположить, что определение уровня сывороточных маркеров фибро-

за миокарда, а также определение скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ с помощью speckle-tracking ЭхоКГ, которые отражают механический аспект ДД, могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров для выявления ДД на доклиническом этапе.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Hassan S, Barrett CJ, Crossman DJ. Imaging tools for assessment of myocardial fibrosis in humans: the need for greater detail. *Biophys Rev.* 2020;12(4):969-87. doi:10.1007/s12551-020-00738-w.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media 2016. p 155 (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 155. ISBN: 978-5-9704-3988-3.
- Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21:199-211. doi:10.1007/s10741-016-9536-9.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Whalley GA. Surrogate Survival: Battle Between Left Ventricular Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(11):1580-2. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.003.
- de Boer RA, de Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):272-85. doi:10.1002/ehfj.1406.
- van Dalen BM, Strachinaru M, van der Swaluw J, et al. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;2(5):743-52. doi:10.1007/s10554-015-0832-6.
- Otto CM. The practice of clinical echocardiography. Philadelphia Pennsylvania: Elsevier, 5th Edition, 2016. p. 1024. ISBN:9780323401258.
- Zherko OM. Echocardiographic criteria of diastolic dysfunction of the left ventricle and their diagnostic reliability. *Vestnik VGMU.* 2020;19(3):87-95. (In Russ.) Жарко О.М. Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции левого желудочка и их диагностическая надежность. *Вестник ВГМУ.* 2020;19(3):87-95. doi:10.22263.2312-4156.2020.3.87.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE.* 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.jecho.2009.10.013.
- Pavlyukova EN, Kuzhel DA. Left ventricle torsion in an idiopathic his left bundle branch block. *Russ J Cardiol.* 2017;(7):121-4. (In Russ.) Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(7):121-4. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-121-124.
- Ahmed MK, Soliman MA, Mena MB, et al. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res.* 2019;7:5. doi:10.4172/2324-8602.1000362.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, et al. Alternative method of visceral obesity assessment in the diagnostics of metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(3):82-6. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В. и др. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностики метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(3):82-6. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-82-86.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромомИонин В. А.¹, Барашкова Е. И.¹, Заславская Е. Л.¹, Нифонтов С. Е.¹, Баженова Е. А.^{1,2}, Беляева О. Д.^{1,2}, Баранова Е. И.^{1,2}**Цель.** Определить уровень маркеров воспаления в крови, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).**Материал и методы.** В одномоментное исследование, проводившееся по типу "случай-контроль", было включено 677 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: пациенты с МС (n=407), из которых 128 больных с ФП, а группы сравнения составили пациенты с ФП без МС (n=75) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=195).**Результаты.** Установлено, что концентрация провоспалительных биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с ФП и МС, выше, чем у пациентов с ФП без МС: С-реактивный белок (СРБ) (4,43 (2,68-4,98) и 2,33 (1,08-4,7) мг/л, p<0,0001), интерлейкин-6 (ИЛ-6) (2,5 (1,28-5,13) и 1,27 (0,68-2,7) пг/мл, p<0,0001) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) (5,18 (2,63-7,32) и 3,42 (2,11-5,48) пг/мл, p<0,0001). Концентрация СРБ в сыворотке крови положительно коррелирует с объемами левого (p=0,451, p<0,0001) и правого предсердий (p=0,412, p<0,0001), а также с окружностью талии (p=0,503, p<0,001) и толщиной эпикардального жира (p=0,550, p<0,001). Уровни ИЛ-6 в плазме крови и ФНО-α в сыворотке в меньшей степени коррелировали с показателями, характеризующими ремоделирование предсердий, но имели сильную положительную связь с толщиной эпикардального жира. По данным многофакторного анализа установлено, что увеличение толщины эпикардального жира в большей степени влияло на повышение концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α в крови, в отличие от других параметров, характеризующих ожирение, таких как индекс массы тела и окружность талии.**Заключение.** Повышение концентрации провоспалительных биомаркеров СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α в крови ассоциировано с ремоделированием сердца и толщиной эпикардального жира у пациентов с МС и вероятно имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в данной когорте пациентов.**Ключевые слова:** С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.**Отношения и деятельность:** нет.¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ионин В. А.* — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Барашкова Е. И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Заславская Е. Л. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Нифонтов С. Е. — врач функциональной диагностики клиники терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8857-7992, Баженова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; с.н.с. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0003-1419-6860, Беляева О. Д. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; в.н.с. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-5349-2227, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ionin.v.a@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ПП — правое предсердие, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 19.02.2021**Рецензия получена** 03.03.2021**Принята к публикации** 09.03.2021**Для цитирования:** Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Баранова Е. И. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560-4071-2021-4343**Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome**Ionin V. A.¹, Barashkova E. I.¹, Zaslavskaya E. L.¹, Nifontov S. E.¹, Bazhenova E. A.^{1,2}, Belyaeva O. D.^{1,2}, Baranova E. I.^{1,2}**Aim.** To determine the blood level of inflammatory markers, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation (AF) in combination with metabolic syndrome (MS).**Material and methods.** This single-stage case-control study included 677 subjects aged 35 to 65 years: patients with MS (n=407), of which 128 patients with AF; comparison group — patients with AF without MS (n=75); control group — practically healthy subjects without cardiovascular diseases and metabolic disorders (n=195).**Results.** It was found that the blood concentration of circulating pro-inflammatory biomarkers in patients with AF and MS is higher than in patients with AF without MS: C-reactive protein (CRP) (4,43 (2,68-4,98) and 2,33 (1,08-4,7) mg/L, p<0,0001), interleukin-6 (IL-6) (2,5 (1,28-5,13) and 1,27 (0,68-2,7) pg/ml, p<0,0001) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) (5,18 (2,63-7,32) and 3,42 (2,11-5,48) pg/ml, p<0,0001). The serum CRP concentration positively correlates with left (p=0,451, p<0,0001) and right atrial (p=0,412, p<0,000) volumes, as well as

with the waist circumference ($p=0,503$, $p<0,001$) and epicardial fat thickness ($p=0,550$, $p<0,001$). Plasma IL-6 and serum TNF- α levels correlated to a lesser extent with parameters characterizing atrial remodeling, but had a strong positive relationship with epicardial fat thickness. According to multivariate analysis, it was found that an increase in the epicardial fat thickness had a greater effect on an increase in blood concentration of CRP, IL-6 and TNF- α , in contrast to other parameters characterizing obesity, such as body mass index and waist circumference.

Conclusion. An increase in the blood concentration of proinflammatory biomarkers CRP, IL-6, and TNF- α is associated with cardiac remodeling and epicardial fat thickness in patients with MS and probably has a pathogenetic role in increasing the AF risk in this cohort of patients.

Keywords: C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, atrial fibrillation, metabolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ionin V.A.* ORCID: 0000-0001-7293-1144, Barashkova E.I. ORCID: 0000-0002-7888-4374, Zaslavskaya E.L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Nifontov S.E. ORCID: 0000-0002-8857-7992, Bazhenova E.A. ORCID: 0000-0003-1419-6860, Belyaeva O.D. ORCID: 0000-0002-5349-2227, Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Corresponding author: ionin.v.a@gmail.com

Received: 19.02.2021 **Revision Received:** 03.03.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Ionin V.A., Barashkova E.I., Zaslavskaya E.L., Nifontov S.E., Bazhenova E.A., Belyaeva O.D., Baranova E.I. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4343

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся аритмия взрослых, распространенность которой в последние десятилетия увеличивается [1]. Среди не модифицируемых факторов риска (ФР) ФП — мужской пол, пожилой возраст и наследственная предрасположенность; к потенциально модифицируемым причинам, предрасполагающим к ФП, относятся артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во время сна, хроническая сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца и другие [2]. Механизмы формирования ФП различны: образование очагов автоматизма в области устьев легочных вен и циркуляция волн возбуждения в предсердиях, нарушение функционирования кальциевых каналов L-типа, формирование дилатации и фиброза левого предсердия (ЛП) и т.д. Возникнув однажды, эта аритмия, как правило, рецидивирует (“фибрилляция рождает фибрилляцию”) [3]. Вместе с тем, несмотря на существенные достижения в понимании механизмов аритмогенеза, лежащих в основе формирования ФП, патогенез данной аритмии не вполне ясен. Особый интерес вызывает возможная роль ожирения как одного из наиболее распространенных и потенциально модифицируемых ФР ФП.

Частота встречаемости ожирения, как и ФП, прогрессивно увеличивается и приобретает характер эпидемии [1]. Следует отметить, что ожирение, особенно, висцеральное (абдоминальное), нередко сочетается с АГ и метаболическими нарушениями, объединяемыми понятием “метаболического синдрома”. В соответствии с критериями IDF (2005), метаболический синдром (МС) диагностируется при наличии трех и более из пяти следующих факторов: абдоминальное ожирение, АГ, гипергликемия или СД, гипертриглицеридемия и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. По данным исследования Atherosclerosis Risk in

Communities (ARIC) наличие МС увеличивает риск развития ФП в 1,7 раза [4]. АГ и абдоминальное ожирение (наиболее часто встречающиеся компоненты МС) способствуют формированию ремоделирования сердца, вызывая дилатацию, фиброз ЛП и развитие ФП. Однако до настоящего времени не вполне понятно — является ли ФП следствием МС или отдельные компоненты МС способствуют развитию данной аритмии.

Воспаление играет существенную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ФП [5, 6]. При ФП также установлена значимая роль воспаления, о чем свидетельствуют данные метаанализа, проведенного Wu ZK, et al. [7]. Schnabel RB, et al. ранее сообщили о 12 маркерах воспаления, циркулирующих в крови, ассоциированных с ФП [8]. При ФП наиболее изучена роль двух биомаркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [9, 10]. Кроме этих параметров исследовалась ассоциация между ФП и фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкином-8 (ИЛ-8) и интерлейкином-2 (ИЛ-2) [6, 11]. Лейкоцитоз и нарушение соотношения между нейтрофилами и лимфоцитами также является индикатором системного воспаления и оксидативного статуса, что, в свою очередь, способствует развитию ФП [11]. Ожирению и МС также свойственно субклиническое хроническое воспаление, при этих заболеваниях установлено повышение в крови циркулирующих маркеров воспаления, в т.ч. ИЛ-6, СРБ и ФНО- α [12, 13].

При ФП обсуждается роль не только системного, но и локального воспаления, обусловленного влиянием эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ). При висцеральном ожирении и МС объем эпикардиального жира увеличен [14, 15]. У больных с МС увеличение толщины ЭЖТ, оцененное эхокардиографическим методом, является ФР ФП [16]. ЭЖТ выделяет провоспалительные цитокины (ФНО- α ,

ИЛ-6, ИЛ-1 β и др.) [17], которые способны вызвать локальное воспаление и участвуют в формировании фиброза предсердий — субстрата для развития ФП [13, 18]. Метаанализ, проведенный Antonopoulos AS и Antoniadis C, свидетельствует о том, что большой объем ЭЖТ ассоциирован с развитием ФП [19].

Следовательно, можно полагать, что системное и локальное воспаление, характерные для МС, способны вызвать предсердную кардиомиопатию, которая может способствовать развитию ФП [14]. Ранее лишь в единичных исследованиях были сопоставлены уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с ФП в сочетании с МС с концентрацией этих цитокинов у пациентов с изолированной ФП или с МС без аритмии, и данные этих исследований неоднозначны [20, 21]. Исходя из того, что опубликованные ранее данные противоречивы или были получены на небольших выборках пациентов, было проведено данное исследование.

Цель исследования — определить уровни биомаркеров воспаления в крови, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у больных с ФП в сочетании с МС.

Материал и методы

В период с 2014 по 2018гг обследовано 1307 пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтическое отделение университетской клиники. У 721/1307 (55,2%) была диагностирована ИБС, у 46/1307 (3,5%) патология клапанов, 80/1307 (6,1%) пациентов имели воспалительные заболевания сердца. В одномоментное когортное обследование были включены пациенты с изолированной ФП (n=75) и больные с ФП в сочетании с МС (n=128) и без структурных заболеваний сердца. В группы сравнения были включены пациенты с МС без ФП (n=279), а также обследованные без МС и ФП и без иной значимой патологии (n=195). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет. Пациенты с МС имели 3 и более компонентов этого синдрома, диагностированного согласно критериям IDF (2005). Из исследования исключены пациенты с верифицированной хронической сердечной недостаточностью, патологией клапанов сердца, системными и онкологическими заболеваниями, а также с хронической болезнью почек, патологией печени с нарушением ее функции, заболеваниями щитовидной железы, нарушениями мозгового кровообращения, операциями

или интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. У всех обследованных исключались острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, а также не включались пациенты с повышением уровня СРБ, определенного высокочувствительным методом, >10 мг/л. В работе оценивали антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальных методов исследований: электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ). Протокол ЭхоКГ выполнен в стандартных режимах на аппарате Vivid 7 (GE, США). Толщина эпикардального жира (ТЭЖ) была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастернальной позиции в диастолу в трех циклах сердечных сокращений. ЭЖТ идентифицировалась как гипоэхогенное пространство кпереди от свободной стенки правого желудочка, и его толщина измерялась между эпикардальной поверхностью сердца и париетальным листком перикарда.

Все образцы сыворотки и плазмы крови были центрифугированы и хранились при температуре -40° С с последующим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа. Концентрация ФНО- α в сыворотке крови была определена высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human TNF alpha High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Австрия), с минимальным порогом определения 0,13 пг/мл. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови определялась высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Австрия), с минимальным порогом определения 0,03 пг/мл. Уровень СРБ в сыворотке крови определен высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью COBAS INTEGRA компании Roche Diagnostics GmbH, Германия, минимальная концентрация определения — 0,15 мг/л.

Все полученные результаты исследования вносились в оригинальную базу данных. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) \pm стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающихся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике прово-

Таблица 1

Клинические, лабораторные и ЭхоКГ-характеристики пациентов с МС и ФП

Параметры	МС (-), ФП (-), n=195, (1)	МС (+), ФП (-), n=279, (2)	МС (-), ФП (+), n=75, (3)	МС (+), ФП (+), n=128, (4)	Статистическая значимость, p	
Возраст, лет	51,3±8,6	53,7±9,3	55,6±6,8	54,3±7,2	p>0,05	
Пол, муж/жен	80/115	125/154	30/45	74/54	p>0,05	
ИМТ, кг/м ²	22,5±4,8	34,1±8,6	24,9±3,5	32,3±6,6	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,098; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,003; p _{2,4} =0,089; p _{3,4} <0,0001	
Окружность талии, см	79,5±8,1	114,8±11,5	86,7±11,7	111,9±13,5	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,071; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} <0,0001; p _{2,4} =0,059; p _{3,4} <0,0001	
Общий ХС, ммоль/л	4,9±0,9	5,4±1,1	4,8±1,2	5,2±1,2	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,821; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} <0,0001; p _{2,4} =0,689; p _{3,4} <0,0001	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8±0,3	3,4±0,3	3,1±0,3	3,1±0,4	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} <0,001; p _{1,4} <0,001; p _{2,3} =0,134; p _{2,4} =0,289; p _{3,4} =0,989	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6±0,3	1,2±0,3	1,4±0,3	1,1±0,4	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} =0,145; p _{1,4} =0,001; p _{2,3} =0,089; p _{2,4} =0,689; p _{3,4} =0,001	
ТГ, ммоль/л	1,0±0,3	2,1±0,8	1,3±0,4	1,7±1,2	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} =0,585; p _{1,4} =0,001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,001; p _{3,4} =0,001	
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,6	6,1±1,2	5,1±0,4	6,0±1,4	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,087; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,678; p _{3,4} =0,001	
Эхокардиография						
Диаметр ЛП, мм	34,9±2,7	44,6±4,2	43,2±2,0	44,5±4,0	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,678; p _{2,4} =0,838; p _{3,4} =0,345	
Объем ЛП, мл	43,2±9,4	81,9±16,6	60,4±19,8	79,9±19,4	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,388; p _{3,4} =0,001	
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,3±4,9	39,2±9,7	30,4±9,0	40,1±11,2	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,624; p _{3,4} =0,001	
Объем ПП, мл	41,3±8,9	68,5±14,4	57,5±20,6	65,9±14,7	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,457; p _{3,4} =0,001	
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,4±4,3	31,9±7,3	29,2±8,8	32,8±7,8	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} =0,314; p _{3,4} =0,001	
ИММ ЛЖ, г/м ²	Мужчины	82,6±14,3	105,3±15,3	105,1±17,8	112,9±16,3	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,893; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001
	Женщины	70,5±12,4	96,3±7,3	82,9±14,7	105,4±12,4	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,001; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001
ФВ ЛЖ, %	64,3±7,1	61,2±6,4	62,4±4,2	60,8±6,2	p>0,05	
ТЭЖ, мм	2,3±0,9	4,3±2,4	3,4±1,6	5,8±2,7	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,01; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001	
Длительность ФП, лет	-	-	4,9±1,2	4,2±2,2	p>0,05	
Форма ФП	Пароксизмальная	-	40/75 (53,3%)	78/128 (60,9%)	p>0,05	
	Персистирующая	-	20/75 (26,7%)	31/128 (24,3%)	p>0,05	
	Постоянная	-	15/75 (20%)	19/128 (14,8%)	p>0,05	

Сокращения: ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛП — левое предсердие, МС(-) — нет метаболического синдрома, МС(+), — есть метаболический синдром, ПП — правое предсердие, ТГ — триглицериды, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП(-) — нет фибрилляции предсердий, ФП(+), — есть фибрилляция предсердий, ХС — холестерин.

дильсь с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — критерий Краскала-Уоллиса. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмана (ρ) при ненормальном распределении показателей. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22.0.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы в распределении по полу и статистически значимо не различались по возрасту. При сравнении параметров, характеризующих ремоделирование предсердий, установлено, что объемы и индексы объемов обоих предсердий у пациентов с ФП в сочетании с МС больше, чем у больных с данной аритмией без МС. Различий в группах пациентов с МС без ФП и МС

Таблица 2

Провоспалительные биомаркеры у пациентов с ФП и МС

Биомаркеры	МС (-), ФП (-), n=195 (1)	МС (+), ФП (-), n=279 (2)	МС (-), ФП (+), n=75 (3)	МС (+), ФП (+), n=128 (4)	Статистическая значимость, p
Нф/Лф	1,75 (1,42-2,22)	1,56 (1,26-2,1)	1,71 (1,42-2,14)	1,75 (1,42-2,53)	p>0,05
СОЭ, мм/ч	8,1 (4,5-13,5)	13,5 (7,1-18,0)	11,2 (5,0-15,0)	12,7 (5,0-18,1)	p _{1,2} <0,001; p _{1,3} <0,001; p _{1,4} <0,001; p _{2,3} =0,537; p _{2,4} =0,787; p _{3,4} =0,236
Фибриноген, г/л	2,9±0,8	3,5±0,8	3,1±0,7	3,3±0,9	p>0,05
СРБ, мг/мл	0,57 (0,33-1,19)	2,46 (1,23-3,92)	2,33 (1,08-4,7)	4,43 (2,68-4,98)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,617; p _{2,4} <0,0001; p _{3,4} <0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,64 (0,34-1,57)	2,12 (1,17-3,56)	1,27 (0,68-2,7)	2,5 (1,28-5,13)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,005; p _{2,4} =0,022; p _{3,4} <0,001
ФНО-α, пг/мл	2,22 (0,91-3,38)	3,5 (2,39-5,6)	3,42 (2,11-5,48)	5,18 (2,63-7,32)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{1,4} <0,0001; p _{2,3} =0,266; p _{2,4} =0,001; p _{3,4} =0,001

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, МС (-) — нет метаболического синдрома, МС (+) — есть метаболический синдром, Нф/Лф — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФП (-) — нет фибрилляции предсердий, ФП (+) — есть фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Корреляции биомаркеров с параметрами ремоделирования предсердий у обследованных лиц

Биомаркеры	Размер ЛП	Объем и индекс объема ЛП	Объем и индекс объема ПП	ИММ ЛЖ	ФВ ЛЖ
Нф/Лф	-0,01, p=0,852	-0,02, p=0,717 0,03, p=0,609	-0,02, p=0,706 -0,06, p=0,912	0,005, p=0,991	-0,005, p=0,919
СОЭ, мм	0,07, p=0,209	0,06, p=0,291 0,118, p=0,04	-0,04, p=0,936 0,06, p=0,292	0,037, p=0,514	-0,04, p=0,458
Фибриноген, г/л	0,075, p=0,332	0,154, p=0,04 0,116, p=0,135	0,102, p=0,205 0,044, p=0,582	0,144, p=0,06	-0,005, p=0,948
СРБ, мг/мл	0,486, p<0,0001	0,451, p<0,001 0,326, p<0,001	0,427, p<0,001 0,296, p<0,001	0,412, p<0,0001	-0,124, p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,393, p<0,0001	0,342, p<0,001 0,256, p<0,001	0,304, p<0,001 0,229, p<0,001	0,361, p<0,0001	-0,059, p=0,296
ФНО-α, пг/мл	0,334, p<0,0001	0,254, p<0,001 0,206, p<0,001	0,221, p<0,001 0,159, p<0,001	0,243, p=0,004	-0,117, p=0,238

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, Нф/Лф — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, ПП — правое предсердие, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

с ФП по размерам и объемам предсердий выявлено не было. При сравнении ТЭЖ установлено, что данный показатель больше у пациентов с ФП в сочетании с МС, чем у больных с ФП без МС (5,8±2,7 и 3,4±1,6, p<0,0001). У пациентов с ФП без МС показатель ТЭЖ был больше, чем у здоровых обследованных (3,4±1,6 и 2,3±0,9, p<0,0001). Основные клинические, лабораторные и ЭхоКГ-характеристики обследованных представлены в таблице 1.

Концентрации биомаркеров воспаления в сыворотке и плазме крови у пациентов с ФП в сочетании с МС были выше, чем у пациентов с ФП без МС: СРБ (4,43 (2,68-4,98) и 2,33 (1,08-4,7) мг/л, p<0,0001), ИЛ-6 (2,5 (1,28-5,13) и 1,27 (0,68-2,7) пг/мл, p<0,0001) и ФНО-α (5,18 (2,63-7,32) и 3,42 (2,11-5,48) пг/мл, p<0,0001). Уровни данных биомаркеров также выше у пациентов с ФП и МС, чем у пациентов с МС без ФП: СРБ (4,43 (2,68-4,98) и 2,46 (1,23-3,92) мг/л, p<0,0001), ИЛ-6 (2,5 (1,28-5,13) и 2,12 (1,17-3,56) пг/мл, p<0,0001) и ФНО-α (5,18 (2,63-7,32) и 3,5 (2,39-5,6) пг/мл, p<0,0001).

Концентрация ИЛ-6 у пациентов с ФП без МС была ниже, чем у больных с МС без данной аритмии (1,27 (0,68-2,7) и 2,12 (1,17-3,56) пг/мл, p<0,005), а концентрации ФНО-α у пациентов с МС без ФП и ФП без МС статистически значимо не различались, как представлено на рисунке 1. Скорость оседания эритроцитов у пациентов в группах с МС и ФП была выше, чем у здоровых обследованных, однако средние значения в пределах референтных. Различий нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения и уровня фибриногена в обследованных группах не было установлено. Данные представлены в таблице 2.

Выполненный корреляционный анализ связи изучаемых биомаркеров воспаления и параметров, характеризующих ремоделирование предсердий (табл. 3), выявил положительную связь в большей степени между СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α и размером и объемом ЛП, чем с объемом правого предсердия (ПП). По результатам корреляционного анализа биомаркеров воспаления с показателями, характеризующими ожире-

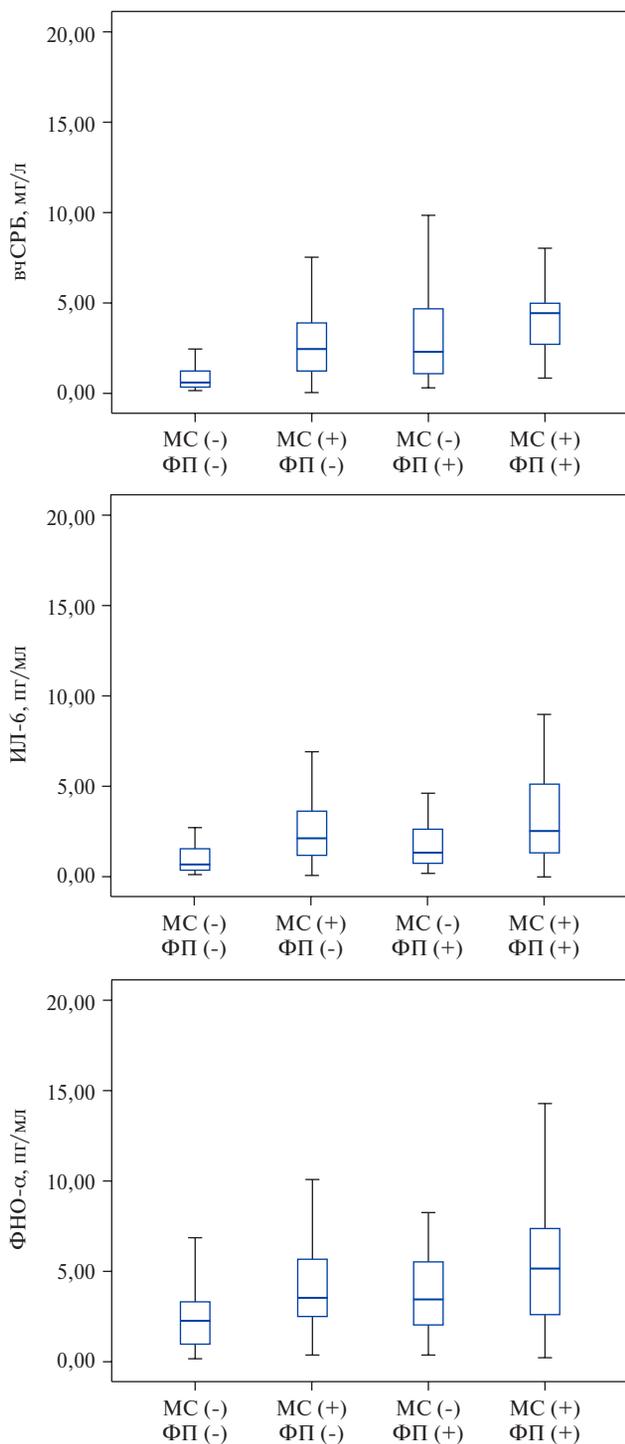


Рис. 1. Концентрации СРБ, ФНО-α в сыворотке и ИЛ-6 в плазме крови больных ФП, МС и практически здоровых обследованных.

Примечание: vCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МС (-) — нет метаболического синдрома, МС (+) — есть метаболический синдром, ФП (-) — нет фибрилляции предсердий, ФП (+) — есть фибрилляция предсердий, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

ние, установлена положительная связь СРБ и ИЛ-6 с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии (ОТ) и ТЭЖ. Концентрация ФНО-α слабо коррелировала с ИМТ и ОТ, в отличие от более сильной

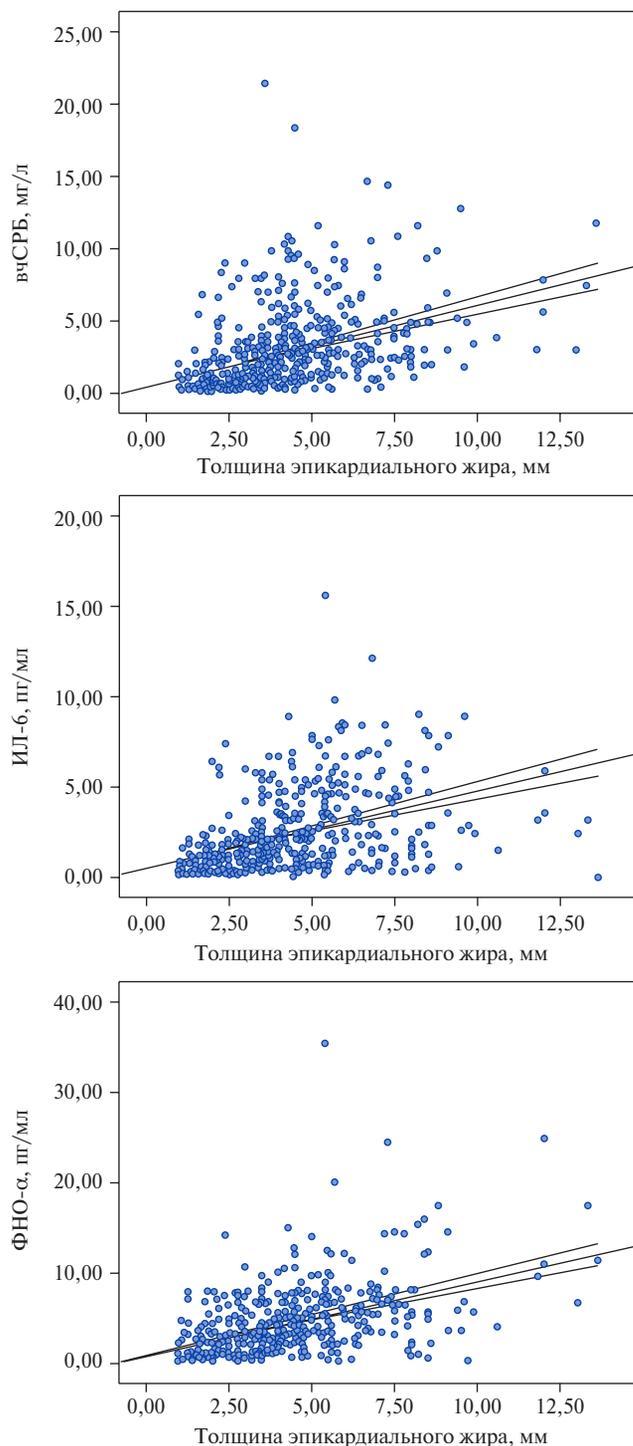


Рис. 2. Взаимосвязь концентраций биомаркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО-α) с ТЭЖ.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, vCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

взаимосвязи с ТЭЖ, что представлено в таблице 4. Концентрации ИЛ-6 и СРБ в крови также сильнее коррелировали с ТЭЖ, чем с показателями ИМТ и ОТ (рис. 2).

Таблица 4

Корреляции биомаркеров с параметрами, характеризующими ожирение, у обследованных

Биомаркеры	ИМТ	ОТ	ТЭЖ
Нф/Лф	-0,122, p=0,02	-0,06, p=0,251	-0,05, p=0,394
СОЭ, мм	0,129, p=0,02	0,109, p=0,06	0,172, p=0,006
Фибриноген, г/л	0,241, p=0,0009	0,318, p=0,0002	0,249, p=0,002
СРБ, мг/мл	0,504, p<0,0001	0,503, p<0,0001	0,550, p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,413, p<0,0001	0,405, p<0,0001	0,525, p<0,0001
ФНО-α, пг/мл	0,264, p<0,0001	0,284, p<0,0001	0,508, p=0,0002

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИМТ — индекс массы тела, Нф/Лф — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, ОТ — окружность талии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 5

Линейный регрессионный анализ влияния параметров, характеризующих ожирение, на биомаркеры воспаления

Биомаркеры	ИМТ	ОТ	ТЭЖ
СРБ, мг/мл	0,208, p=0,003	0,028, p=0,699	0,265, p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,001, p=0,985	0,132, p=0,094	0,355, p<0,0001
ФНО-α, пг/мл	-0,043, p=0,572	0,06, p=0,446	0,436, p<0,0001

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 6

Концентрации биомаркеров воспаления в крови обследованных с различной ТЭЖ

ТЭЖ, квартили	≤2,6 мм (Q1)	2,7-3,8 мм (Q2)	3,9-5,0 мм (Q3)	≥5,0 мм (Q4)	Статистическая значимость, p
СРБ, мг/мл	0,59 (0,32-1,31)	1,23 (0,89-2,99)	2,7 (1,37-4,55)	3,4 (2,03-5,1)	p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,61 (0,34-1,34)	1,4 (0,83-2,15)	2,3 (1,22-3,47)	3,34 (1,51-5,34)	p<0,0001
ФНО-α, пг/мл	1,83 (0,89-3,19)	2,71 (1,48-4,15)	3,95 (2,81-5,45)	5,65 (3,48-7,89)	p<0,0001

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Многофакторный линейный регрессионный анализ установил, что ТЭЖ статистически более значимо влияет на повышение концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α, чем ИМТ и ОТ (табл. 5). При сравнении концентраций изучаемых биомаркеров воспаления у пациентов с разной ТЭЖ, разделенной по квартилям, установлено, что прогрессивное повышение СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α наблюдается в каждом квартале ТЭЖ, что представлено в таблице 6.

Обсуждение

Роли хронического субклинического воспаления в развитии и прогрессировании ФП в последние годы посвящено большое число исследований [3, 6, 11]. Убедительным доказательством наличия патогенетической связи между хроническим воспалением и ФП является то, что частота ФП при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз и других, значительно выше, чем в популяции [6]. Системное воспаление относится и к молекулярным механизмам развития ФП при ожирении. Ожирение рас-

сматривается сегодня как состояние “хронического воспаления” [22]. Несомненно, взаимосвязь между ожирением и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ФП, в значительной степени определяется высоким уровнем медиаторов воспаления [23].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2020г по диагностике и лечению ФП содержится информация о ФР развития этой аритмии, среди которых и компоненты МС: АГ, ожирение, СД и дислипидемия [2]. МС, по данным исследования ARIC, увеличивает риск развития ФП в 1,7 раза [4]. Самые частые компоненты МС — абдоминальное (висцеральное) ожирение и АГ. Абдоминальное ожирение и МС характеризуются дисбалансом адипокинов, в частности, гиперлептинемией и снижением концентрации протективного цитокина — адипонектина. Ранее было доказано, что лептин и адипонектин независимо ассоциированы с уровнем маркеров воспаления [13]. МС ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α), а также адипокинов (лептин, грелин), мо-

чевой кислоты и снижением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [24].

В литературе имеются указания на единичные исследования, в которых были сопоставлены уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с ФП в сочетании с МС и с концентрацией этих цитокинов у пациентов с изолированной ФП или с МС без аритмии [20]. В частности, Itani HA, et al. на небольшой выборке, состоящей из 71 пациента, исследовав концентрацию 13 провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, установили, что концентрация в крови противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных с изолированной ФП выше, чем у пациентов с МС или с МС в сочетании с ФП [20]. В этом же исследовании отмечена тенденция, не достигшая значимости, к более высоким значениям провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , интерферона-гамма (ИФ- γ) у больных с сочетанием ФП и МС в сравнении с изолированной ФП и изолированным МС [20]. В нашей работе на большой выборке (482 пациента и 195 обследованных из группы сравнения) показано, что у больных ФП в сочетании с МС концентрации в плазме крови ИЛ-6 и в сыворотке крови СРБ и ФНО- α существенно выше, чем у больных с изолированной аритмией или у пациентов с изолированным МС, а также значительно выше, чем у обследованных без аритмии, без АГ и метаболических нарушений.

ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, синтезируется в иммунных клетках, в частности, в макрофагах, моноцитах и в фибробластах, а также в не иммунных клетках — эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов. ИЛ-6 — основной регулятор воспалительного ответа, способствующий синтезу в гепатоцитах нескольких белков острой фазы воспаления, таких как СРБ, фибриноген и др. [10]. ИЛ-6 стимулирует янускиназу/сигнальные преобразователи и активаторы пути транскрипции (JAK/STAT). Ранее выполненные исследования свидетельствуют о том, что ИЛ-6 в плазме при ФП повышен [9, 12, 20]. Высокий уровень ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов в крови при МС обусловлен дисфункцией адипоцитов и ассоциирован с увеличением субпопуляции макрофагов в жировой ткани. В свою очередь, провоспалительные цитокины индуцируют инсулинорезистентность. В частности, ИЛ-6 повышает резистентность к инсулину, ассоциирован с отдельными компонентами МС, а также высокие концентрации этого адипокина ассоциированы с тяжестью проявлений МС [12, 13].

СРБ ассоциирован с уровнем адипокинов — лептин способствует повышению СРБ, а адипонектин подавляет синтез и секрецию СРБ [13]. В нашем исследовании наиболее высокие значения СРБ диагностированы у пациентов с ФП в сочетании с МС. СРБ — наиболее значимый индикатор сосудистого воспаления, синтезируется в печени в ответ на сти-

мулирующие факторы, в частности, ИЛ-6, синтезируемые макрофагами и адипоцитами, что объясняет низкоинтенсивное воспаление, свойственное ожирению [13]. Mazidi M, et al. установили, что у взрослых в США риск развития МС был в 5,2 раза выше у обследованных, принадлежащих к квартилю с наиболее высокой концентрацией СРБ в плазме крови, по сравнению с квартилем обследованных с наиболее низким значением этого показателя [25]. В когортном исследовании, проведенном в Корее, установлено, что высокий уровень СРБ является ФР ФП в популяции [26]. Крупное проспективное исследование, проведенное в Китае, позволило установить, что у пациентов с МС в сочетании с повышенным уровнем СРБ (>3 мг/л) в отличие от МС с СРБ \leq 3 мг/л риск развития ФП в 1,61 раза выше [21]. Ранее установлено, что уровень СРБ значительно выше у больных ФП с рецидивом аритмии после радиочастотной абляции устьев легочных вен [6, 8, 11]. Вместе с тем, патогенетические взаимоотношения между СРБ и ФП до конца не ясны. Предполагается, что СРБ связывается с мембранами кардиомиоцитов, активирует комплимент и является триггером повреждения тканей [11].

ФНО- α — клеточный сигнальный белок, вовлеченный в воспалительный каскад, секретируется макрофагами, лимфоцитами, в т.ч. в жировой ткани, и стимулирует активацию транскрипционного ядерного фактора (NF- κ B). ИЛ-6 и ФНО- α оказывают провоспалительное действие, стимулируют дифференцировку фибробластов, их пролиферацию и миграцию. ФНО- α также является пирогенной субстанцией и стимулирует синтез СРБ в печени. В совокупности с другими адипокинами ИЛ-6 и ФНО- α также способствуют прогрессированию МС, нарушая регуляцию синтеза и высвобождения адипокинов и играя решающую роль в прогрессировании инсулинорезистентности [20]. Аналогично другим маркерам воспаления, уровень ФНО- α выше у пациентов с ФП [11].

В данной работе выявлены положительные корреляционные связи между концентрациями маркеров воспаления в плазме крови — СРБ, ИЛ-6 и параметрами, характеризующими ремоделирование сердца — размером и объемом ЛП, индексом массы миокарда левого желудочка. Эти данные косвенно подтверждают взаимосвязь ИЛ-6 и других маркеров воспаления с ремоделированием сердца, свойственным ФП, и согласуются с данными литературы [20]. Высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован также с рецидивом ФП после электрической кардиоверсии и катетерной радиочастотной абляции [7], с тромбоэмболическими осложнениями и исходами данной аритмии [10].

Особое значение имеет тот факт, что в нашем исследовании были выявлены значимые корреляционные связи между СРБ, ИЛ-6, ФНО- α и параметра-

ми, характеризующими ожирение, в т.ч. с ТЭЖ. При этом установлено, что у больных с сочетанием ФП и МС толщина эпикардального жира значительно больше, чем у пациентов с МС без аритмии и у больных с ФП без МС. ЭЖТ — истинно висцеральная жировая ткань, непосредственно прилежащая к миокарду, в т.ч. к миокарду предсердий, что имеет важное значение в формировании ФП, особенно у больных висцеральным ожирением [18]. ЭЖТ синтезирует большое число различных молекул — про- и противовоспалительных адипокинов, факторов роста и фиброгенных субстанций, которые оказывают паракринный и вазокринный эффекты на миокард [3]. Уровень экспрессии большинства цитокинов в ЭЖТ намного выше, чем в висцеральном жире иной локализации. Макрофаги и Т-лимфоциты, в т.ч. те, которые мигрируют из ЭЖТ в миокард, способны секретировать провоспалительные и фиброгенные субстанции [3]. Следовательно, воспаление способствует развитию фиброза миокарда и формированию электроанатомического субстрата для появления и прогрессирования ФП [3]. Это положение подтверждает исследование Abe I, et al. (2018), оценивших толщину ЭЖТ и степень выраженности фиброза ушка ЛП (по данным интраоперационной биопсии) при ФП, и установивших, что степень выраженности толщины и фиброза ЭЖТ ассоциирована с распространенностью фиброза миокарда ЛП [27]. Кроме того, содержание коллагена в миокарде ЛП положительно коррелировало с концентрацией провоспалительных цитокинов в крови — ИЛ-6, ФНО- α [27]. Медиаторы воспаления не только стимулируют замещение кардиомиоцитов фиброзными волокнами, что является ключевым механизмом структурного ремоделирования при ФП, но и влияют на ионные токи в каналах и АТФ-регулируемых помпах, что в совокупности является ключевым звеном в возникновении ФП. Необходимо отметить, что хроническое воспаление не только ассоциировано с ФП, но и предрасполагает к развитию тромбоэмболических осложнений аритмии [10, 14].

Таким образом, маркеры воспаления принимают участие в патогенезе ФП, и ситуация с хроническим воспалением становится еще более значимой при сочетании ФП с МС. По мнению Packer M “предсерд-

ная кардиомиопатия, обусловленная воспалением” может привести к развитию “фибрилляции предсердий, обусловленной воспалением” [14].

Ограничения исследования. Одним из ограничений данного исследования является влияние медикаментозной терапии, в частности, препаратами из группы статинов, на системный воспалительный процесс, и в настоящее время нет возможности оценить провоспалительные биомаркеры у пациентов без терапии, однако в перспективе при наборе большего объема данных такой дополнительный анализ представляется необходимым. Также одномоментное обследование пациентов с ФП и МС не позволяет в полной мере изучить возможную клиническую роль биомаркеров воспаления на течение ФП и тактику лечения, поэтому требуется проспективное наблюдение и изучение клинической значимости определения уровня провоспалительных биомаркеров у пациентов с МС и ФП.

Заключение

1. Концентрация в плазме крови ИЛ-6, в сыворотке крови СРБ и ФНО- α у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС, и выше, чем у больных с МС без аритмии.

2. ТЭЖ у больных с ФП в сочетании с МС больше, чем у пациентов с ФП без МС, и больше, чем у больных с МС без аритмии.

3. Индексы объемов ЛП и ПП у больных ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС.

4. Установлены корреляционные связи между маркерами воспаления и показателями, характеризующими висцеральное ожирение, при этом концентрации ИЛ-6, СРБ в крови коррелировали с ОТ и с ТЭЖ, а концентрация ФНО- α в крови коррелировала лишь с ТЭЖ.

5. ТЭЖ в большей степени влияет на концентрацию ИЛ-6, СРБ и ФНО- α , циркулирующих в крови, чем другие показатели, характеризующие ожирение, такие как ИМТ и ОТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Timmis A, Townsend N, Gale ChP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart J.* 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Vyas V, Hunter RJ, Longhi MP, Finlay MC. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation. *Europace.* 2020;22(11):1609-18. doi:10.1093/eurpace/euaa214.
4. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2010;159(5):850-6. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005.
5. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006;27(2):136-49. doi:10.1093/eurheartj/ehi645.
6. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for inflammation as a driver of atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7(62):1-8. doi:10.3389/fcvm.2020.00062.
7. Wu NA, Xu B, Wu L, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):62-72. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.078.
8. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;104(1):92-6. doi:10.1016/j.amjcard.2009.02.053.

9. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17:74-84. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
10. Zhou P, Waresi M, Zhao Y, et al. Increased serum interleukin-6 level as a predictive biomarker for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol*. 2020;39(12):723-8. doi:10.1016/j.rpece.2020.07.009.
11. Nso N, Bookani KR, Metz M, Radparvar F. Role of inflammation in atrial fibrillation: a comprehensive review of current knowledge. *J Arrhythmia*. 2020;37(1):1-10. doi:10.1002/joa3.12473.
12. Indulekha K, Surendar J, Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):982-8. doi:10.1177/193229681100500421.
13. Georgakopoulos C, Vlachopoulos C, Lazaros G, Tousoulis D. Biomarkers of atrial fibrillation in metabolic syndrome. *Curr Med Chemistry*. 2019;26(5):898-908. doi:10.2174/0929867324666171012105528.
14. Packer M. Characterization, pathogenesis, and clinical implications of inflammation-related atrial myopathy as an important cause of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015343. doi:10.1161/JAHA.119.015343.
15. Javed S, Gupta D, Lip GYH. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat. *Eur Heart J — Cardiovasc Pharmacother*. 2021;42(1):59-67. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa013.
16. Ionin VA, Soboleva AV, Listopad OV, et al. Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):79-83. (In Russ.) Ионин В.А., Соболева А.В., Листопад О.В. и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):79-83. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-79-83.
17. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Intern J Cardiol*. 2019;278:254-60. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.089.
18. Iacobellis G. *Epicardial Adipose Tissue From Cell to Clinic*. Springer. 2020. 191 p. doi:10.1007/978-3-030-40570-0. ISBN: 978-3-030-40570-0.
19. Antonopoulos AS, Antoniadou C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. 2017;595(12):3907-17. doi:10.1113/jp273049.
20. Itani HA, Jaffa MA, Elias J, et al. Genomic and proteomic study of the inflammatory pathway in patients with atrial fibrillation and cardiometabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:613271. doi:10.3389/fcvm.2020.613271.
21. Wang Z, Wang B, Li X, et al. Metabolic syndrome, high-sensitivity C-reactive protein levels and the risk of new-onset atrial fibrillation: results from the Kailuan study. *Nutrition, Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(1):102-9. doi:10.1016/J.numecd.2020.06.026.
22. Дрaпкина ОМ, Николаева МВ. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
23. Подзолков ВИ, Тарзимова АИ, Гатаулин РГ, et al. The role of obesity in development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):109-14. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Гатаулин Р.Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):109-14. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
24. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci*. 2016;13:25-38. doi:10.7150/ijms.13800.
25. Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive protein is associated with prevalence of the metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus in US adults. *Angiology*. 2018;69:438-42. doi:10.1177/0003319717729288.
26. Lee Y, Park HC, Shin JH, et al. Single and persistent elevation of C-reactive protein levels and the risk of atrial fibrillation in a general population: The Ansan-Ansung Cohort of the Korean genome and epidemiology study. *Int J Cardiol*. 2019;277:240-6. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.070.
27. Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(11):1717-27. doi:10.1016/j.hrthm.2018.06.025.

Ассоциации экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца

Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бородкина Д. А., Синицкий М. Ю., Бычкова Е. Е., Паличева Е. И.

Цель. Определение экспрессии адипонектина, лептина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани в зависимости от наличия факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование. Образцы жировой ткани получали при операции, определяли уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) изучаемых адипоцитокинов при наличии/отсутствии основных ФР ССЗ.

Результаты. Выявлены различия экспрессии генов изучаемых адипоцитокинов в разных гендерных и возрастных группах пациентов в зависимости от тканевой принадлежности адипоцитов. Экспрессия адипонектина в эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), лептина в ПВЖТ была менее выраженной у мужчин. Однако уровень мРНК ИЛ-6 в подкожной жировой ткани (ПЖТ) мужчин трехкратно превышал аналогичный показатель женщин, а в ПВЖТ был ниже. Максимальная экспрессия лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ выявлена у лиц 50-59 лет. Наличие дислипидемии ассоциировано со снижением экспрессии адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ и ИЛ-6 в ПВЖТ. При артериальной гипертензии (АГ) наблюдался низкий уровень мРНК адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ на фоне высоких — лептина в ЭЖТ и ИЛ-6 в ПЖТ и ЭЖТ. При АГ >20 лет отмечалось снижение экспрессии адипонектина и увеличение лептина во всех типах ЖТ. У курящих обнаружено повышение экспрессии адипонектина в ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ и лептина в ПЖТ, ЭЖТ.

Заключение. Выявлены ассоциации традиционных ФР ССЗ с нарушением баланса адипоцитокинов локальных жировых депо у пациентов с ИБС. Обнаруженный дисбаланс проявляется снижением экспрессии кардиопротективного адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ, повышением лептина и ИЛ-6, что является неблагоприятным признаком. Наличие у пациентов таких ФР, как мужской пол, возраст 50-59 лет, дислипидемия и АГ, может усиливать атерогенез и способствовать дальнейшему прогрессированию ИБС.

Ключевые слова: экспрессия, адипонектин, лептин, ИЛ-6, факторы риска.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири" № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Белик Е. В.* — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Бородкина Д. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6221-3509, Синицкий М. Ю. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Бычкова Е. Е. — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Паличева Е. И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5642-7746.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sionina.ev@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, AdipoR — рецептор адипонектина, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена, TGF- β — трансформирующий фактор роста.

Рукопись получена 28.01.2021

Рецензия получена 23.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бородкина Д. А., Синицкий М. Ю., Бычкова Е. Е., Паличева Е. И. Ассоциации экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4318. doi:10.15829/1560-4071-2021-4318

Associations of adipocytokine expression and cardiovascular risk factors in stable coronary artery disease

Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Borodkina D. A., Sinitzky M. Yu., Bychkova E. E., Palicheva E. I.

Aim. To determine the expression of adiponectin, leptin and I interleukin-6 (IL-6) in subcutaneous, epicardial and perivascular adipose tissue, depending on the presence of cardiovascular risk factors.

Material and methods. The study included 90 patients with stable coronary artery disease (CAD) who underwent coronary artery bypass grafting. Samples of adipose tissue were obtained during surgery. The levels of matrix ribonucleic acid (mRNA) of the studied adipocytokines were determined in the presence/absence of the main cardiovascular risk factors.

Results. Differences in the expression of genes of the studied adipocytokines in different sex and age groups of patients were revealed, depending on the

tissue belonging of adipocytes. Expression of adiponectin in the epicardial and perivascular adipose tissue (EAT and PVAT, respectively), as well as of leptin in the PVAT was less pronounced in men. However, the level of IL-6 mRNA in the subcutaneous adipose tissue (SAT) of men was three times higher than in women, and in the PVAT it was lower. The maximum expression of leptin and IL-6 in the EAT and PVAT was found in persons aged 50-59 years. The presence of dyslipidemia is associated with a decrease in the expression of adiponectin in the EAT, PVAT, and IL-6 in the PVAT. In patients with hypertension (HTN), there was a low level of adiponectin mRNA in the EAT against the background of high leptin levels in the EAT and IL-6 in SAT and EAT. In hypertension with a duration of more than 20 years,

there was a decrease in adiponectin expression and an increase in leptin in all types of AT. In smokers, an increase in the expression of adiponectin in the SAT, EAT, PVAT and leptin in the SAT, EAT was found.

Conclusion. Associations of traditional cardiovascular risk factors with imbalance of adipocytokines of local fat depots in patients with CAD were revealed. The detected imbalance is manifested by a decrease in the expression of cardioprotective adiponectin in the EAT, PVAT, an increase in leptin and IL-6, which is an unfavorable sign. The presence of such risk factors as male sex, age of 50-59 years, dyslipidemia and hypertension in patients can enhance atherogenesis and contribute to the further progression of CAD.

Keywords: expression, adiponectin, leptin, IL-6, risk factors.

Relationships and Activities. The study was carried out within the research theme "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in the large industrial region of Siberia" (registration № АААА-А16-116011910161-2 dated January 19, 2016).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений во всем мире неуклонно растет, причем Российская Федерация лидирует по данному показателю среди развитых европейских стран [1]. Считается, что одной из первостепенных причин столь неутешительных данных может являться запоздалая диагностика и коррекция факторов риска (ФР) ССЗ, от распространенности которых зависит 60-75% сердечно-сосудистой смертности [2]. Среди >250 известных на сегодняшний день ФР ССЗ выделяют как немодифицируемые (пол, возраст старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин, генетические факторы, наследственность — раннее начало ССЗ у ближайших родственников или внезапная смерть у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет), так и модифицируемые (образ жизни или поведенческие факторы, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2 типа). Наиболее значимыми из модифицируемых считаются АГ, гиперхолестеринемия, курение и ожирение.

Немаловажное значение при изучении причин развития и прогрессирования атеросклероза уделяется экспрессии адипоцитокинов в локальных жировых депо, поскольку эпикардиальная (ЭЖТ) и периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), соответственно, расположенные в непосредственной близости к миокарду и коронарным артериям (КА), рассматриваются в качестве активного эндокринного органа. Синтезированные и продуцируемые адипоцитокины обладают потенциальной патофизиологической ролью в атерогенезе. Так, в ЭЖТ показано повышение уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) провоспалительных адипоцитокинов относительно подкожной жировой ткани (ПЖТ) у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, снижение экспрессии адипонектина при тяжелой формой ишемической болезни сердца (ИБС) [3], а также корреляции толщины ЭЖТ с метаболическими ФР и развитием бляшек КА [4].

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Belik E. V.* ORCID: 0000-0003-3996-3325, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Borodkina D. A. ORCID: 0000-0002-6221-3509, Sinitsky M. Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Bychkova E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Palicheva E. I. ORCID: 0000-0002-5642-7746.

*Corresponding author: sionina.ev@mail.ru

Received: 28.01.2021 **Revision Received:** 23.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Borodkina D. A., Sinitsky M. Yu., Bychkova E. E., Palicheva E. I. Associations of adipocytokine expression and cardiovascular risk factors in stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4318. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4318

В контексте ССЗ особое внимание уделяется адипонектину, обладающему антиатерогенными, кардиопротективными, противовоспалительными и противодиабетическими эффектами. Ранее было показано, что гипoadипонектинемия ассоциирована с развитием АГ, ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 типа и инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Лептин, кроме регуляции энергетического гомеостаза, контролирует секрецию хемокинов и цитокинов, стимулируя секрецию интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α и ИЛ-1, активирует синтез трансформирующего фактора роста (TGF- β) эндотелиальными клетками, ингибитора активатора плазминогена (РАI-1), Р-селектина тромбоцитами, способствуя их агрегации *in vitro*, что потенцирует атеротромбоз [6]. Влияние ИЛ-6 не столь неоднозначно, поскольку он может оказывать как протективные (антиапоптотический), так и негативные (индукция гипертрофии) эффекты.

Предполагается, что более подробное рассмотрение патогенеза ССЗ с позиции выявления и контроля модифицируемых ФР может служить основой для уменьшения процента смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых причин. Поэтому необходим поиск новых параметров в дополнение к традиционным ФР, обладающих высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, но не на индивидуальном. Выявлены провоспалительные и другие маркеры, потенциально связанные с атерогенезом, экспрессируемые и продуцируемые жировой тканью (ЖТ) [7]. При этом данные о взаимосвязи экспрессии адипоцитокинов в жировых депо различной локализации и возраста, пола и других параметров немногочисленны и противоречивы. В связи с чем выявление факторов, потенциально оказывающих влияние на течение и прогноз ИБС, продолжает оставаться актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей адипоцитокинов и ФР ССЗ, что существенно улучшит стратификацию риска для пациентов.

Таблица 1
Клинико-anamнестическая характеристика
обследованных лиц

Показатели	Пациенты с ИБС (n=90)
Мужчины, n (%)	65 (72,2)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	29,5 (25,4;31,8)
Избыточная масса тела, n (%)	33 (36,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	77 (85,6)
Дислипидемия, n (%)	30 (33,3)
Курение, n (%)	60 (66,7)
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%)	55 (61,1)
Клиническая картина стенокардии до развития ИМ, n (%)	75 (83,3)
ИМ в анамнезе, n (%)	58 (64,4)
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	9 (10,0)
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	15 (16,7)
Нет стенокардии, n (%)	3 (3,3)
Стенокардия I ФК, n (%)	0
Стенокардия II ФК, n (%)	38 (42,2)
Стенокардия III ФК, n (%)	49 (54,4)
ХСН I ФК, n (%)	0
ХСН II ФК, n (%)	60 (66,7)
ХСН III ФК, n (%)	30 (33,3)
ХСН IV ФК, n (%)	0
1-сосудистое поражение КА, n (%)	7 (7,8)
2-сосудистое поражение КА, n (%)	5 (5,6)
Многососудистое поражение КА, n (%)	78 (86,7)
Фракция выброса, %	51 (45,0;57,0)
Скорость клубочковой фильтрации по Кокрофту-Гаулту, Me (Q25; Q75)	103 (83,0;125,0)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Цель исследования: определение экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ в зависимости от наличия ФР ССЗ.

Материал и методы

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом. Пациенты набирались в соответствии с критериями включения и исключения в 2017–2020гг в соответствии с руководящими принципами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы медицинских исследований с участием человека) с учетом изменений в 2000г, а также “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава России (266/19.06.2003). В исследование не включались лица старше 75 лет, а также со следующими клиническими состояниями: ИМ, СД 1 и 2 типов, анемия,

аутоиммунные заболевания, печеночная и почечная недостаточность, инфекционно-воспалительные и онкологические заболевания. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие до участия. Среди 90 пациентов в возрасте 64,5 (57,0;68,5) лет с ИБС было 65 мужчины и 25 женщин.

Определение наличия ФР ССЗ. У обследованных пациентов была зарегистрирована АГ, определяемая как систолическое артериальное давление (АД) >140 мм рт.ст., диастолическое АД >90 мм рт.ст. Дислипидемию определяли как ранее зафиксированное в течение как минимум 1 года повышение общего холестерина в сыворотке >200 мг/дл, триглицеридов >200 мг/дл или холестерин липопротеинов низкой плотности >150 мг/дл, или применение гиполипидемических средств. Текущий статус курения был определен как курение по крайней мере 1 сигареты в день в прошлом году.

Лечение пациентов на госпитальном этапе проводилось с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов 2015г. При отсутствии противопоказаний применялась стандартная медикаментозная терапия, включающая β-адреноблокаторы, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, клопидогрел, статины, блокаторы Ca²⁺-каналов (по показаниям) в соответствии со стандартной практикой. В качестве антитромботической терапии применялись клопидогрел и аспирин. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При анализе клинико-anamнестической характеристики обследованных лиц выявлено, что преобладали мужчины, АГ отмечалась у 85,6%, стенокардия — у 96,7%, наследственность по ССЗ отягощена у 61,1%, ИМ перенесли 64,4%, острое нарушение мозгового кровообращения — 10,0%, курящих было 66,7%.

Экспрессию адипоцитокинов определяли, используя образцы ЖТ (3–5 г жира), полученные во время операции. ЭЖТ забирали из жировых депо, локализованных вокруг правых отделов сердца, ПЖТ — из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, ПВЖТ — в области маммарокоронарного сосудистого пучка. Полученные фрагменты ЖТ помещали в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Sigma-Aldrich, США) с гентамицином (50 мкг/мл), стрептомицином (100 мг/мл) и пенициллином (100 ед./л). Затем в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС МЗМО асептические медицинские системы, производитель “Миасский завод медицинского оборудования”, Россия) выделяли адипоциты из образцов ЖТ, как описано ранее [8].

Тотальную рибонуклеиновую кислоту (РНК) выделяли из адипоцитов сразу после их изоляции при помощи набора RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen). Затем синтезировали молекулу кДНК на основе по-

Таблица 2

**Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах
в зависимости от наличия немодифицируемых ФР ССЗ**

Факторы риска		ADIPOQ ПЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ЭЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ПВЖТ, Дельта Ct	LEP ПЖТ, Дельта Ct	LEP ЭЖТ, Дельта Ct	LEP ПВЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПЖТ, Дельта Ct	IL-6 ЭЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПВЖТ, Дельта Ct
Пол, n (%)	Мужчины, 65 (72,3)	2,40 (1,52;4,41)	1,56 (0,98;2,55)	1,36 (0,85;2,77)	0,67 (0,21;1,17)	1,38 (0,78;1,65)	0,67 (0,33;1,19)	0,039 (0,026;0,058)	0,079 (0,036;0,084)	0,030 (0,023;0,046)
	Женщины, 25 (27,7)	2,60 (1,55;2,78)	2,31 (1,55;2,68)*	3,76 (1,32;5,31)*	0,70 (0,19;1,23)	1,45 (0,89;1,73)	0,92 (0,59;1,25)	0,013 (0,003;0,032)*	0,073 (0,031;0,085)	0,060 (0,035;0,066)*
Возраст, n (%)	Моложе 50 лет, 7 (7,7)	4,42 (4,01;5,49)*	2,29 (2,04;2,88)	2,73 (2,13;3,32)*	0,77 (0,43;1,24)	0,78 (0,55;1,24)*	0,73 (0,23;0,97)	0,010 (0,007;0,017)	0,036 (0,031;0,044)	0,026 (0,022;0,033)
	50-59 лет, 23 (25,6)	2,15 (1,06;3,71)	2,28 (1,79;3,07)	3,84 (1,32;6,59)	0,62 (0,15;0,88)	1,55 (1,12;1,73)*	1,15 (0,95;1,38)*	0,020 (0,018;0,024)*	0,080 (0,063;0,095)*	0,060 (0,038;0,067)*
	60 лет, 60 (66,7)	2,31 (1,78;4,45)	3,78 (1,97;4,54)*	3,75 (1,31;5,14)	0,75 (0,45;1,16)	1,05 (0,76;1,35)	0,52 (0,25;0,93)	0,040 (0,026;0,052)*	0,039 (0,033;0,054)	0,027 (0,021;0,035)
	Старше 60 лет, 60 (66,7)	2,31 (1,78;4,45)	3,78 (1,97;4,54)*	3,75 (1,31;5,14)	0,75 (0,45;1,16)	1,05 (0,76;1,35)	0,52 (0,25;0,93)	0,040 (0,026;0,052)*	0,039 (0,033;0,054)	0,027 (0,021;0,035)

Примечание: * — статистически значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием факторов риска.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

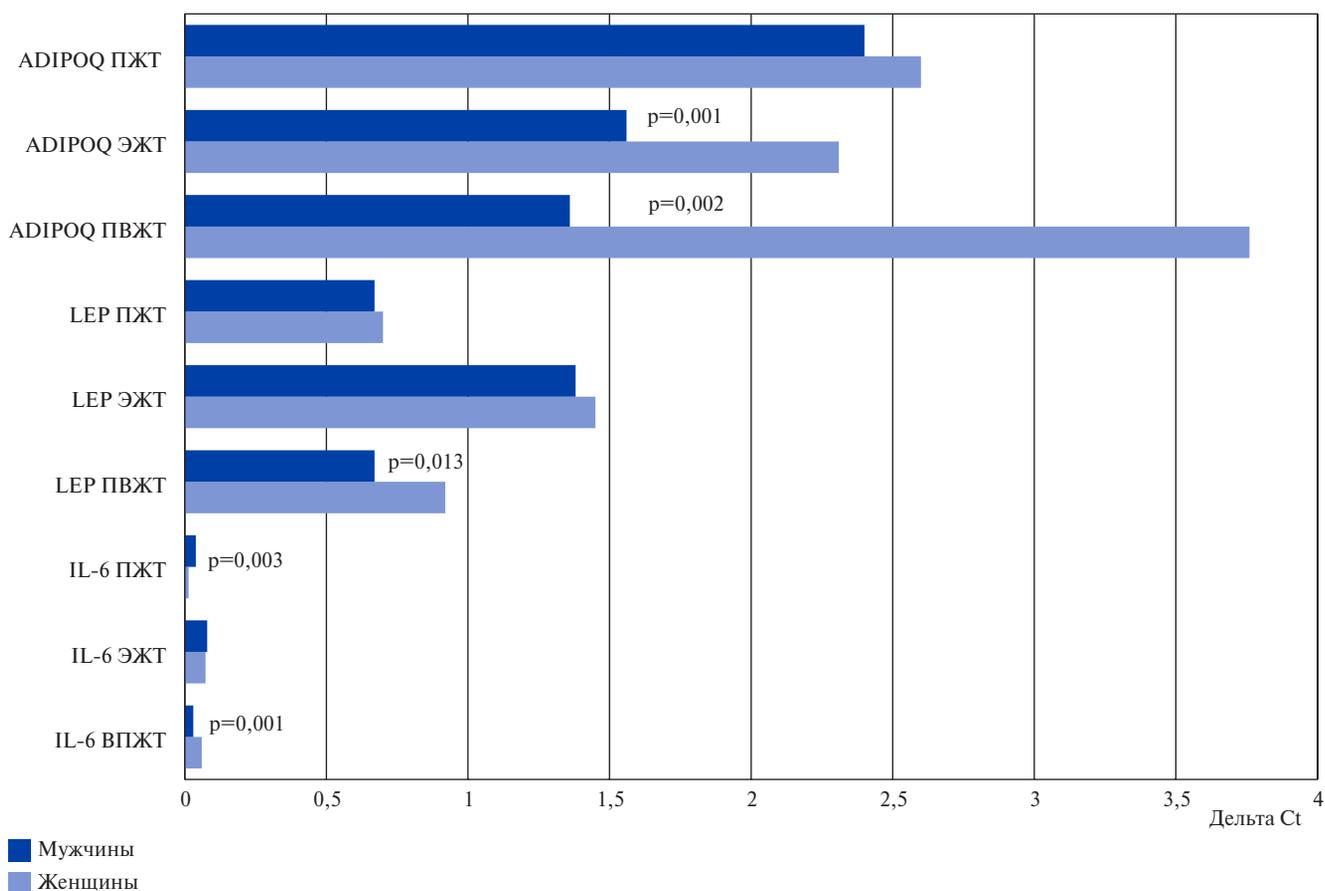


Рис. 1. Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от немодифицируемых ФР ССЗ.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

лученной РНК, используя набор для обратной транскрипции High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems). Уровни мРНК изучаемых адипоцитокинов оценивали с использованием TaqMan™ (Applied Biosystems, США) в системе ПЦР в реаль-

ном времени ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Полученные результаты нормировали по референсным генам *HPRT1*, *GAPDH* и *B2M* в соответствии с принятыми рекомендациями. Экспрессию изучаемого гена рассчитывали по Pfaffl-методу и выражали на логар-

Таблица 3

Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от наличия модифицируемых ФР ССЗ

Факторы риска		ADIPOQ ПЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ЭЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ПВЖТ, Дельта Ct	LEP ПЖТ, Дельта Ct	LEP ЭЖТ, Дельта Ct	LEP ПВЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПЖТ, Дельта Ct	IL-6 ЭЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПВЖТ, Дельта Ct
Наличие дислипидемии, n (%)	Нет, 60 (56,7)	2,29 (1,78;3,04)	3,48 (1,99;4,01)	2,73 (0,68;5,46)	0,69 (0,32;1,07)	1,38 (0,78;1,65)	0,89 (0,49;1,19)	0,039 (0,027;0,059)	0,081 (0,066;0,084)	0,058 (0,048;0,076)
	Да, 30 (33,3)	2,30 (1,38;4,10)	1,28 (1,11;1,89)*	0,76 (0,33;2,31)*	0,73 (0,20;1,15)	1,45 (0,89;1,73)	0,93 (0,61;1,25)*	0,038 (0,026;0,058)	0,079 (0,062;0,082)	0,025 (0,020;0,045)*
Наличие АГ, n (%)	Нет, 13 (14,4)	2,29 (1,06;4,42)	2,61 (1,78;4,13)	3,61 (1,28;5,14)	0,71 (0,10;1,12)	0,82 (0,49;1,3)	0,91 (0,49;1,19)	0,005 (0,001;0,013)	0,008 (0,005;0,026)	0,057 (0,035;0,067)
	Да, 77 (85,6)	2,30 (1,38;3,90)	1,29 (0,48;3,21)*	2,02 (1,11;2,73)*	0,57 (0,32;1,04)	1,41 (0,92;1,72)*	0,93 (0,61;1,25)	0,040 (0,029;0,058)*	0,083 (0,065;0,092)*	0,058 (0,038;0,069)
Стаж АГ, n (%)	Менее 10 лет, 25 (27,7)	1,81 (1,24;2,73)	2,91 (2,22;3,75)	5,15 (3,73;6,59)	0,46 (0,15;0,67)	0,92 (0,74;1,33)	0,65 (0,35;1,09)	0,039 (0,026;0,054)	0,081 (0,068;0,098)	0,051 (0,032;0,066)
	10-20 лет, 35 (38,9)	2,59 (2,15;4,10)*	3,86 (2,29;5,63)*	3,48 (1,32;5,46)	0,62 (0,46;0,77)	1,05 (0,76;1,35)	0,73 (0,48;1,18)	0,035 (0,022;0,052)	0,080 (0,059;0,086)	0,050 (0,029;0,065)
	Более 20 лет, 30 (33,3)	1,03 (0,79;2,06)*	1,94 (1,11;3,86)*	1,73 (1,173;4,52)*	0,78 (0,49;1,15)*	1,57 (1,11;1,78)*	0,93 (0,59;1,53)*	0,022 (0,017;0,035)*	0,079 (0,062;0,084)	0,10 (0,082;0,12)*
Курение, n (%)	Нет, 27 (30)	2,22 (1,53;3,04)	2,29 (1,78;4,13)	3,10 (1,32;4,95)	0,61 (0,20;1,14)	0,92 (0,60;1,20)	0,89 (0,54;1,21)	0,036 (0,029;0,058)	0,081 (0,066;0,084)	0,058 (0,038;0,066)
	Да, 63 (70)	4,10 (2,73;5,49)*	3,86 (3,10;4,89)*	4,78 (2,10;7,89)*	0,95 (0,75;1,32)	1,66 (0,96;1,83)*	0,91 (0,59;1,25)	0,035 (0,026;0,057)	0,080 (0,065;0,082)	0,056 (0,033;0,065)

Примечание: * — статистически значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием факторов риска.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

рифмической (log10) шкале в виде кратного изменения относительно контрольных образцов.

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи пакета прикладных программ “STATISTICA 10”, “SPSS 17.0 for Windows”, GraphPad Prism 8.00 для Windows (Сан-Диего, США). Для анализа результатов использовали непараметрические критерии. Количественные данные представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей Me (Q25; Q75), различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости p<0,05.

Результаты

Выявлены особенности экспрессии изучаемых адипоцитокинов в зависимости от пола. Так, уровень мРНК адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ мужчин был ниже, чем у женщин (в 2,5, p=0,001 и 2,8 раза, p=0,002, соответственно), тогда как в ПЖТ различий не наблюдалось. Экспрессия лептина в ПВЖТ мужчин также была снижена (в 1,4 раза, p=0,013), вместе с тем, статистически значимых отличий в ПЖТ и ЭЖТ не выявлено. Однако уровень мРНК ИЛ-6 в ПЖТ значимо выше у мужчин (в 3 раза, p=0,003), а в ПВЖТ, напротив, ниже в 2 раза (p=0,01), чем у женщин, в ЭЖТ различий не обнаружено (табл. 2, рис. 1).

При делении пациентов на 3 группы по возрасту (≤50 лет, 50-59 лет и ≥60 лет) экспрессия адипонектина в ПЖТ у лиц младше 50 лет превышала таковую

лиц 2-й и 3-й группы в 2 раза (p=0,021 и p=0,013, соответственно). В ЭЖТ лиц старше 60 лет уровень мРНК адипонектина был в 1,7 раза выше, чем у лиц других групп (p=0,011 и p=0,003). В адипоцитах ПВЖТ самая низкая экспрессия адипонектина отмечалась в группе лиц моложе 50 лет по сравнению с другими группами (в 1,4 раза, p=0,002 и p=0,014). У пациентов 50-59 лет выявлено снижение уровня мРНК лептина в ПЖТ (в 1,2 раза) относительно лиц 1-й (p=0,002) и 3-й группы (p=0,023) при одновременном повышении в ЭЖТ и ПВЖТ (в 2 раза, p=0,013 и 1,6 раза, p=0,004, соответственно) по сравнению с лицами младше 50 лет и в 1,5 раза (p=0,003) и 2,2 раза (p=0,001), соответственно, выше, чем у лиц старше 60 лет. В ПЖТ лиц старше 60 лет выявлено увеличение экспрессии ИЛ-6 относительно показателя пациентов младше 50 лет и 50-59 лет (в 4 раза, p=0,011 и 2 раза, p=0,023, соответственно). В группе 50-59 лет показан наибольший уровень мРНК ИЛ-6 как в ЭЖТ (в 2,2, p=0,013 и 2,05 раза, p=0,004, соответственно), так и в ПВЖТ (в 2,3, p=0,011 и 2,2 раза, p=0,014, соответственно) по сравнению с уровнями пациентов 1-й и 3-й групп (табл. 2, рис. 1).

У пациентов с дислипидемией наблюдалось уменьшение уровня мРНК адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ (в 2,7, p=0,021 и 3,6 раза, p=0,033, соответственно), тогда как в ПЖТ значимых различий с лицами без дислипидемии не обнаружено. Экспрессия гена леп-

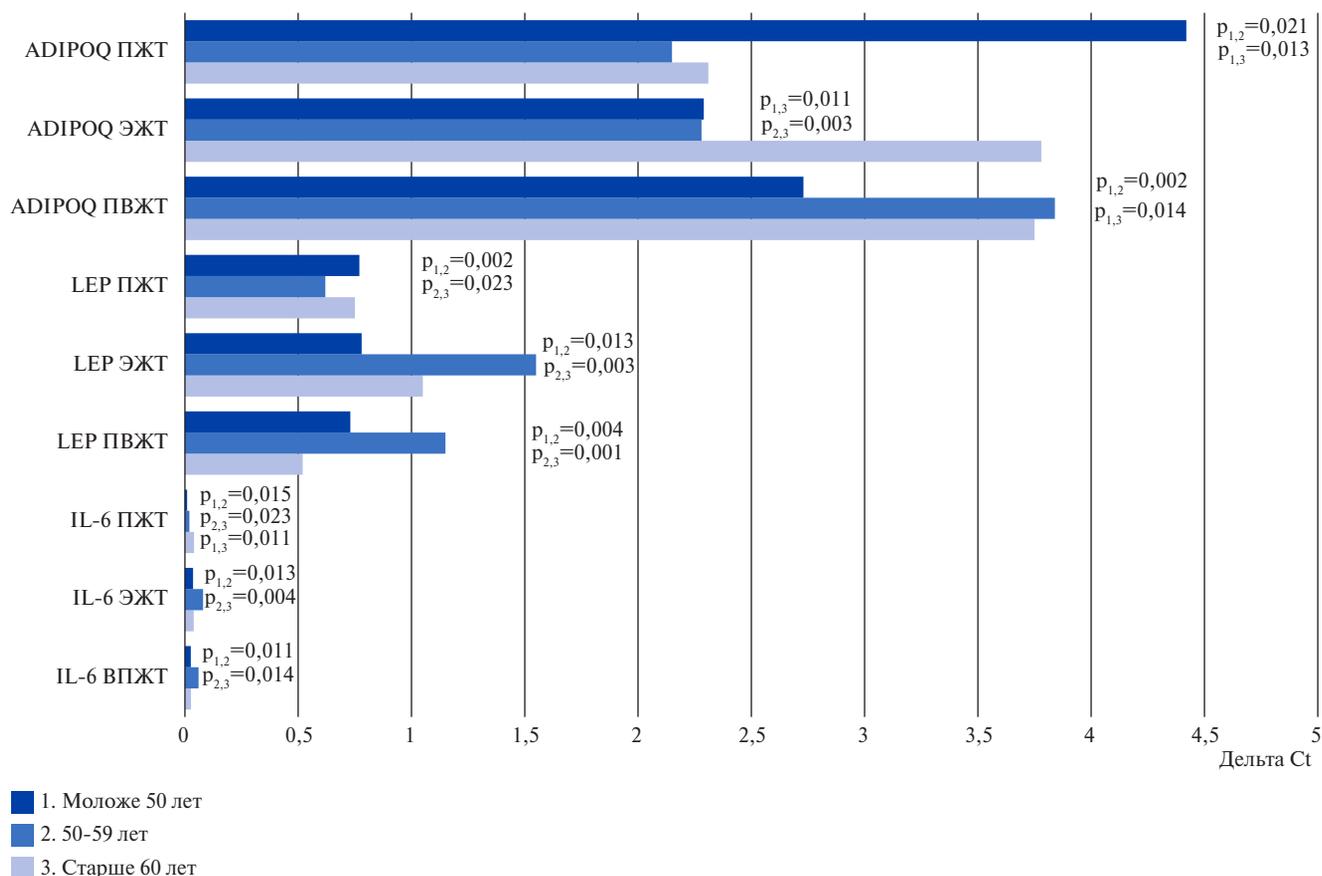


Рис. 2. Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от модифицируемых ФР ССЗ.
Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

тина не была взаимосвязана с дислипидемией, однако факт ее наличия ассоциировался со снижением уровня мРНК ИЛ-6 в ПВЖТ в 2,3 раза ($p=0,023$) по сравнению с лицами без таковой. В культурах ПЖТ и ЭЖТ различий ИЛ-6 не выявлено (табл. 3, рис. 2).

Наличие АГ у пациентов с ИБС ассоциировано со снижением экспрессии адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ (в 2 раза, $p=0,004$ и 1,8 раза, $p=0,021$) на фоне повышения уровня мРНК лептина в ЭЖТ (в 1,7 раза, $p=0,001$) и ИЛ-6 в ПЖТ и ЭЖТ (в 8 раз, $p=0,013$ и 10,4 раза, $p=0,001$, соответственно) (табл. 3). Кроме того, стаж АГ имеет немаловажное значение для динамики экспрессии исследуемых адипоцитокинов: АГ >20 лет ассоциирована со снижением экспрессии адипонектина на фоне повышения лептина во всех типах ЖТ, уменьшением уровня мРНК ИЛ-6 в ПЖТ и увеличением в ПВЖТ (табл. 3, рис. 2).

Курящие пациенты с ИБС характеризовались повышенной экспрессией адипонектина в ПЖТ, в ЭЖТ и ПВЖТ (в 1,9, $p=0,012$; 1,7, $p=0,003$ и 1,5 раза, $p=0,033$, соответственно), а также лептина в ПЖТ и ЭЖТ (в 1,6, $p=0,024$ и 1,8 раза, $p=0,003$, соответственно), в отличие от ПВЖТ. Ассоциаций ку-

рения пациентов с ИБС со значимыми изменениями экспрессии ИЛ-6 не выявлено (табл. 3, рис. 2).

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлен половой диморфизм экспрессии адипоцитокинов в локальных жировых депо, прежде всего, эпикардиальной и периваскулярной локализации. Так, у мужчин с ИБС наблюдались более низкие уровни мРНК адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ и лептина в ПВЖТ по сравнению с женщинами. Результаты нашего исследования подтверждаются ранее полученными данными о более низкой экспрессии лептина в ПЖТ у мужчин относительно женщин. Также было показано снижение экспрессии адипонектина и лептина в ЭЖТ у пациентов мужского пола с ИБС, тогда как в ПЖТ значимых различий не наблюдалось [9]. Однако насчет взаимосвязи пола и уровня экспрессии адипонектина в ПВЖТ нет однозначного мнения. Одни исследователи считают, что половая принадлежность оказывает влияние как на экспрессию адипонектина, так и на секрецию, другие же отмечают различия только уровня секреции адипонектина [10].

Выявленные различия экспрессии адипокинов могут быть обусловлены влиянием половых гормонов [11]. Андрогены, в т.ч. тестостерон, могут вызывать дисфункцию ЖТ посредством репрессии транскрипции мРНК адипонектина и лептина, блокируя РНК-полимеразу и образование транскрипционного комплекса [12]. При изучении эффектов воздействия андрогенов и эстрогенов в течение 24 ч *in vitro* на экспрессию лептина в ПЖТ мужчин и женщин выявлено, что у мужчин только дигидротестостерон в высокой концентрации (100 нМ) вызывал снижение уровня мРНК лептина, тогда как у женщин 17-эстрадиол (10-100 нМ) увеличивал экспрессию мРНК лептина. Предполагается, что половой диморфизм экспрессии лептина у людей обусловлен зависимой от эстрогеновых рецепторов стимуляцией экспрессии лептина в ЖТ эстрогенами и предшественниками эстрогенов у женщин [13]. Было показано, что уровень мРНК лептина в адипоцитах женщин не изменялся в присутствии тестостерона из-за низкой экспрессии ароматазы в адипоцитах человека по сравнению с преадипоцитами, что может быть обусловлено превращением части тестостерона в эстрогены путём ароматизации [14].

При определении уровня мРНК ИЛ-6 с учетом пола обследованных пациентов получено, что у мужчин экспрессия ИЛ-6 в ПЖТ была значимо выше, в ПВЖТ ниже, чем у женщин, тогда как в ЭЖТ не различалась. Наблюдаемое различие экспрессии данного цитокина согласуется с результатами авторов, показавших повышение экспрессии ИЛ-6 во время проведения кардиохирургической операции [15].

Предполагается, что экспрессии адипоцитокинов могут изменяться с возрастом, что неразрывно связано с риском ССЗ, увеличением количества и степени поражения КА, частоты встречаемости ИБС. В представленном нами исследовании выявлены ассоциации возраста и уровней мРНК изучаемых адипоцитокинов: пациенты 50-59 лет характеризовались низким уровнем экспрессии адипонектина в ЭЖТ, высоким уровнем мРНК лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ. Выявленные закономерности не противоречат общепринятому мнению об увеличении провоспалительной активности ЖТ с возрастом и свидетельствуют об уязвимости данной категории больных. Возрастная экспрессия ИЛ-6 обусловлено старением ЖТ, являющейся основным источником данного цитокина. В исследовании *in vitro* при обработке висцеральной ЖТ мышей линии C57BL/6 липополисахаридами было показано, что продукция ИЛ-6 значительно выше в культурах адипоцитов мышей в возрасте 24 мес. по сравнению с молодыми особями (4 мес.). Авторы также показали, что гиперпродукция ИЛ-6 регулируется аутокринным/паракринным действием ИЛ-1 β , инициирующим воспалительные процессы в пожилом возрасте [16].

Считается, что возрастная дисфункция ЖТ ассоциирована с дислипидемией, метаболической дисфункцией и хроническим системным воспалением слабой степени, оказывающими влияние на качество и продолжительность жизни [17]. В результате определения взаимосвязи экспрессии изучаемых адипоцитокинов и дислипидемии установлено, что наличие дислипидемии ассоциировано со снижением уровня мРНК адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ и ИЛ-6 в ПВЖТ. Однако ранее было показано повышение уровня мРНК адипонектина в ПВЖТ у мужчин с ИБС и индексом массы тела >30 кг/м² по сравнению с более стройными пациентами [18], что, как считают авторы, является отражением “парадокса ожирения”. Адипонектин воздействует на скопления холестерина липопротеинов низкой плотности в сосудистой стенке, ингибируя их окисление и трансформацию макрофагов в пенистые клетки, а также пролиферацию гладкомышечных клеток неоинтимы, стимулирует экспрессию гена АТФ-связывающего кассетного транспортера холестерина ABCA1 в печени, усиливая биогенез холестерина липопротеинов высокой плотности и обратный транспорт холестерина, проявляя антиатерогенные свойства [19]. Выявленное нами снижение экспрессии адипонектина у лиц с дислипидемией свидетельствует об отмене перечисленных протективных эффектов и способствует прогрессированию атеросклероза и повреждению сосудов.

Обнаруженное в представленном исследовании снижение уровня мРНК ИЛ-6 в ПВЖТ пациентов с ИБС может повышать накопление липидов в адипоцитах, вызывая их гипертрофию. Известно, что ИЛ-6, как и фактор некроза опухоли- α , способен ингибировать экспрессию липопротеинлипазы, наиболее богаты которой клетки ЖТ, сердца и скелетных мышц. Липопротеинлипаза экспортируется из адипоцитов в эндотелиальную выстилку капилляров ЖТ, расщепляет триглицериды хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности, регулируя концентрацию триглицеридов [20].

Анализ экспрессии изучаемых адипоцитокинов в зависимости от наличия АГ продемонстрировал снижение экспрессии адипонектина в ЭЖТ на фоне увеличения уровня мРНК лептина и ИЛ-6. Длительность АГ >20 лет ассоциирована со снижением уровня мРНК адипонектина и повышением лептина во всех типах ЖТ. Полученные нами результаты согласуются с данными экспериментальных исследований: у мышей с индуцированной ангиотензином II гипертензией экспрессия адипонектина и его рецепторов (AdipoR1 и AdipoR2) снижена в периваскулярных адипоцитах [21]. Teixeira-Fernandez E, et al. также показали снижение экспрессии гена адипонектина в ЭЖТ у пациентов с АГ. Авторами сделан вывод, что экспрессия адипонектина в ЭЖТ может быть связа-

на со статусом АГ независимо от ИБС или других сопутствующих заболеваний, что подтверждает гипотезу о влиянии ЭЖТ на сердечно-сосудистый риск [22].

При АГ экспрессия лептина в ЭЖТ возрастает, что, учитывая возможный пролиферативный эффект лептина и влияние на сосудистую проницаемость, может вносить вклад в прогрессирование данного заболевания. Исследование Neromusceno et al. продемонстрировало наличие прямой корреляционной связи между экспрессией лептина и АД [23]. Одновременное снижение адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ также может играть неблагоприятную роль, поскольку данный адипокин ослабляет сосудистое повреждение при АГ.

При определении экспрессии адипоцитокинов у пациентов с ИБС в зависимости от курения получено, что табакокурение ассоциировано с повышением уровней мРНК адипонектина (во всех типах ЖТ), лептина (в ПЖТ и ЭЖТ) и не взаимосвязано с изменениями ИЛ-6. При оценке влияния табачного дыма *in vitro* и *in vivo* на внутриклеточное и внеклеточное распределение адипонектина и его высокомолекулярной формы показано подавление общей секреции изучаемого адипокина, а введение экстракта табачного дыма мышам снижало концентрацию адипонектина в культуральной среде и плазме мышей дикого типа на фоне его внутриклеточного накопления в культивируемых адипоцитах. Выявлено усиление экстрактом табачного дыма удерживающего адипонектин шаперона ERp44, локализованного в эндоплазматической сети, а также подавление фактора секреции адипонектина DsbA-L. Полученные результаты могут объяснить гипoadипонектинемия и повышенный риск развития СД 2 типа у курящих за счет внутриклеточной задержки его в ЖТ при воздействии табачного дыма [24].

Полученные результаты исследования мРНК лептина согласуются с данными авторов, изучающих влияние никотина на экспрессию и секрецию лептина *in vitro*. Уровни мРНК лептина существенно не отличались в течение первых 6 ч инкубации с никотином в культивируемых мышинных 3T3-L1 адипоцитах и эксплантах ЖТ здоровых женщин, перенесших маммопластическую операцию, что отражалось в секреции лептина в среду эксплантатов ЖТ человека. При этом уровень мРНК лептина в мышинных клетках

3T3-L1 повышался в первый час, а затем снижался на 45% после 6-часовой инкубации с 0,5 мкг/мл никотина. Низкая доза никотина (0,05 мкг/мл) не влияла на мРНК лептина в клетках 3T3-L1. Наблюдаемое небольшое изменение уровней мРНК лептина в культивируемых клетках, инкубированных с никотином, и резкое снижение концентрации лептина в плазме при курении сигарет позволило предположить, что снижение концентрации лептина в плазме у курильщиков связано не с прямым воздействием никотина на экспрессию и секрецию лептина, а с косвенным воздействием катехоламинов [25].

Таким образом, выявлены ассоциации традиционных ФР ССЗ с нарушением баланса адипоцитокинов локальных жировых депо у пациентов с ИБС. Показан половой диморфизм, проявляющийся снижением адипонектина в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ, лептина и ИЛ-6 в ПВЖТ и трехкратным увеличением ИЛ-6 в ПЖТ у мужчин. Установлены изменения экспрессии генов адипоцитокинов в зависимости от возраста: пациенты с ИБС младше 50 лет характеризовались максимальной экспрессией адипонектина в ПЖТ и минимальной — в ПВЖТ. С увеличением возраста повышается уровень экспрессии лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ, однако у лиц старше 60 лет экспрессия защитного адипонектина в ЖТ сердца возрастает. Пациенты 50-59 лет характеризовались низким уровнем экспрессии адипонектина в ЭЖТ на фоне высоких уровней мРНК лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ. У пациентов с дислипидемией и АГ обнаружено уменьшение экспрессии адипонектина в адипоцитах ЭЖТ, ПВЖТ и повышение лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ. Анализ показателей в зависимости от факта курения продемонстрировал парадоксально высокий уровень мРНК адипонектина во всех типах ЖТ курящих пациентов, однако и уровень мРНК лептина также был повышен.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири” № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

Литература/References

- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. Russian Journal of Cardiology. 2012;(5):6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России”. Российский кардиологический журнал. 2012;(5):6-11.
- Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шлякто Е.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обновление и дизайн исследования. Профилактическая Медицина. 2013;16(6):25-34.
- Pobozheva IA, Razgildina ND, Polyakova EA, et al. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. Kardiologiya. 2020;60(4):62-9. (In Russ.) Побожева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А. и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2020;60(4):62-9. doi:10.18087/cardio.2020.4.n517.
- Picard FA, Gueret P, Laissy JP, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness Correlates with the Presence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Stable Patients with Chest Pain. PLoS ONE. 2014;9(10):e110005. doi:10.1371/journal.pone.01110005.
- Liberale L, Carbone F, Bertolotto M, et al. Serum adiponectin levels predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with severe carotid stenosis. Vascular Pharmacology. 2018;102:37-43. doi:10.1016/j.vph.2017.12.066.

6. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;35:71-84. doi:10.1016/j.cytogfr.2017.03.001.
7. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(6):416-29. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
8. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YuA, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;163(5):608-11. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017;163(5):608-11. doi:10.1007/s10517-017-3860-5.
9. Polyakova EA, Kolodina DA, Miroshnikova VV, et al. Subcutaneous and Epicardial Adipose Tissue Leptin Gene Expression in Coronary Artery Disease Patient. *Translational Medicine.* 2019;6(3):25-35. (In Russ.) Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошников В.В. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца. *Трансляционная медицина.* 2019;6(3):25-35. doi:10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35.
10. Sinitkiy MY, Ponasenko AV, Gruzdeva OV. Genetic profile and secretome of adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(3):155-65. (In Russ.) Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;(3):155-65. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165.
11. Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, et al. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism.* 2017;14(3):3-10. (In Russ.) Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А. и др. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(3):3-10. doi:10.14341/OMET201733-10.
12. Wang Y, Zhu W, Zhang H. Effects of Rosiglitazone on Adiponectin Expression in 3T3-L1 Adipocytes at High Levels of Both Testosterone and Insulin In Vitro Culture. *Journal of Reproduction & Contraception.* 2014;25(4):199-206. doi:10.7669/j.issn.1001-7844.2014.04.0199.
13. Jenks MZ, Fairfield HE, Johnson EC, et al. Sex Steroid Hormones Regulate Leptin Transcript Accumulation and Protein Secretion in 3T3-L1 Cells. *Sci Rep.* 2017;15(7):8232. doi:10.1038/s41598-017-07473-5.
14. Cadagan D, Khan R, Amer S. Female adipocyte androgen synthesis and the effects of insulin. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;29(1):254-63. doi:10.1016/j.ymgmr.2014.05.002.
15. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med.* 2011;26(2):73-87. doi:10.1177/0885066610384188.
16. Starr ME, Saito M, Evers BM, et al. Age-Associated Increase in Cytokine Production During Systemic Inflammation — II: The Role of IL-1 β in Age-Dependent IL-6 Upregulation in Adipose Tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(12):1508-15. doi:10.1093/gerona/glu197.
17. Mohler MJ, Fain MJ, Wertheimer AM, et al. The frailty syndrome: clinical measurements and basic underpinnings in humans and animals. *Exp Gerontol.* 2014;54:6-13. doi:10.1016/j.exger.2014.01.024.
18. Cybularz M, Langbein H, Zatschler B, et al. Endothelial function and gene expression in perivascular adipose tissue from internal mammary arteries of obese patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis Supplements.* 2017;30:149-58. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.042.
19. Wang Y, Wang X, Guo Y, et al. Effect of adiponectin on macrophage reverse cholesterol transport in adiponectin-/-mice and its mechanism. *Exp. Ther. Med.* 2017;13:2757-62. doi:10.3892/etm.2017.4321.
20. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2014;1841(7):919-33. doi:10.1016/j.bbalip.2014.03.013.
21. Guo R, Han M, Song J, et al. Adiponectin and its receptors are involved in hypertensive vascular injury. *Mol. Med. Rep.* 2018;17:209-15. doi:10.3892/mmr.2017.7878.
22. Teixeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian Shamagian L, et al. Lower epicardial adipose tissue adiponectin in patients with metabolic syndrome. *Cytokine.* 2011;54(2):185-90. doi:10.1016/j.cyto.2011.01.016.
23. Nepomuceno R, Vallerini BF, da Silva RL, et al. Systemic expression of genes related to inflammation and lipid metabolism in patients with dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2715-22. doi:10.1016/j.dsx.2019.07.003.
24. Li M, Li C, Liu Y, et al. Decreased secretion of adiponectin through its intracellular accumulation in adipose tissue during tobacco smoke exposure. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:15. doi:10.1186/s12986-015-0011-8.
25. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3102737. doi:10.1155/2017/3102737.

Толщина эпикардиальной жировой ткани как возможный предиктор развития каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Цель. Оценка эхокардиографической толщины эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖТ) как одного из возможных предикторов развития субклинического каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением при проспективном наблюдении.

Материал и методы. Включены мужчины ($n=224$, средний возраст $49,1\pm 2,4$ лет), без артериальной гипертензии, каротидного атеросклероза, сахарного диабета 2 типа и симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, с абдоминальным ожирением и риском по шкале SCORE $<5\%$. Оценивали уровни альбуминурии, липидного спектра, сахарного профиля, С-реактивного белка, мочевой кислоты, креатинина крови, эхокардиографическую ТЭЖТ, ультразвуковые параметры выраженности абдоминального висцерального ожирения и периваскулярной висцеральной жировой ткани (ВЖТ). По окончании наблюдения (средняя длительность $48,2\pm 4,8$ мес.) проводили повторное триплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Результаты. Пациенты с развившимся каротидным атеросклерозом ($n=70$) отличались более высокими исходными значениями артериального давления, гликемии натощак, С-реактивного белка крови, а также большей частотой предиабета, гиперурикемии и альбуминурии высоких градаций. Их отличали также более высокие значения эхокардиографической ТЭЖТ ($6,1\pm 0,6$ мм vs $5,0\pm 1,0$ мм, $p<0,001$), отношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной подкожно-жировой клетчатки ($3,1\pm 0,5$ vs $2,7\pm 0,6$, $p<0,05$) и показателя толщины “экстра-медиа” сонной артерии ($0,64\pm 0,08$ мм vs $0,50\pm 0,11$ мм, $p<0,01$). По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа ТЭЖТ характеризовалась максимальным стандартизированным коэффициентом регрессии ($0,443$, $p<0,001$), а общий процент верных классификаций математической модели составил $88,2\%$. По данным ROC-анализа площадь под кривой составила $0,86$, при отрезном значении ТЭЖТ $5,9$ мм чувствительность и специфичность прогностической модели оказались равными $71,5\%$ и $92,3\%$, соответственно.

Заключение. Эхокардиографическая ТЭЖТ как маркер выраженности эпикардиальной ВЖТ может служить предиктором развития субклинического каротидного атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением и исходно “невысоким” сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE. Пациенты с ве-

рифцированным эпикардиальным висцеральным ожирением нуждаются в более активных профилактических мерах.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, висцеральное ожирение, каротидный атеросклероз, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М.А.* — к.м.н., доцент центра постдипломной подготовки медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т.Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drmark1982@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СА — сонная артерия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ЭО — эпикардиальное ожирение.

Рукопись получена 17.01.2021

Рецензия получена 28.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Толщина эпикардиальной жировой ткани как возможный предиктор развития каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4297. doi:10.15829/1560-4071-2021-4297

Epicardial adipose tissue thickness as a possible predictor of carotid atherosclerosis in patients with abdominal obesity

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Aim. To assess epicardial adipose tissue (EAT) thickness using echocardiography as one of the possible predictors of subclinical carotid atherosclerosis in patients with abdominal obesity in prospective follow-up.

Material and methods. The study included 224 men (mean age, $49,1\pm 2,4$ years), without hypertension, carotid atherosclerosis, type 2 diabetes and symptoms of cardiovascular diseases, with abdominal obesity and SCORE risk $<5\%$. The levels of albuminuria, lipid and glucose profiles, C-reactive protein, uric acid, blood creatinine, EAT thickness, ultrasound parameters of abdominal obesity and perivascular adipose tissue (PVAT) were assessed. At the follow-up end (mean duration, $48,2\pm 4,8$ months), repeated triplex ultrasound of the brachiocephalic arteries was performed.

Results. Patients with developed carotid atherosclerosis ($n=70$) had higher baseline values of blood pressure, fasting glycemia, C-reactive protein, as well as a higher incidence of prediabetes, hyperuricemia, and high-grade albuminuria.

They were also distinguished by high values of EAT thickness ($6,1\pm 0,6$ mm vs $5,0\pm 1,0$ mm, $p<0,001$), abdominal visceral to subcutaneous fat ratio ($3,1\pm 0,5$ vs $2,7\pm 0,6$, $p<0,05$) and carotid extra-media thickness ($0,64\pm 0,08$ mm vs $0,50\pm 0,11$ mm, $p<0,01$). According to multivariate logistic regression, EAT thickness was characterized by the maximum standardized regression coefficient ($0,443$, $p<0,001$), and the total percentage of correct mathematical model classifications was $88,2\%$. According to the ROC-analysis, the area under the curve was $0,86$. With a cut-off value of EAT thickness of $5,9$ mm, the sensitivity and specificity of the predictive model were $71,5\%$ and $92,3\%$, respectively.

Conclusion. EAT thickness assessed by echocardiography, as a marker of the severity of visceral EAT, can serve as a predictor of subclinical carotid atherosclerosis in persons with abdominal obesity and initially low cardiovascular risk according to the SCORE calculator. Patients with verified epicardial visceral obesity require more active preventive measures.

Keywords: epicardial adipose tissue, visceral obesity, carotid atherosclerosis, cardiovascular risk.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 17.01.2021 **Revision Received:** 28.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu. Epicardial adipose tissue thickness as a possible predictor of carotid atherosclerosis in patients with abdominal obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4297. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4297

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382.

Проблема роста распространенности избыточного веса и ожирения в большинстве популяций развитых и развивающихся стран мира [1] сопровождается увеличением нагрузки на системы здравоохранения, определяя необходимость усиления профилактических мероприятий в отношении предупреждения развития и прогрессирования в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа [2].

Вместе с тем, анализ взаимосвязи ожирения и ассоциированных с ним состояний и заболеваний выявил феномен его гетерогенности, проявляющийся в наличии различных так называемых “метаболических фенотипов”, отличающихся величиной сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. При этом роль главной детерминанты того или иного фенотипа ожирения была отведена количественным и качественным характеристикам висцеральной жировой ткани (ВЖТ), определяющим паттерн ее функциональной активности, в соответствии с чем пациенты с висцеральным ожирением (ВО) характеризуются наибольшим кардиометаболическим риском [4]. Этот факт был подтвержден результатами многочисленных эпидемиологических и клинических наблюдательных исследований, показавших более высокий риск наличия или развития СД 2 типа, артериальной гипертензии (АГ) и других ССЗ у данных пациентов [4, 5].

Особое значение в патогенезе сосудистого ремоделирования при ВО в последнее время отводится эктопическому висцеральному жиру, преимущественно периваскулярной и эпикардиальной ВЖТ, оказывающей локальные провоспалительные, атерогенные и протромботические эффекты на сосудистую стенку посредством секреции соответствующих адипоцитокинов [6, 7].

Потому в клиническую практику активно внедряются методы прямой оценки эпикардиальной ВЖТ для более детальной стратификации риска, особенно, в случае исходно “невысокого” ССР у асимптомных пациентов с избыточным весом и ожирением, поскольку выявление на основании соответствующего критерия эпикардиального ВО с высокой вероятностью ассоциировано с наличием субклинического кардиоваскулярного ремоделирования, определяющего величину риска и необходимость более активных терапевтических стратегий [8].

Вместе с тем, пациенты с ВО, в т.ч. эпикардиального ожирения (ЭО) без субклинических органных поражений, наиболее вероятно, будут характеризоваться их более быстрым развитием, что было ранее продемонстрировано, в частности, на примере субклинического коронарного атеросклероза [9, 10].

Целью настоящего исследования стала оценка эхокардиографической толщины эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖТ) как одного из возможных предикторов развития субклинического каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением при проспективном наблюдении.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации, протокол утверждался комитетом по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия, всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие.

Объектом проспективного наблюдательного исследования стали мужчины (n=224) в возрасте 46-55 лет (средний возраст $49,1 \pm 2,4$ лет), на момент включения без АГ по результатам проведенного суточного мониторинга артериального давления (АД) (монитор ВРlab “МнСДП-3”, ООО “Петр Телегин”, Россия), СД 2 типа и симптомов каких-либо ССЗ, с абдоминальным ожирением (окружность талии (ОТ) >94 см) и риском по шкале SCORE <5%. Ни один из пациентов не получал какие-либо антигипертензивные, сахароснижающие и липидмодифицирующие лекарственные препараты. Всем обследуемым исключали каротидный атеросклероз (наличие любых экстракраниальных атеросклеротических бляшек в сонных артериях (СА)) методом триплексного сканирования брахиоцефальных артерий (аппарат “Logiq 5P Premium”, General Electric, США, линейный датчик 10 МГц), дополнительно оценивали среднее значение показателя толщины “экстра-медиа” СА как маркера периваскулярной ВЖТ соответствующей локализации: на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации общей СА в продольном сечении от внутренней поверхности задней стенки внутренней яремной вены до наружной поверхности комплекса “интима-медиа” передней стенки общей СА [11].

Таблица 1

Исходные параметры у пациентов с выявленным каротидным атеросклерозом и группы в целом на момент включения в исследование

Исходный параметр	КА+ (n=70)	Группа в целом (n=224)
Возраст, лет	49,6±2,1	49,1±2,4
Курящие, %	32,9	25,9
Отягощенный анамнез ранних ССЗ, %	17,1	14,3
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8±3,1	31,6±3,2
Окружность талии, см	105,2±6,1	104,9±6,8
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	121,2±3,8**	118,0±5,4**
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	74,9±4,0**	72,6±3,9**
Предиабет, %	35,7***	15,6***
Гликемия натощак, ммоль/л	5,29±0,54**	4,82±0,60**
Дислипидемия, %	97,1	93,8
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,61±0,96	3,56±1,08
Гиперурикемия, %	31,4*	18,8*
С-реактивный белок, мг/л	2,9±0,8*	2,3±1,1*
Альбуминурия высоких градаций, %	22,9**	9,4**
ТЭЖТ, мм	6,1±0,6***	5,0±1,0***
ТЭЖТ ≥75 перцентиль, %	64,3***	23,2***
ТАВЖТ/ТАПЖК	3,1±0,5*	2,7±0,6*
ТЭМ СА, мм	0,64±0,08**	0,50±0,11**
ТКИМ в дистальной трети общей СА, мм	0,80±0,14	0,78±0,13

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, КА — каротидный атеросклероз, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СА — сонная артерия, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАВЖТ — толщина абдоминальной висцеральной жировой ткани, ТАПЖК — толщина абдоминальной подкожно-жировой клетчатки, ТКИМ — толщина комплекса "интима-медиа", ТЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ТЭМ — толщина "экстра-медиа".

При включении в исследование оценивались уровни альбуминурии (количественным методом в утренней порции мочи), липидного спектра, сахарного профиля (натощак и постпрандиально) и гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, мочевой кислоты, креатинина крови (с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ).

Выполнялось эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу (датчик 3,5 МГц), с дополнительной оценкой ТЭЖТ (в В-режиме, парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, за свободной стенкой правого желудочка, в конце систолы желудочков) [8]. Кроме того, оценивали ультразвуковые параметры выраженности абдоминального висцерального ожирения: толщина абдоминальной ВЖТ измерялась от передней стенки аорты до задней поверхности прямой мышцы живота на 1 см выше пупка (линейный датчик 4,0 МГц), толщина абдоминальной подкожно-жировой клетчатки — от передней поверхности прямой мышцы живота кнаружи в той же локализации (линейный датчик 10 МГц), вычисляли их соотношение [12].

По окончании проспективного наблюдательного исследования (средняя длительность 48,2±4,8 мес.) проводили повторное триплексное сканирование брахиоцефальных артерий с целью выявления атеросклеротической бляшки в СА, критериями которой считали локальное утолщение участка артерии более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии >1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [13].

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью программ Statistica 10, SPSS 22. Учитывая нормальный тип распределения данных на основании определения критерия Шапиро-Уилка, показатели представлены средней арифметической и стандартным отклонением, а также в виде частот. Сопоставимость групп оценивали двусторонним t-критерием Стьюдента и критерием χ^2 Пирсона. Использовали бинарный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением предикторов, для последующей оценки качества полученной модели проводили ROC-анализ. Пороговым уровнем статистической значимости (p) выбран 0,05.

Результаты

В таблице 1 отражены исходные характеристики исследуемой группы пациентов. Курили на момент включения в исследование 58 (25,9%) человек, 32 (14,3%) характеризовались отягощенным анамнезом ранних ССЗ. Средние величины показателей индекса массы тела (ИМТ) и ОТ составили 31,6±3,2 кг/м² и 104,9±6,8 см, соответственно. Ожирение по ИМТ (≥30,0 кг/м²) верифицировано у 145 (64,7%) пациен-

тов. По данным суточного мониторинга среднее среднесуточное систолическое/диастолическое АД составило 118,0±5,4/72,6±3,9 мм рт.ст.

Предиабет (нарушение гликемии натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе) констатирован у 35 (15,6%) пациентов. Дислипидемия выявлена у 210 (93,8%), гиперурикемия (уровень мочевой кислоты ≥420 мкмоль/л) — у 42 (18,8%) пациентов. Лиц со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² не отмечалось. Альбуминурия высоких градаций (≥30 мг/л) верифицирована у 21 (9,4%) человека.

Среднее значение эхокардиографической ТЭЖТ составило 5,0±1,0 мм, отношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной подкожно-жировой клетчатки — 2,7±0,6, толщины "экстра-медиа" СА — 0,50±0,11 мм, толщины комплекса "интима-медиа" в дистальной трети общей СА — 0,78±0,13 мм.

Эпикардиальное ВО констатировали на основании выявления эхокардиографической ТЭЖТ, пре-

Таблица 2

Компоненты логистической регрессионной модели прогнозирования развития каротидного атеросклероза

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент	Стандартизированный коэффициент	p
Гликемия натощак	0,591	0,261	<0,01
Среднесуточное САД	0,204	0,043	<0,01
ТЭЖТ	3,112	0,443	<0,001
Константа	-42,232	6,345	<0,001

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ТЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

вышающей значение 75-го перцентиля распределения (5,9 мм), у 52 (23,2%) пациентов.

За период проспективного наблюдательного исследования ни у кого из пациентов не было выявлено симптомов атеросклеротических ССЗ и их осложнений, в т.ч. острых форм ишемической болезни сердца, острых нарушений мозгового кровообращения, не зарегистрировано случаев смерти.

При выполнении повторного триплексного сканирования брахиоцефальных артерий атеросклеротические бляшки в СА были выявлены у 70 (31,3%) пациентов, степень стеноза составила от 20% до 40%.

При проведении сравнительного анализа первоначальных параметров (клинических данных и лабораторно-инструментальных показателей) у пациентов с выявленным в последующем каротидным атеросклерозом и группы в целом (табл. 1) продемонстрированы достоверно более высокие значения среднесуточного систолического и диастолического АД ($121,2 \pm 3,8 / 74,9 \pm 4,0$ мм рт.ст. vs $118,0 \pm 5,4 / 72,6 \pm 3,9$ мм рт.ст., $p < 0,01$), гликемии натощак ($5,29 \pm 0,54$ ммоль/л vs $4,82 \pm 0,60$ ммоль/л, $p < 0,01$), С-реактивного белка крови ($2,9 \pm 0,8$ мг/л vs $2,3 \pm 1,1$ мг/л, $p < 0,05$), а также большая частота наличия предиабета (35,7% vs 15,6%, $p < 0,001$), гиперурикемии (31,4% vs 18,8%, $p < 0,05$), альбуминурии высоких градаций (22,9% vs 9,4%, $p < 0,01$). Не было обнаружено достоверных различий исходных значений возраста, ИМТ и ОТ, показателя толщины комплекса “интима-медиа” в дистальной трети общей СА, а также частоты наличия курения, отягощенной наследственности, дислипидемии, в т.ч. уровней холестерина липопротеинов низкой плотности.

При этом данные пациенты отличались достоверно большими значениями эхокардиографической ТЭЖТ ($6,1 \pm 0,6$ мм vs $5,0 \pm 1,0$ мм, $p < 0,001$) и частотой наличия ЭО (64,3% vs 23,2%, $p < 0,001$), отношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ к толщине абдоминальной подкожно-жировой клетчатки ($3,1 \pm 0,5$ vs $2,7 \pm 0,6$, $p < 0,05$), а также показателя толщины “экстра-медиа” СА ($0,64 \pm 0,08$ мм vs $0,50 \pm 0,11$ мм, $p < 0,01$). У 45 (86,5%) пациентов с исходной ТЭЖТ, превышающей значение 75-го перцентиля распределения, была выявлена атеросклеротическая бляшка в СА.

При проведении бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением предикторов (клинико-лабораторные данные и результаты инструментальных исследований) с целью создания математической модели прогностической оценки вероятности развития каротидного атеросклероза в данной группе пациентов (табл. 2) было получено регрессионное уравнение (общий процент верных классификаций 88,2%): $0,591 * \text{гликемия натощак} + 0,204 * \text{среднесуточное систолическое АД} + 3,112 * \text{ТЭЖТ} - 42,232$ (константа). В данной математической модели показатель эхокардиографической ТЭЖТ обладал максимальным стандартизированным коэффициентом регрессии (0,443, $p < 0,001$). По результатам ROC-анализа площадь под кривой составила 0,86, при отрезном значении ТЭЖТ 5,9 мм чувствительность и специфичность модели оказались равными 71,5% и 92,3%, соответственно.

Обсуждение

При проведении риск-стратификации согласно рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, несмотря на отсутствие в большинстве шкал-рискометров показателей ожирения (ИМТ, ОТ), последние целесообразно учитывать в качестве рекласификаторов при исходно “невысоком” риске [14]. Вместе с тем, низкая специфичность ИМТ и косвенных маркеров ВО (ОТ) в данном отношении стали основанием поиска более точных в прогностическом отношении критериев у пациентов с избыточным весом и ожирением [3, 4].

Одним из таких дополнительных инструментов риск-стратификации стал показатель выраженности ВЖТ в эпикардиальном висцеральном жировом депо [8]. Различные маркеры ЭО, первоначально рассматриваемые как индикаторы высокой вероятности наличия субклинического кардиоваскулярного ремоделирования, с появлением результатов отдельных проспективных исследований [5, 9, 10, 15] позволяют говорить об ЭО как о самостоятельном факторе ССР.

В данном исследовании нами продемонстрировано, что среди всех пациентов с абдоминальным ожирением у лиц с ЭО, верифицированным на ос-

новании превышения эхокардиографической ТЭЖТ величины 75-го перцентиля (5,9 мм для мужчин в возрасте 46-55 лет) в 86,5% случаев по окончании срока наблюдения развился субклинический каротидный атеросклероз.

Также интересными с точки зрения отражения этиопатогенетической роли ВО в развитии сосудистого ремоделирования являются результаты данного исследования, демонстрирующие более высокие исходные значения ультразвуковых маркеров абдоминальной и периваскулярной (толщина “экстра-медиа” СА) ВЖТ у пациентов с развившимся в последующем каротидным атеросклерозом.

Безусловно, данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, среди исходных параметров не были учтены все известные на сегодняшний день факторы риска развития каротидного атеросклероза. Во-вторых, включались исходно нормотензивные пациенты, и на протяжении наблюдения у части лиц отмечалось становление АГ, что, в свою очередь, оказывало влияние на риск развития каротидного атеросклероза. В-третьих, мы не учитывали динамику исходных параметров в процессе наблюдения за пациентами, в т.ч. показателя эхокардиографической ТЭЖТ.

Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. World Health Organization website. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (1 April 2020).
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Neeland I, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137:1391-406. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 200. ISBN: 978-5-9704-3988-3.
- Seven E, Thuesen B, Linneberg A, et al. Abdominal Adiposity Distribution Quantified by Ultrasound Imaging and Incident Hypertension in a General Population. *Hypertension*. 2016;68(5):1115-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07306.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Visceral obesity as risk factor of early vascular aging. *Cardiologia*. 2016;2(56):52-6. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология*. 2016;2(56):52-6. doi:10.18565/cardio.2016.2.52-56.
- Antonopoulos A, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. 2017;595(12):3907-17. doi:10.1113/JP273049.
- Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4:81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4:81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
- Mahabadi A, Lehmann N, Kälsch H, et al. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):909-16. doi:10.1016/j.jcmg.2014.07.002.
- Hwang I, Park H, Choi S. Epicardial Adipose Tissue Contributes to the Development of Non-Calcified Coronary Plaque: A 5-Year Computed Tomography Follow-up Study. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(3):262-74. doi:10.5551/jat.36467.
- Druzhilov MA, Beteleva YE, Kuznetsova TY, et al. The “extra-media” thickness of carotid arteries as a novel marker of perivascular visceral adipous tissue: accent on the relation with vascular remodeling parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;4(132):25-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. и др. Толщина “экстра-медиа” сонных артерий как новый маркер периваскулярной висцеральной жировой ткани: акцент на ассоциацию с параметрами сосудистого ремоделирования. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132):25-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-25-29.
- Mauad F, Chagas-Neto F, Benedeti A, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras*. 2017;50(3):141-7. doi:10.1590/0100-3984.2016.0023.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Mahabadi A, Berg M, Lehmann N, et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1388-95. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.062.

Вместе с тем, данные многофакторного логистического регрессионного анализа подтвердили наибольшую значимость среди классических факторов ССР маркера ЭО при оценке вероятности развития субклинического каротидного атеросклероза. Эти результаты могут являться основанием для более раннего назначения профилактических мероприятий пациентам с ЭО, в т.ч. медикаментозной коррекции дислипидемии с учетом целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, определенных для лиц высокого ССР [14].

Заключение

Эхокардиографическая ТЭЖТ как маркер выраженности эпикардальной ВЖТ может служить предиктором развития субклинического каротидного атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением и исходно “невысоким” ССР по шкале SCORE. Пациенты с верифицированным эпикардальным ВО нуждаются в назначении более активных профилактических мероприятий.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Клинико-патогенетическое значение факторов ангиогенеза (VEGF-A, HGF, IGF-1) в развитии кардиометаболических нарушений у больных подагрой с различными фенотипами ожирения

Медведева Т. А., Кушнарченко Н. Н., Мишко М. Ю., Караваева Т. М., Волгина Е. В.

Цель. Изучить содержание циркулирующих факторов ангиогенеза — васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), а также профиль цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-23) и их растворимых рецепторов (SRp55 TNF- α , SR IL-6) в сыворотке крови больных подагрой с различными фенотипами ожирения.

Материал и методы. В работе представлены результаты обследования 112 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания. Больные были разделены на 2 группы исследования: 1-ю составили 39 пациентов со здоровым фенотипом ожирения и индексом массы тела ≥ 25 кг/м²; ко 2-й группе метаболического нездоровья отнесены 73 человека с нарушениями углеводного статуса, артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением 1 степени. Контрольная группа состояла из 25 метаболически здоровых респондентов с нормальной массой тела. Изучали сывороточную концентрацию мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ), инсулина, лептина, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), цитокиновый статус, плазменный уровень VEGF-A, HGF, IGF-1. Для оценки диастолической функции левого желудочка применяли режим тканевой доплеровской визуализации фиброзного кольца митрального клапана.

Результаты. В группе метаболического нездоровья выявлено увеличение большинства изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-23, TNF- α , SRp55 TNF- α), при этом содержание TNF- α и IL-1 β превышало показатели контроля в 4,7 и 6,8 раз, соответственно ($p < 0,05$), а в группе отсутствия метаболических нарушений в 1,4 и 1,6 раза, соответственно ($p < 0,05$). Определены взаимосвязи VEGF-A с уровнем TNF- α ($r = 0,59$, $p < 0,0001$), IL-6 ($r = 0,68$, $p < 0,001$), вЧСРБ ($r = 0,59$, $p < 0,0001$), МК сыворотки крови ($r = 0,47$, $p < 0,0001$), снижением холестерина высокой плотности ($r = -0,28$, $p < 0,05$) и уровнем диастолического артериального давления ($r = 0,51$, $p < 0,0001$). Установлены ассоциации IGF-1 и HGF с гиперурикемией, показателями углеводного обмена и параметрами диастолического ремоделирования.

Заключение. Взаимосвязь циркулирующих уровней VEGF-A, HGF и IGF-1 с показателями цитокинового статуса, углеводного обмена и доплеровскими критериями диастолической дисфункции левого желудочка позволяет рассматривать их в качестве дополнительных предикторов неблагоприятного кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: подагра, ожирение, факторы роста, цитокины, диастолическая дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

Медведева Т. А.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0001-8410-5827, ResearcherID: AAT-1218-2020, Кушнарченко Н. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-0350-0698, ResearcherID: D-6608-2018, Мишко М. Ю. — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0003-3243-2951, ResearcherID: A-7972-2018, Караваева Т. М. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доцент кафедры химии и биохимии, ORCID: 0000-0002-0487-6275, ResearcherID: AAA-6947-2020, Волгина Е. В. — аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0001-5955-1526, ResearcherID: ABC-6157-2020.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): saidi-tma@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МК — мочевая кислота, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, СРБ — С-реактивный белок, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста, HGF — фактор роста гепатоцитов.

Рукопись получена 01.02.2021

Рецензия получена 28.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Медведева Т. А., Кушнарченко Н. Н., Мишко М. Ю., Караваева Т. М., Волгина Е. В. Клинико-патогенетическое значение факторов ангиогенеза (VEGF-A, HGF, IGF-1) в развитии кардиометаболических нарушений у больных подагрой с различными фенотипами ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4328. doi:10.15829/1560-4071-2021-4328

Clinical and pathogenetic significance of angiogenesis factors (VEGF-A, HGF, IGF-1) in the development of cardiometabolic disorders in gout patients having different obesity phenotypes

Medvedeva T. A., Kushnarenko N. N., Mishko M. Yu., Karavaeva T. M., Volgina E. V.

Aim. To study such circulating angiogenesis factors as vascular endothelial growth factor (VEGF-A), hepatocyte growth factor (HGF), insulin-like growth factor (IGF-1), as well as the cytokine profile (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-23) and their soluble receptors (SRp55 TNF- α , SR IL-6) in the blood serum of gout patients having various obesity phenotypes.

Material and methods. The study included 112 male patients with intercritical gout. The patients were divided into 2 study groups: the 1st group consisted of 39 patients with a metabolically healthy obesity (MHO) phenotype and body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m²; the 2nd group included 73 people having

metabolically unhealthy obesity (MUO) with impaired immune status, hypertension (HTN) and class 1 abdominal obesity. The control group consisted of 25 metabolically healthy subjects with normal body weight. Serum concentration of uric acid, CRP, insulin, leptin, insulin resistance index (HOMA-IR), cytokine status, plasma levels of VEGF-A, HGF, IGF-1 were studied. To assess the left ventricular (LV) diastolic function, tissue Doppler imaging of the mitral annulus was used.

Results. In the group of patients with MUO, an increase of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-23, TNF- α , SRp55 TNF- α) was revealed, while the level

of TNF- α and IL-1 β exceeds the control values in 4,7 and 6,8 times, respectively ($p < 0,05$), and in the group of patients with MHO, 1,4 and 1,6 times, respectively ($p < 0,05$). Correlations between VEGF-A and TNF- α ($r = 0,59$, $p < 0,0001$), IL-6 ($r = 0,68$, $p < 0,001$), CRP ($r = 0,59$, $p < 0,0001$), serum uric acid level ($r = 0,47$, $p < 0,0001$), decrease in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($r = -0,28$, $p < 0,05$) and diastolic blood pressure ($r = 0,51$, $p < 0,0001$) were determined. The concentration of HGF and VEGF-A correlated with BMI ($p < 0,001$). Associations of IGF-1 and HGF with hyperuricemia, carbohydrate metabolism and diastolic remodeling were established.

Conclusion. The relationship between circulating levels of VEGF-A, HGF and IGF-1 with indicators of cytokine status, carbohydrate metabolism and Doppler imaging criteria for LV diastolic dysfunction allows to consider them as additional predictors of unfavorable cardiovascular risk.

Keywords: gout, obesity, growth factors, cytokines, diastolic dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана роль висцерального ожирения в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, как правило, в сочетании с комплексом взаимосвязанных между собой метаболических нарушений, совокупность которых принято обозначать понятием кардиометаболический риск [1]. Важнейшим аспектом метаболических расстройств, развивающихся при ожирении, является изменение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови и связанное с гиперурикемией развитие подагры [2]. Накапливаются данные о том, что повышенный уровень МК является частой сопутствующей патологией ожирения и сопровождается постепенным увеличением индекса массы тела (ИМТ) [3].

Длительно текущее прогрессирующее ожирение приводит к изменениям гормональной активности, секреции большого количества биологически активных веществ, факторов ангиогенеза, тромбообразования, цитокинов и вазоконстрикторных соединений [4]. Клинические проявления системной и локальной патологической активации висцеральной жировой ткани — возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности, иммунного воспаления, миокардиального фиброза. В свою очередь, АГ, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность замыкают порочный патофизиологический круг развития и прогрессирования гиперурикемии и подагры [5].

Методы диагностики избыточной массы тела включают верификацию висцерального и подкожного ожирения. Они трудоемкие и зачастую не могут использоваться в рутинной клинической практике, поэтому в настоящее время ведется поиск новых неинвазивных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [6]. Потому актуальным является изучение вопросов ангиогенеза и цитокинового статуса у пациентов с подагрой,

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Medvedeva T.A.* ORCID: 0000-0001-8410-5827, ResearcherID: AAT-1218-2020, Kushnarenko N.N. ORCID: 0000-0002-0350-0698, ResearcherID: D-6608-2018, Mishko M.Yu. ORCID: 0000-0003-3243-2951, ResearcherID: A-7972-2018, Karavaeva T.M. ORCID: 0000-0002-0487-6275, ResearcherID: AAA-6947-2020, Volgina E.V. ORCID: 0000-0001-5955-1526, ResearcherID: ABC-6157-2020.

*Corresponding author: saidi-tma@mail.ru

Received: 01.02.2021 **Revision Received:** 28.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Medvedeva T.A., Kushnarenko N.N., Mishko M.Yu., Karavaeva T.M., Volgina E.V. Clinical and pathogenetic significance of angiogenesis factors (VEGF-A, HGF, IGF-1) in the development of cardiometabolic disorders in gout patients having different obesity phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4328. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4328

ассоциированного с ожирением. Особый интерес представляет комплексная оценка провоспалительных медиаторов клеточного роста с клиническими, лабораторными и структурно-функциональными параметрами диастолического ремоделирования у больных подагрой.

Цель: изучить содержание циркулирующих факторов ангиогенеза — васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), а также профиль цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-23) и их растворимых рецепторов (SRp55 TNF- α , SR IL-6) в сыворотке крови больных подагрой с различными фенотипами ожирения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 112 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания (средний возраст $51,1 \pm 6,0$ лет), находившихся на лечении в частном учреждении здравоохранения “Клиническая больница “РЖД-медицина” города Чита” в 2018г. Работа проводилась с учетом Хельсинской декларации; у всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз подагры выставлен на основании обновленных классификационных критериев ACR/EULAR по лечению подагры 2017г [7]. На этапе скрининга исключались пациенты старше 60 лет с другими кристаллическими артропатиями, новообразованиями, наличием сахарного диабета 1 типа, острыми или хроническими заболеваниями в стадию обострения. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) оценивали с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа методом “ELISA”. Уровень МК в сыворотке крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой (“HUMAN”, Германия). Концентрацию изучаемых цитокинов — интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6),

Таблица 1

Биохимические и антропометрические параметры больных подагрой с разными фенотипами ожирения

Показатели	Контрольная группа (n=23)	Больные подагрой с ожирением, МЗФ (n=39)	Больные подагрой с ожирением, МНЗФ (n=73)
Возраст (годы)	41,4 [28,0; 55,7]	42,0 [40,5; 52,5]	45,5 [43,7; 52,3]
ИМТ (кг/м ²)	27,2 [25,1; 28,3]	30,9* [28,8; 35,7]	32,8* [30,4; 38,8]
ОТ (см)	73,2 [61,0; 82,0]	98,7* [76,0; 124,0]	103,9* [87,0; 125,0]
ОБ (см)	94,8 [90,3; 121,0]	108,0* [92,0; 110,0]	110,0* [88,0; 130,0]
ОТ/ОБ	0,76 [0,71; 0,85]	0,91 [0,7; 1,1]	1,03* [0,9; 1,4]
ОХС (ммоль/л)	4,1 [3,5; 5,04]	4,64 [3,53; 6,04]	6,5* [4,32; 7,9]
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,08 [1,04; 1,5]	1,13 [1,04; 1,35]	0,8* ^{**} [0,72; 1,23]
ХС-ЛНП (ммоль/л)	2,1 [2,03; 3,82]	2,7 [1,82; 3,93]	3,8* [2,8; 4,3]
ТГ (ммоль/л)	1,7 [1,4; 1,8]	1,48* [1,31; 2,25]	3,98* [1,75; 4,86]
АлТ (Ед/л)	21,4 [8,4; 30,7]	30,2 [22,3; 32,8]	52,1* ^{**} [40,3; 60,2]
АсТ (Ед/л)	19,0 [7,4; 20,4]	21,4 [8,4; 30,7]	61,3* ^{**} [53,2; 70,5]
Лептин (нг/мл)	7,1 [4,8; 9,7]	10,3* [9,3; 12,1]	17,2* ^{**} [14,2; 19,8]
Индекс НОМА-IR (ед.)	1,26 [1,14; 2,01]	2,52* [1,95; 2,76]	4,87* ^{**} [4,23; 5,76]
Глюкоза натощак (ммоль/л)	4,1 [3,8; 4,4]	5,1 [4,53; 5,56]	5,2 [4,46; 5,88]
Глюкоза через 2 часа (ммоль/л)	5,6 [4,3; 5,9]	5,9 [4,9; 7,0]	6,6* ^{**} [4,9; 7,3]
Инсулин натощак (мЕД/л)	7,9 [6,9; 10,7]	12,8* [10,5; 14,4]	22,7* ^{**} [20,4; 25,4]
вчСРБ (мг/л)	1,2 [0,4; 2,1]	4,6* [2,3; 5,7]	9,7* ^{**} [6,4; 12,3]
Сахарный диабет, 2 тип (n)	0/23	0/39	38/73
Мочевая кислота сыворотки крови (мкмоль/л)	247,5 [200,0; 293,5]	407,6* [383,4; 564,7]	558,0* ^{**} [420,0; 600,3]
САД на момент осмотра (мм рт.ст.)	124,0 [110,2; 126,8]	122,0 [112,6; 125,6]	150,0* [139; 159]
ДАД на момент осмотра (мм рт.ст.)	73,0 [63,2; 75,2]	74,0 [65,2; 77,2]	88,0* [76,5; 91,0]

Примечание: * — статистическая значимость различий по сравнению с контролем (p<0,01), ** — статистическая значимость различий по сравнению с группой метаболического здоровья (p<0,01); данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили].

Сокращения: АлТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспартатаминотрансфераза, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-23 (IL-23), растворимых рецепторов SRp55 TNF-α, SR IL-6 определяли с методом твердофазного иммуноферментного анализа (“Bender Medsystems”, Австрия). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы крови натощак с использованием глюкооксидазного метода, эндогенному уровню инсулина в крови иммуноферментным методом и проведению перорального глюкозотолерантного теста. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: уровень инсулина натощак (в мЕД/мл) × уровень глюкозы натощак (в ммоль/л) / 22,5 [8]. Гиперинсулинемию диагностировали при содержании инсулина натощак >12,5 мЕД/мл, инсулинорезистентность — при индексе НОМА-IR >2,77 ед. Сывороточный уровень лептина натощак (нг/мл) определяли иммуноферментным методом. Факторы роста (VEGF-A, IGF-1, HGF) определяли с помощью иммунофлуоресцентного анализа. Суточное мониторирование артериального давления (АД) проводилось с помощью аппарата VPLab (“Петр Телегин”, Россия) [9]. Пациентам измеряли ИМТ (кг/м²), окружность талии (ОТ) (см), окружность бедер (ОБ) (см) и отношение ОТ/ОБ. В зависимости от фенотипа ожирения испытуемые

были разделены на 2 группы исследования: 1-ую составили больные с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) ожирения: 39 нормотензивных мужчин с ИМТ ≥25 кг/м² без сахарного диабета 2 типа, с отсутствием сердечно-сосудистой патологии, нормальными показателями СРБ и риском по шкале SCORE <5%; ко 2-ой группе метаболического нездорового фенотипа (МНЗФ) отнесены 73 человека с наличием АГ, дислипидемией, абдоминальным ожирением 1 степени, нарушениями углеводного статуса и риском по шкале SCORE >5%.

Эхокардиографию проводили на аппарате Atridрго, Toshiba [10]. Состояние диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали методом тканевого доплера из апикального доступа на уровне четырехкамерной позиции, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального клапана в септальной области, рассчитывали индексы: тканевой систолической скорости движения миокарда (Sm), позднюю тканевую скорость движения миокарда (Am), раннюю диастолическую скорость движения миокарда (Em), отношение Em/Am и E/Em [10]. Контрольная группа состояла из 25 метаболически здоровых респондентов.

Таблица 2

Цитокиновый профиль и содержание ангиогенных факторов клеточного роста у больных подагрой с разными фенотипами ожирения

Показатели	Контрольная группа (n=23)	Больные подагрой с ожирением, МЗФ (n=39)	Больные подагрой с ожирением, МНЗФ (n=73)
IL-1 β (пкг/мл)	1,6 [1,3; 2,7]	6,7* [3,8; 10,7]	10,9** [6,3; 15,2]
TNF- α (пкг/мл)	2,7 [1,3; 3,8]	9,2* [3,5; 12,7]	12,7** [9,6; 14,2]
IL-6 (пкг/мл)	3,2 [0,8; 4,8]	3,7 [2,2; 6,9]	8,8*** [5,6; 17,2]
IL-8 (пкг/мл)	18,3 [13,3; 38,7]	34,3* [25,3; 54,2]	53,8*** [36,4; 76,4]
IL-23 (пкг/мл)	42,8 [31,2; 100,8]	101,4* [82,5; 130,2]	138,8*** [110,3; 208,7]
SRp55 TNF- α (пкг/мл)	34,5 [27,7; 58,2]	40,5 [32,7; 55,4]	70,2*** [50,3; 81,2]
SR IL-6 (пкг/мл)	1610,4 [1380,2; 1874,4]	1172,5* [1081,5; 1474,3]	1003,1*** [876,4; 1100,4]
VEGF (пг/мл)	147,2 [29,3; 413,6]	651,7* [356,2; 750,1]	842,5*** [504,4; 957,8]
HGF (пг/мл)	101,5 [52,7; 283,9]	281,2* [142,2; 585,7]	534,9*** [205,3; 790,2]
IGF (пг/мл)	29,5 [17,0; 47,2]	88,2* [60,4; 194,1]	100,5*** [49,1; 308,7]

Примечание: * — статистическая значимость различий по сравнению с контролем ($p < 0,01$), ** — статистическая значимость различий по сравнению с группой метаболического здоровья ($p < 0,01$); данные представлены в виде медианы [25й; 75й перцентили].

Сокращения: IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, IL — интерлейкины соответствующих градаций, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, SRp55 TNF- α — содержание водорастворимых рецепторов фактора некроза опухоли альфа, SR IL-6 — содержание водорастворимых рецепторов интерлейкина-6, HGF — фактор роста гепатоцитов, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

тов, сопоставимых по возрасту и полу без признаков ожирения. Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 10,0. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Данные представлены в виде: Ме — медиана, ДИ — интерквартильный (процентильный) доверительный интервал (указан в скобках).

Результаты

При анализе антропометрических и клинико-биологических параметров изучаемой популяции установлено, что основные метаболические переменные и уровень АД были схожими у пациентов с МЗФ и здоровых участников с нормальной массой тела (табл. 1). Пациенты с МНЗФ в сравнении с группой метаболического здоровья отличались повышенными ОТ, ОБ и соотношением ОТ/ОБ, при этом ИМТ соответствовал 1 степени абдоминального ожирения и между группами не различался ($p = 0,49$). Обе группы сравнения имели значительно более высокие уровни МК сыворотки крови и СРБ при сопоставлении с контролем, между тем пациенты с МНЗФ демонстрировали значимое повышение содержания трансаминаз как в сравнении с больными метаболического здоровья, так и с пациентами с нормальной массой тела.

Показатели углеводного обмена при исходно неизменном уровне глюкозы крови натощак у всех больных подагрой характеризовались значительной гиперинсулинемией, которая регистрировалась оди-

наково часто в обеих группах исследования: в 45,3% и 55,7% случаев, соответственно ($p = 0,27$), при этом выявлено увеличение индекса НОМА-IR в 2,0 и 3,0 раза у больных 1 и 2 групп по сравнению со здоровыми мужчинами ($p < 0,05$ в обоих случаях).

У всех испытуемых определялась гиперлептинемия, наиболее выраженная у метаболически нездоровых пациентов: содержание лептина у больных 2 группы превышало контрольные значения в 2,4 раза и на 40,1% показатели 1 группы ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Таким образом, МНЗФ больных подагрой характеризовался более высокими уровнями лептина, инсулина и показателя индекса НОМА-IR по сравнению с пациентами с нормальной массой тела и группой сравнения. В группе метаболического здоровья регистрировалось увеличение содержания лептина, инсулина и содержания высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) в сравнении со здоровыми лицами.

На следующем этапе мы провели комплексную оценку цитокинового статуса и факторов ангиогенеза в плазме крови больных подагрой в зависимости от фенотипа ожирения (табл. 2). В группе метаболического нездоровья выявлено увеличение большинства изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , SRp55 TNF- α), при этом содержание TNF- α и IL-1 β превышало показатели контроля в 4,7 и 6,8 раз, соответственно ($p < 0,05$), а в группе отсутствия метаболических нарушений в 1,4 и 1,6 раза, соответственно ($p < 0,05$). Уровень IL-6 основной группы исследования в 2,7 раза превысил контрольные значения и в 2,3 раза — пациентов 1 группы, между тем у больных подагрой без нарушений метаболизма уровень этого цитокина не отличался от показателей здоровых мужчин.

Таблица 3

Корреляционный анализ ангиогенных факторов сосудистого роста с клинико-иммунологическими показателями и структурно-функциональными параметрами диастолического ремоделирования ЛЖ у больных подагрой

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r)		
	VEGF (пг/мл)	HGF (пг/мл)	IGF (пг/мл)
Возраст	0,11	0,37*	0,08
ИМТ	0,24*	0,48*	0,16
НОМА-IR	0,53***	0,33**	0,33**
IL-23	0,76***	0,61**	0,52***
IL-6	0,68**	0,55***	0,38*
TNF-α	0,59***	0,67*	0,22*
Лептин	0,39**	0,28*	0,33**
СРБ	0,42***	0,61***	0,51***
Инсулинемия	0,11	0,24*	0,82***
Гликемия	0,56***	0,31*	0,47**
Sm	-0,42***	-0,48**	-0,53**
Em	-0,12	-0,50***	-0,42
Am	0,13	0,33*	0,41**
Em/Am	-0,17*	-0,32	-0,11
E/Em	0,04	0,13	0,23*
VEGF-A	-	0,49***	0,51***
HGF	0,51***	-	0,39**
IGF-1	0,41**	0,38*	-
МК	0,47**	0,68***	0,37*
ТГ	0,06	0,48*	0,33**
ХС-ЛВП	-0,28*	0,08	0,14
ХС-ЛНП	0,08	0,17	0,08
ОХС	0,78***	0,15	0,06
САД	0,19	0,24*	0,01
ДАД	0,51***	0,37*	0,10

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, Am — поздняя диастолическая скорость движения митрального клапана, E/Em — отношение ранней скорости трансмитрального кровотока к тканевой скорости движения миокарда, Em — ранняя диастолическая диастолическая скорость движения миокарда в режиме тканевой доплерометрии, Em/Am — отношение тканевых скоростей движения миокарда, IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, IL — интерлейкины соответствующих градаций, Sm — систолическая миокардиальная скорость движения митрального кольца, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, HGF — фактор роста гепатоцитов, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

Концентрация IL-8 у больных подагрой возрастала в среднем в 2,1 раза (p<0,05) независимо от фенотипа ожирения. Содержание IL-23 во 2 группе сравнения было в 1,4 раза выше, чем у больных с МЗФ ожирения, и в 3,2 раза больше, чем в группе здоровых мужчин (p<0,05). Кроме того, установлено увеличение концентрации водорастворимых рецепторов SRp55 TNF-α на фоне снижения содержания SR IL-6.

У всех пациентов с подагрой выявлено увеличение фиброгенных факторов ангиогенеза независимо от фенотипа ожирения как при межгрупповом сравнении, так и при сопоставлении с контролем. Наиболее выраженные иммунологические сдвиги выявлены в группе больных подагрой с МНЗФ ожирения — уровень VEGF-A практически в 5 раз превышал изучаемый показатель здоровых мужчин и на 30,1% группы метаболически благополучных пациентов (p<0,05 в обоих случаях). Среди больных подагрой с ИМТ >30 кг/м² при нормальных исходных величинах трансаминаз регистрировалось значимое увеличение HGF, в 2,7 раза превышающего его концентрацию лиц без ожирения и в 1,9 раза ниже, чем у больных с МНЗФ ожирения. Интересным является изучение IGF-1: независимо от фенотипа ожирения увеличение уровня цитокина сопровождалось гиперинсулинемией в обеих группах исследования, при этом максимальное значение IGF-1 выявлено в группе метаболического неблагополучия (табл. 2).

Для оценки корреляционных взаимосвязей факторов ангиогенеза с возрастом, показателями ожирения и структурно-функциональными параметрами диастолического ремоделирования ЛЖ нами проведен корреляционный анализ (табл. 3). Установлены положительные связи VEGF-A с основными маркерами субклинического воспаления — уровнем TNF-α (r=0,59, p<0,0001), IL-6 (r=0,68, p<0,001), содержанием СРБ (r=0,59, p<0,0001), параметрами метаболических нарушений — увеличением ИМТ, гипергликемией, гиперурикемией, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и нарастанием индекса НОМА-IR (p<0,01 во всех случаях). Между тем влияние на факторы диастолического ремоделирования ЛЖ у основного фактора эндотелиальной дисфункции выражено в меньшей степени по сравнению с HGF и IGF-1, несмотря на очевидную взаимосвязь VEGF-A с уровнем офисного диастолического АД (табл. 3). Выявлены положительные корреляции HGF с ИМТ, гиперлептинемией, вчСРБ, провоспалительными цитокинами (p<0,01 во всех случаях), возрастом (r=0,37, p<0,01) и индексом инсулинорезистентности (r=0,33, p<0,01).

Инсулиноподобный фактор роста продемонстрировал ожидаемые сильные взаимосвязи с показателями углеводного обмена, вчСРБ (r=0,37, p<0,01), лептином (r=0,33, p<0,01), уровнем VEGF-A (r=0,51, p<0,001), HGF (r=0,33, p<0,01), гиперурикемией (r=0,37, p<0,01) и уровнем триглицеридов (r=0,39, p<0,05).

Установлены разнонаправленные ассоциации HGF и IGF-1 с доплеровскими параметрами диастолической функции ЛЖ: Am (r=0,33, p<0,05 и r=0,41, p<0,01, соответственно), Sm (r=-0,48, p<0,001 и r=-0,53, p<0,001, соответственно), между плазменным содержанием IGF-1 и основным параметром диасто-

лического ремоделирования — отношением ранних скоростей трансмитрального потока и митрального кольца E/Em ($r=-0,23$, $p<0,05$).

Обсуждение

Существующие данные свидетельствуют о том, что неоваскуляризация и адипогенез — это процессы, связанные во времени и пространстве, обладающие способностью взаимодействовать через паракринные сигнальные системы на протяжении всей жизни [11]. Активированные адипоциты продуцируют множество ангиогенных факторов, включая свободные жирные кислоты, гормоны, факторы роста и цитокины, такие как лептин, адипонектин, резистин, VEGF, HGF, IGF-1, ангиогенин, IL-6, TNF- α и ангиопоэтины [6, 12, 13]. В целях верификации взаимосвязи сложных нарушений метаболизма, воспаления и сосудистого неоваскуляризации мы изучили профиль наиболее распространенных провоспалительных и ангиогенных цитокинов на когорте больных подагрой с разными фенотипами ожирения.

В нашем исследовании, несмотря на соответствие критериям благополучия ожирения, обе группы сравнения демонстрировали более высокие уровни МК сыворотки крови и вЧСРБ, что подтверждает концепцию длительно персистирующего воспалительного процесса в местах депонирования кристаллов моноурата натрия вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов, а зачастую и задолго до их появления [5].

Установлено, что дисфункциональная висцеральная жировая ткань в условиях гиперурикемии и подагры сопровождается гиперсекрецией провоспалительных, атерогенных и тромбогенных адипокинов, лептина и снижением продукции адипонектина [3, 14]. У наших больных независимо от фенотипа ожирения выявлена гиперлептинемия, наиболее выраженная у метаболически нездоровых пациентов: содержание лептина у больных 2 группы превышало контрольные значения в 2,4 раза и на 40,1% показатели 1 группы ($p<0,001$ в обоих случаях). Кроме того, в группе больных подагрой, у которых согласно расчету индекса НОМА-IR не выявлялась инсулинорезистентность, концентрация инсулина превышала контрольные показатели и носила, вероятно, вторичный характер. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований ряда зарубежных авторов [3, 15, 16]. Известно, что МК в условиях оксидативного стресса вызывает повышение активности β -клеток поджелудочной железы, которые увеличивают секрецию инсулина и поддерживают гомеостатический метаболизм глюкозы в течение определенного периода времени [11]. Это сопровождается гиперинсулинемией и является первым шагом в инициации выраженных углеводных нарушений при ожирении [15] и у больных подагрой [16].

При изучении особенностей цитокинового воспаления у больных подагрой, страдающих ожирением, установлена выраженная иммунологическая активация с нарастанием концентрации в крови изучаемых провоспалительных цитокинов, особенно, у пациентов с метаболическим нездоровьем, что можно объяснить возможным превалированием висцерального компонента ожирения, повышением активности ксантиноксидазы, которой отводится главенствующее значение в инициации системного и локального воспалительного процесса, развитии эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования [17]. Потому представляет интерес изучение фактора роста эндотелия как одного из известных предикторов ангиогенеза, ответственного за прогрессирование ожирения и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [13]. У больных подагрой установлены значимые корреляции VEGF-A с ИМТ, воспалительными цитокинами, МК сыворотки крови, индексом НОМА-IR, содержанием СРБ ($p<0,005$ во всех случаях), и, что особо важно, с уровнем общего холестерина ($r=0,78$, $p<0,0001$) и уменьшением концентрации ХС-ЛВП ($r=-0,28$, $p<0,05$). При этом VEGF-A влияние на параметры диастолического ремоделирования миокарда оказывал в меньшей степени по сравнению с HGF или IGF-1. В исследовании Шулькиной С. Г. и др. (2014) выявлена ассоциация эндотелиального фактора роста с разными компонентами метаболического синдрома, на основании чего авторы пришли к заключению, что VEGF-A можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятных кардиоваскулярных событий, связанных с ожирением [18].

Фактор роста гепатоцитов — еще один эндотелиальный фактор роста с мощным митогенным эффектом, который может синергически усиливать эффекты VEGF *in vivo* и *in vitro* [12]. Действительно, между содержанием VEGF-A и уровнем HGF выявлены позитивные корреляции ($r=0,49$, $p<0,0001$), но в отличие от VEGF-A, фактор роста гепатоцитов был связан не только с компонентами углеводного и уратного дисметаболизма, но и имел ассоциации с параметрами диастолического ремоделирования миокарда.

Несмотря на уже известные механизмы влияния IGF-1 на процессы клеточного роста и дифференциации, в литературе описаны достаточно противоречивые данные участия изучаемого цитокина в регуляции углеводного обмена и функционировании сердечно-сосудистой системы у больных с ожирением [11, 19, 20]. С учетом того, что содержание ангиогенных факторов сосудистого роста у больных подагрой ранее не изучалось, мы проанализировали данные других авторов. Так, в исследовании Закировой Н. Э. и др. (2017) у больных с АГ 1 степени и начальным ожирением выявлено увеличение уровня IGF-1 с постепенным его снижением по мере нарастания ИМТ и степени увели-

чения АД [20]. В другой работе, напротив, самый высокий уровень IGF-1 наблюдался среди больных с сочетанным течением АГ и сахарным диабетом 2 типа [20]. При этом выявлена прямая корреляционная связь между уровнем IGF-1 в крови и величиной индекса НОМА-IR ($r=0,72$, $p=0,0085$) [20]. В нашем исследовании концентрация IGF-1 оставалась повышенной у всех больных подагрой, достигая максимальных величин при сочетании подагры с МНЗФ ожирения (88,2 [60,4; 194,1] и 100,5 [49,1; 308,7] пг/мл, соответственно, $p<0,05$). При этом уровень IGF-1 демонстрировал устойчивые корреляции с показателями цитокинового профиля, нарушениями углеводного обмена и показателями диастолической дисфункции.

Таким образом, выявленные нарушения свидетельствуют о сложности клинико-патогенетических механизмов формирования кардиометаболических нарушений процессов адипогенеза и эндотелиальной функции у всех пациентов с подагрой, страдающих ожирением.

Литература/References

- Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol.* 2018;23(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Eliseev MS. Algorithm of diagnosis and treatment of gout. *Russian Medical Journal.* 2015;23(7):410-4. (In Russ.) Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал.* 2015;23(7):410-4.
- Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, et al. "Metabolically Healthy" Obesity and Hyperuricemia Increase Risk for Hypertension and Diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obesity.* 2017;25:1997-2008. doi:10.1002/oby.22000.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):161-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):161-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-161-167.
- Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as associated conditions. *Effective pharmacotherapy.* 2019;15(8):32-40. (In Russ.) Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(8):32-40. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
- Gong M, Wen S, Nguyen T, et al. Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic Disorders and Plausible Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020;13:943-62. doi:10.2147/DMSO.S232377.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *J Arthritis Care & Research.* 2020;72(6):1-17. doi:10.1002/acr.24180.
- Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol J.* 2014;51(2):193-7. doi:10.1007/s00592-013-0461-2.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Lang MR, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Vasil'ev IS, Vasil'ev SA, Abushkin IA, et al. Angiogenesis: literature review. *Human. Sport. Medicine.* 2017;17(1):36-45. (In Russ.) Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А. и др. Ангиогенез: литературный обзор. *Человек. Спорт. Медицина.* 2017;17(1):36-45. doi:10.14529/hsm170104.
- Hoffmann K, Nagel AJ, Tanabe K, et al. Markers of liver regeneration — the role of growth factors and cytokines: a systematic review. *J BMC Surgery.* 2020;20:31. doi:10.1186/s12893-019-0664-8.
- Rigobon AV, Kanagasabai T, Taylor VH. Obesity moderates the complex relationships between inflammation, oxidative stress, sleep quality and depressive symptoms. *BMC Obesity.* 2018;5:32. doi:10.1186/s40608-018-0208-2.
- Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(4):61-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(4):61-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
- Esser N, L'homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity. *Diabetologia.* 2013;56:2487-97. doi:10.1007/s00125-013-3023-9.
- Hu Y, Liu J, Li H, et al. The association between elevated serum uric acid levels and islet β -cell function indexes in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Peer J.* 2018;6:e4515. doi:10.7717/peerj.4515.
- Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Mishko MYu, et al. Clinical regularities of forming structural and functional changes of left ventricular and circadian blood pressure rhythms in men with gout. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2016;2:80-4. (In Russ.) Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Мишко М.Ю. и др. Клинические закономерности формирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка и циркадных ритмов артериального давления у мужчин с подагрой. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016;2:80-4.
- Shulkina SG, Loran EA, Smirnova EN, Turuntseva ON. Significance of vascular endothelial dysfunction among patients with metabolic syndrome. *Perm Medical Journal.* 2014;31(2):79-85. (In Russ.) Шулькина С.Г., Лоран Е.А., Смирнова Е.Н., Турунцева О.Н. Значение фактора роста эндотелия сосудов при эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом. *Первый пермский журнал.* 2014;31(2):79-85.
- Zakirova NE, Nikolaeva IE, Zakirova AN, et al. The role of the insulin-like factor of growth 1 in the development of the processes of myocardial remodeling in women with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Cardiosomatics.* 2018;9(3):18-24. (In Russ.) Закирова Н.Э., Николаева И.Е., Закирова А.Н. и др. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *КардиоСоматика.* 2018;9(3):18-24. doi:10.26442/2221-7185_2018.3.18-24.
- Pivovarov AV. Relationship between insulin-like growth factor-1 and indicators of carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Medicine and Pharmacy* 2017;3(1):8-14. (In Russ.) Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста — 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Научный результат. Медицина и фармация.* 2017;3(1):8-14. doi:10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14.

Заключение

У больных подагрой выявлено существенное увеличение циркулирующих ангиогенных факторов роста: VEGF-A, HGF, IGF-1, сывороточных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-23, растворимых рецепторов SR α 55 TNF- α на фоне снижения концентрации SR IL-6, наиболее выраженное у мужчин с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. Взаимосвязь циркулирующих уровней VEGF-A, HGF и IGF-1 с показателями цитокинового статуса, углеводного обмена и доплеровскими критериями диастолической дисфункции ЛЖ позволяет рассматривать их в качестве дополнительных предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого риска у больных подагрой с наличием ожирения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек

Козиолова Н. А., Веклич А. С.

Цель. Определить факторы риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) для ее диагностики у больных диабетической болезнью почек (ДБП).

Материал и методы. Обследовано 125 больных ОДСН и сахарным диабетом (СД) 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек (ХБП). Первую группу составили 43 (34,4%) больных с ДБП, вторую — 82 (65,6%) без ХБП. Критерием включения в исследование было наличие ОДСН и СД 2 типа. Критерии не-включения были следующие: кардиогенный шок, отек легких, острые тромбозомболические осложнения, СД 1 типа, предиабет, острый коронарный синдром, инсульт, транзиторная ишемическая атака давностью менее месяца, расслоение аневризмы или диссекция аорты, острые клапанные нарушения, большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, травмы сердца, инфекционный эндокардит, острые гепатиты и циррозы, терминальная ХБП, злоупотребление алкоголем, отечный синдром экстракардиальной патологии, онкологические заболевания, деменция и психические расстройства.

Результаты. При развитии гипертонического криза и увеличении диастолического артериального давления >100 мм рт.ст. отношение шансов (ОШ) и относительный риск (RR) развития ОДСН у больных ДБП увеличивается, соответственно, в 5,1 и 4,5 раза, в 2,5 и 1,8 раза. При наличии желудочковых нарушений ритма III и выше градации по Lowp ОШ и RR развития ОДСН у больных ДБП составили, соответственно, 2,6 и 1,9. ОШ и RR развития ОДСН у больных с ДБП при регистрации инсульта (любого) или транзиторной ишемической атаки в анамнезе составили, соответственно, 3,8 и 3,2. Верификация анемии при уровне гемоглобина <90 г/л увеличивает ОШ развития ОДСН у больных с ДБП в 3,5 раза, RR — в 2,6 раза. Уровень глюкозы плазмы натощак <6 ммоль/л ассоциирован с увеличением ОШ развития ОДСН у больных с ДБП в 3,8 раза, RR в 3,2 раза. При регистрации уровня калия в сыворотке крови >5 ммоль/л ОШ развития ОДСН у больных ДБП увеличивается в 3,7 раза, RR — в 2,3 раза. Значение NT-proBNP >1289 пг/мл является диагностическим для верификации ОДСН у больных ДБП и позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 64,3%, специфичность — 93,3%.

Заключение. У каждого третьего больного с ОДСН и СД 2 типа выявляется ДБП. Выявлен определенный спектр факторов риска развития ОДСН у больных с ДБП. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации нарастает уровень NT-proBNP. При снижении скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² у больных СД 2 типа для верификации ОДСН следует рассматривать диагностическое значение NT-proBNP >1289 пг/мл.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, острая декомпенсация сердечной недостаточности, диабетическая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Веклич А. С. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-8769-7335.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nakoziolova@mail.ru

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБП — диабетическая болезнь почек, ДИ — доверительный интервал, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, НУП — натрийуретические пептиды, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, RR — относительный риск, SpO₂ — сатурация кислорода крови, UACR (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio) — соотношение альбумина к креатинину мочи.

Рукопись получена 09.02.2021

Рецензия получена 27.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Козиолова Н. А., Веклич А. С. Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4337. doi:10.15829/1560-4071-2021-4337

Risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in patients with acute decompensated heart failure and diabetic kidney disease

Koziołova N. A., Veklich A. S.

Aim. To assess the risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) and diabetic kidney disease (DKD).

Material and methods. A total of 125 patients with ADHF and type 2 diabetes (T2D) were examined. They were divided into 2 groups depending on the presence/absence of chronic kidney disease (CKD). The first group consisted of 43 (34,4%) patients with DKD, the second — 82 (65,6%) without CKD. The inclusion criterion

was the presence of ADHF and T2D. There were following exclusion criteria: cardiogenic shock, pulmonary edema, acute thromboembolic events, type 1 diabetes, prediabetes, acute coronary syndrome, stroke, prior transient ischemic attack (<1 month old), dissecting aneurysm or aortic dissection, acute valvular disorders, major surgery (<1 month old), cardiac trauma, infective endocarditis, acute hepatitis and cirrhosis, terminal CKD, alcohol abuse, non-cardiac edema, cancer, dementia and mental disorders.

Results. With the development of a hypertensive crisis and an increase in diastolic blood pressure >100 mm Hg, the odds ratio (OR) and the relative risk (RR) of ADHF in patients with DKD increases by 5,1 and 4,5 times, 2,5 and 1,8 times, respectively. In the presence of grade III-V premature ventricular contractions, OR and RR of ADHF in patients with DKD were 2,6 and 1,9, respectively. OR and RR of ADHF in patients with DKD and prior stroke or transient ischemic attack were 3,8 and 3,2, respectively. Verification of anemia at a hemoglobin level of <90 g/l increases the OR of ADHF in patients with DKD by 3,5 times, RR — by 2,6 times. Fasting plasma glucose of 6 mmol/l is associated with an increase in OR of ADHF in patients with DKD by 3,8 times, the RR — by 3,2 times. With blood potassium level >5 mmol/l, the OR of ADHF in patients with DKD increases by 3,7 times, the OR — by 2,3 times. The NT-proBNP >1289 pg/ml is diagnostic for verifying ADHF in DKD patients with the sensitivity of 64,3% and specificity of 93,3%.

Conclusion. Every third patient with ADHF and T2D is diagnosed with DKD. A certain range of risk factors for the development of ADHF in patients with DKD has been identified. As the glomerular filtration rate (GFR) decreases, the NT-proBNP level increases. With a decrease in GFR of 60 ml/min/1,73 m² in patients with T2D, the diagnostic value of NT-proBNP >1289 pg/ml should be considered to verify ADHF.

Keywords: natriuretic peptide, acute decompensated heart failure, diabetic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Koziołova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Veklich A. S. ORCID: 0000-0002-8769-7335.

*Corresponding author: nakoziołova@mail.ru

Received: 09.02.2021 **Revision Received:** 27.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Koziołova N. A., Veklich A. S. Risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in patients with acute decompensated heart failure and diabetic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4337. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4337

У больных острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) частота встречаемости сахарного диабета (СД) 2 типа достигает 34%, пре-диабета — 17% [1]. Среди больных с ОДСН и СД 2 типа у каждого третьего, а по некоторым данным, каждого второго, выявляется хроническая болезнь почек (ХБП) [2]. В рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) еще в 2007г было предложено заменить термин “диабетическая нефропатия” на термин “диабетическая болезнь почек (ДБП)”, определяемый как функциональные, структурные и клинические изменения в почках, вызванные СД. По данным национального регистра в Великобритании при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² риск госпитализаций, связанных с ОДСН, увеличивается на 11%, смерти — на 17% [3]. Дальнейшее ухудшение фильтрационной функции почек приводило к значительно более высокому риску смерти и госпитализаций.

Известно, что оптимальные концентрации натрийуретических пептидов (НУП) для диагностики ОДСН у пациентов с острой одышкой в отделении неотложной помощи выше по сравнению с теми, которые используются для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с одышкой при физической нагрузке в амбулаторных условиях, и зависят от возраста [4].

В последние годы появились данные о том, что причина повышенных концентраций НУП даже без ХСН может быть связана с дисфункцией почек [5]. Гипотеза этого явления считается многофакторной и зависит не только от клиренса НУП через почки, что требует изучения.

Поэтому для диагностики ОДСН у больных с ДБП необходимо определить оптимальное значение НУП, в т.ч. N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида

(NT-proBNP), что позволит точно и своевременно выявлять ухудшение ХСН, определять тактику лечения с целью профилактики смертельных исходов и повторных госпитализаций.

Цель настоящего исследования — определить факторы риска развития ОДСН и значение NT-proBNP для ее диагностики у больных ДБП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование всеми больными было подписано информированное согласие.

Проведено одномоментное нерандомизированное скрининговое клиническое исследование.

В условиях кардиологического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения в течение 18 мес. было госпитализировано 298 больных с ОДСН, которые регистрировались последовательно. Из них у 125 (41,9%) больных в анамнезе был СД 2 типа. Среди больных с СД 2 типа у 43 (34,4%) пациентов была выявлена ХБП.

ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии и застоя, что потребовало экстренной госпитализации, внутривенной инотропной поддержки и/или диуретической терапии.

СД 2 типа верифицировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг).

Диагноз ХБП был поставлен в соответствии с критериями KDIGO 2012г.

Критерием включения в исследование было наличие ОДСН и СД 2 типа. Критерии не-включения были следующие: кардиогенный шок, отек легких,

Таблица 1

Сравнительная характеристика анамнестических показателей больных с ОДСН по группам обследуемых (n=125)

Показатель	Первая группа (ОДСН+ДБП, n=43)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82)	p
Возраст, лет	68,2±8,0	66,5±9,2	
Пол, м/ж, абс./%	26/17 (60,5/39,5)	41/41 (50,0/50,0)	0,355/0,355
Курение, абс./%	13/30,2	34/41,5	0,300
Длительность ХСН, лет	6,3 [2,8; 10,4]	5,8 [2,5; 8,9]	0,129
Средний ФК ХСН до госпитализации	3,3 [2,4; 3,9]	3,2 [2,3; 3,7]	0,563
Длительность СД 2 типа, лет	9,8 [4,2; 18,3]	8,8 [3,7; 16,9]	0,118
ДКА, абс./%	3/7,0	8/9,8	0,851
ГБ, абс./%	43/100,0	80/97,6	0,778
Гипертонический криз при поступлении, абс./%	7/16,3	3/3,7	0,034
ИБС, абс./%	28/65,1	42/51,2	0,195
ОКС в анамнезе, абс./%	20/46,5	27/32,9	0,196
КШ в анамнезе, абс./%	10/23,3	16/19,5	0,797
ЧКВ в анамнезе, абс./%	17/39,5	22/26,8	0,211
ФП в анамнезе, абс./%	7/16,3	10/12,2	0,721
ФП при ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./%	6/14,0	3/3,7	0,080
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	3/7,0	0/0	0,071
Желудочковые нарушения ритма III и выше градации по Lowp, абс./%	19/44,2	19/23,2	0,027
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	10/23,3	6/7,3	0,025
ХБП 2 стадии+альбуминурия	4/9,3	–	
ХБП 3а стадии, абс./%	24/55,8	–	
ХБП 3б стадии, абс./%	9/20,9	–	
ХБП 4 стадии, абс./%	6/14,0	–	
UACR >30 мг/г	40/93,0	0/0	<0,001
Пневмония, абс./%	5/11,6	10/12,2	0,844
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	3/7,0	7/8,4	0,967
Обострение ХОБЛ, абс./%	4/9,3	5/6,1	0,769
Острые воспалительные заболевания, абс./%	2/4,7	4/4,9	0,701
Прогрессирование хронической анемии, абс./%	23/53,5	12/14,6	<0,001

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДБП — диабетическая болезнь почек, ДКА — диабетический кетоацидоз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

острые тромбоэмболические осложнения, СД 1 типа, предиабет, острый коронарный синдром, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) давностью менее месяца, расслаивающая аневризма или диссекция аорты, острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.), большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, травмы сердца, инфекционный эндокардит, острые гепатиты и циррозы, терминальная ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м², диализ, трансплантация почки), злоупотребление алкоголем, отечный синдром экстракардиальной патологии, онкологические заболевания, деменция и психические расстройства.

Всего было обследовано 125 больных ОДСН и СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ХБП. Первую

группу составили 43 (34,4%) больных с ДБП, вторую — 82 (65,6%) без ХБП.

Наличие застоя определяли по шкале клинической оценки застоя согласно консенсусу Европейского общества кардиологов (2010).

Для оценки состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) в первые 48 ч от начала госпитализации с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ.

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Согласно Евро-

Таблица 2

Сравнительная оценка некоторых лабораторных показателей у больных с ОДСН по группам обследуемых (n=125)

Показатель	Первая группа (ОДСН+ДБП, n=43)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82)	p
Гемоглобин, г/л	101,6 [82,6; 128,1]	128,7 [98,3; 138,0]	0,002
Гемоглобин <90 г/л, абс./%	15/34,9	11/13,4	0,010
Гематокрит, %	39,2 [30,6; 42,9]	40,9 [35,6; 44,2]	0,341
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,1 [6,3; 10,1]	9,0 [7,6; 13,6]	0,011
Глюкоза плазмы натощак <6,0 ммоль/л, абс./%	10/23,3	6/7,3	0,025
Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки, абс./%	3/7,0	19/23,2	0,045
HbA _{1c} , %	7,2 [6,7; 10,0]	9,0 [6,8; 12,1]	0,011
Na плазмы крови, ммоль/л	143,0±11,2	140,2±9,6	0,146
K плазмы крови, ммоль/л	5,0 [4,8; 6,1]	4,3 [3,7; 5,2]	0,008
K плазмы крови >5 ммоль/л, абс./%	22/51,2	18/22,0	0,003
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	118,2 [99,2; 234,3]	86,9 [78,9; 102,3]	<0,001
Мочевина	8,7 [5,8; 11,9]	7,9 [5,5; 9,8]	0,129
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	53,0 [24,9; 55,2]	70,2 [66,0; 89,2]	<0,001
UACR, мг/г	289,5 [38,9; 678,8]	23,8 [14,5; 28,9]	<0,001
СОЭ, мм/ч	28,9 [12,6; 50,1]	22,8 [11,3; 47,9]	0,099
C-реактивный белок, мг/л	21,2 [6,0; 29,3]	16,7 [5,6; 22,8]	0,086

Сокращения: ДБП — диабетическая болезнь почек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХБП — хроническая болезнь почек, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, Na — натрий, K — калий, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

пейским практическим рекомендациям по использованию НУП значение NT-proBNP для диагностики ОДСН независимо от наличия фибрилляции предсердий считали >450 пг/мл для больных младше 50 лет, >900 пг/мл — для больных в возрасте 50-75 лет и >1800 пг/мл — для больных старше 75 лет [6, 7].

Фильтрационную функцию почек определяли по концентрации креатинина в сыворотке крови, СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), соотношению альбумина к креатинину мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio — UACR).

Статистическую обработку осуществляли при помощи программ STATISTICA 12.0 и MedCalc 19.6.4. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные признаки были представлены в виде средних арифметических и среднеквадратических отклонений среднего ($M \pm SD$) или медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [25;75]$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При распределении показателей, отличных от нормального, статистическая обработка была проведена с использованием для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 с поправкой Йейтса или критерий Фишера при $n \leq 5$.

Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. При составлении таблиц сопряженности также определены отношения шансов (ОШ), относительный риск (RR) и 95% доверительный интервал (ДИ) для этих показателей.

Определение оптимального значения NT-proBNP для диагностики ОДСН у больных с ДБП на основании оценки его операционных характеристик осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений NT-proBNP в группе больных с ХБП и расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены анамнестические данные в дебюте госпитализации по группам обследуемых. Из таблицы 1 видно, что причинами ОДСН в первой группе по сравнению со второй статистически чаще являлись гипертонический криз, желудочковые нарушения ритма (ЖНР) высоких градаций по Lown, нарастание хронической анемии. Перенесенный инсульт и ТИА в анамнезе статисти-

Таблица 3

Сравнительная оценка клинико-лабораторных и ЭхоКГ-показателей, отражающих течение ОДСН, по группам обследуемых (n=125)

Показатель	Первая группа (ОДСН+ДБП, n=43)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа без ХБП, n=82)	p
Шкала клинической оценки застоя, баллы	4,6 [2,8; 6,9]	3,8 [2,1; 4,7]	<0,001
Частота застоя по шкале клинической оценки, абс./%	37/86,0	51/62,2	0,011
ЧСС в мин в покое	97,4±20,2	90,8±18,6	0,070
ЧДД в мин в покое	24,1±5,2	22,0±4,8	0,026
САД, мм рт.ст.	145,6±28,6	139,2±29,6	0,248
ДАД, мм рт.ст.	98,2±9,6	89,1±8,6	<0,001
ДАД >100 мм рт.ст., абс./%	19/44,2	20/24,4	0,039
Пульсовое АД, мм рт.ст.	51,7±12,5	49,2±16,2	0,379
SpO ₂ , %	90,7±3,8	92,4±3,7	0,017
NT-proBNP, пг/мл	2458 [663,0; 8974]	999 [459; 3673]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	48,4±14,2	51,2±9,0	0,181
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	11/25,6	44/53,7	0,005
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	26/60,5	28/34,1	0,009
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	6/14,0	10/12,2	0,999
E/e' среднее	14,4 [8,7; 17,9]	14,0 [8,2; 16,8]	0,238
E/e' среднее >14, абс./%	31/72,1	45/54,9	0,093
ИММЛЖ, г/м ²	115 [92; 139]	104 [78; 131]	0,183
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	39,4 [28,1; 49,4]	36,0 [29,4; 48,0]	0,147
TR, м/с	3,0 [2,4; 3,4]	2,9 [2,3; 3,3]	0,562
СДЛА, мм рт.ст.	44,0 [31,3; 59,8]	39,2 [28,2; 46,8]	0,038
Легочная гипертензия, абс./%	31/72,1	46/56,1	0,121
Диаметр НПВ, мм	0,26 [0,21; 0,35]	0,22 [0,18; 0,28]	0,012
Расширение НПВ, абс./%	18/41,9	31/37,8	0,804
Отсутствие коллабирования НПВ, абс./%	19/44,2	25/30,5	0,058

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБП — диабетическая болезнь почек, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — насыщение кислородом артериальной крови, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, E — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, e' среднее — средняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, TR — максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

чески чаще регистрировались в первой группе, чем во второй.

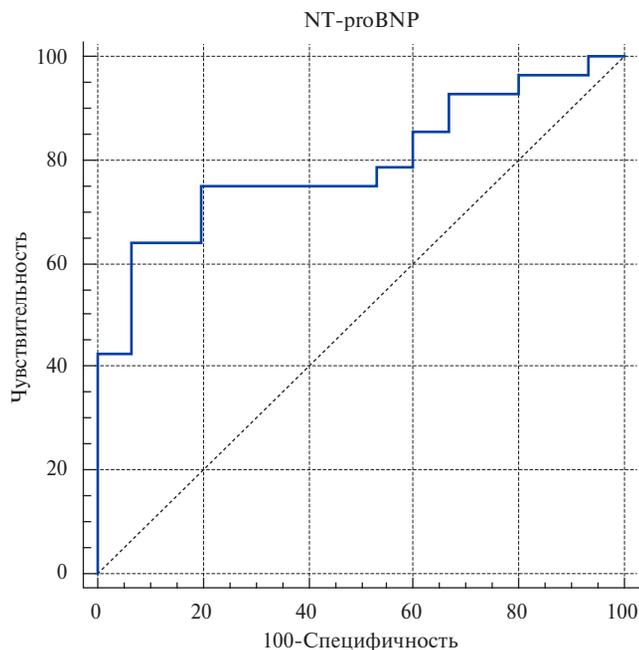
В обеих группах до госпитализации была низкая частота применения рекомендованных препаратов для лечения ХСН, что потребовало увеличения частоты их приема в стационаре. Также отмечалась высокая частота применения нерекондованных при ХСН сахароснижающих препаратов в обеих группах.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей по группам обследуемых представлена в таблице 2. У больных первой группы был статистически значимо ниже уровень гемоглобина, глюкозы плазмы крови натощак, гликированного гемоглобина, СКФ, выше показатели калия крови и UACR в сравнении с пациентами второй группы.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и ДБП были получены следующие данные: выявлены обратные средней и высокой степени зависимости статистически значимые взаи-

мосвязи гемоглобина ($r=-0,61$; $p=0,002$), глюкозы плазмы крови ($r=-0,39$; $p=0,041$), гликированного гемоглобина ($r=-0,36$; $p=0,015$), СКФ (СКД-ЕП) ($r=-0,58$; $p=0,008$) и прямые средней и высокой степени зависимости уровня калия крови ($r=0,37$; $p=0,010$) и UACR ($r=0,52$; $p=0,045$) с концентрацией NT-proBNP в крови.

В таблице 3 дана сравнительная характеристика клинико-лабораторных и ЭхоКГ-показателей, отражающих течение ОДСН, по группам обследуемых. У больных ОДСН и ДБП была более высокая частота и выраженность симптомов застоя, более высокое диастолическое артериальное давление (АД) (ДАД), ниже сатурация кислорода крови (SpO₂), выше систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и диаметр нижней полой вены. Концентрация NT-proBNP в крови была статистически значимо выше у больных с ДБП, чем у пациентов с СД 2 типа без ренальной дисфункции. В первой группе статистиче-



AUC = 0,793
 P < 0,001
 NT-proBNP > 1289 пг/мл
 Чувствительность 64,29 (95% ДИ 44,1-81,4)
 Специфичность 93,33 (95% ДИ 68,1-99,8)

Рис. 1. ROC-кривая, операционные характеристики и AUC для NT-proBNP >1289 пг/мл как диагностического критерия ОДСН у больных с ДБП (n=43).
Сокращения: ROC — receiver operating characteristic, AUC — Area Under Curve, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида.

ски чаще регистрировалась промежуточная, во второй группе — сохраненная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и ДБП были выявлены прямые и обратные средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи ФВ ЛЖ ($r = -0,42$; $p = 0,021$), ДАД ($r = 0,48$; $p = 0,018$), СДЛА ($r = 0,45$; $p = 0,006$) с NT-proBNP.

При развитии гипертонического криза и увеличении ДАД >100 мм рт.ст. ОШ и RR развития ОДСН у больных ДБП увеличивается в 5,1 (95% ДИ 1,1; 26,8) и 4,5 (95% ДИ 1,1; 21,5), в 2,5 (95% ДИ 1,0; 5,8) и 1,8 (95% ДИ 1,0; 3,1) раза. При наличии ЖНР III и выше градации по Lown ОШ и RR развития ОДСН у больных ДБП составили 2,6 (95% ДИ 1,1; 6,3) и 1,9 (95% ДИ 1,1; 3,3). ОШ и RR развития ОДСН у больных с ДБП при регистрации инсульта (любого) или ТИА в анамнезе составили 3,8 (95% ДИ 1,2; 13,1) и 3,2 (95% ДИ 1,1; 9,4). Верификация анемии при уровне гемоглобина <90 г/л увеличивает ОШ развития ОДСН у больных с ДБП в 3,5 (95% ДИ 1,3; 9,3) раза, RR в 2,6 (95% ДИ 1,2; 5,6) раза. Низкий уровень глюкозы плазмы натощак <6 ммоль/л ассоциирован с увеличением ОШ развития ОДСН у больных с ДБП

в 3,8 (95% ДИ 1,2; 13,1) раза, RR в 3,2 (95% ДИ 1,1; 9,4) раза. При регистрации уровня калия в сыворотке крови >5 ммоль/л ОШ развития ОДСН у больных ДБП увеличивается в 3,7 (95% ДИ 1,6; 8,9) раза, RR — в 2,3 (95% ДИ 1,3; 4,0) раза.

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений NT-proBNP у больных ОДСН и ДБП был получен оптимальный порог отсечения 1289 пг/мл (AUC = 0,793 при $p < 0,001$) (рис. 1). Следовательно, значение NT-proBNP >1289 пг/мл является диагностическим для верификации ОДСН у больных ДБП и позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 64,3% (95% ДИ 44,1; 81,4), специфичность — 93,3% (68,1; 99,8).

Ограничения исследования. Малая выборка больных с ДБП и ОДСН, что не позволяет определить предикторное значение каждой стадии ХБП по критерию СКФ и стадии экскреции белка с мочой в развитии декомпенсации ХСН. Кроме того, с учетом значимых различий NT-proBNP для диагностики ОДСН в зависимости от возраста следует рассчитать диагностическое значение НУП для верификации ОДСН у больных ДБП в различных возрастных когортах.

Обсуждение

Нами в работе была получена сильной степени обратная взаимосвязь между СКФ и NT-proBNP у больных ОДСН, что заставило определить диагностическое НУП для ее верификации у больных ДБП. Этот вопрос является одним из дискуссионных и широко обсуждается в литературе. Еще в 2010г группа авторов в небольшом проспективном исследовании показала, что СКФ является независимым предиктором увеличения NT-proBNP в плазме крови у больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН) [8]. Причем исследователи отметили, что увеличение NT-proBNP у больных с ОСН связано не столько со снижением его клиренса через почки, сколько с увеличением секреции в кардиомиоцитах.

В большом проспективном наблюдательном исследовании, в которое было включено 493 больных с ОСН, длительностью 18 мес., было найдено, что NT-proBNP и СКФ являются независимыми предикторами смертельных исходов [9]. При NT-proBNP >2137 пг/мл и СКФ <61,7 мл/мин/1,73 м² статистически значимо увеличивается общая смертность.

Есть данные о том, что СКФ и UACR взаимосвязаны не только с НУП, но и с другими маркерами повреждения миокарда, такими как тропонины, у больных даже без ХБП [10].

С другой стороны, как продемонстрировано в наблюдательном исследовании Sawada R, et al. (2018), длительностью 7 лет, NT-proBNP взаимосвязан с риском развития ХБП у больных СД 2 типа [11]. Даже в диапазоне нормальных значений NT-proBNP (≥84

пг/мл) риск развития ДБП увеличивается более, чем в 2 раза (RR 2,37, 95% ДИ 1,09-5,48, $p=0,028$).

Charmetant X, et al. (2019) в большом наблюдательном исследовании ($n=3699$) рассчитали точку отсечения NT-proBNP для диагностики ХСН в зависимости от СКФ и возраста [12]. Так, при снижении СКФ (≥ 90 , 60-89, 45-59, 30-44, < 30 мл/мин/1,73 м²) точка отсечения NT-proBNP увеличивалась, соответственно (757, 1,362, 2,283, 4,108, 7,288 нг/л).

В нашем исследовании у больных ОДСН и ДБП преобладала промежуточная и сниженная ФВ ЛЖ, что согласуется с данными Kadri AN, et al. (2018) [13]. Более того, авторы рассчитали точку отсечения мозгового НУП для диагностики ОДСН, ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ в зависимости от стадии ХБП. Точка отсечения мозгового НУП для диагностики ОДСН у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выше, чем у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при ХБП 3-4 стадии.

В нашем исследовании гипертонические кризы и высокое ДАД были связаны с риском развития ОДСН у больных с ДБП. В большом наблюдательном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) длительностью >16 лет было найдено, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями концентрация NT-proBNP не только нарастала по мере увеличения ДАД, а также систолического и пульсового АД, но и была связана с риском развития сердечно-сосудистых событий и смертности [14]. Так, при систолическом АД в диапазоне 130-139 мм рт.ст. и NT-proBNP 300 пг/мл и более риск сердечно-сосудистых событий увеличивается более чем в 3 раза (RR 3,4 95% ДИ 2,44; 4,77). Другие авторы считают, что взаимосвязь NT-proBNP и ДАД имеет J-образную зависимость: НУП увеличивается как при снижении ДАД < 70 мм рт.ст., так и при увеличении его > 90 мм рт.ст. у больных с одним и более факторов сердечно-сосудистого риска [15].

Наши данные по взаимосвязи риска ОДСН с перенесенным инсультом или ТИА у больных с ДБП не противоречат результатам большого ретроспективного когортного исследования, в котором было найдено, что ДБП ассоциирована не только с риском развития ХСН, который увеличивался по мере снижения СКФ (RR 1,7 95% ДИ 1,6-1,9 при ХБП 1-2 стадии и 5,6 95% ДИ 5,3-5,8 при ХБП 4-5 стадии), но и с риском инсульта любого типа (RR 1,3 95% ДИ 1,2-1,5 при ХБП 1-2 стадии и 2,3 95% ДИ 2,1-2,5 при ХБП 4-5) [16].

Нами были получены данные о том, что при снижении глюкозы плазмы натощак < 6 ммоль/л увеличивался риск развития ОДСН у больных ДБП. При стойкой гипергликемии > 10 ммоль/л мы не получили взаимосвязи данного показателя с NT-proBNP и риском развития ОДСН. Авторы одного из проспективных исследований, тем не менее, показывают, что

нарастание НУП ассоциировано как низкими значениями глюкозы плазмы натощак ($< 5,6$ ммоль/л), так и высокими ($> 22,4$ ммоль/л) у больных ОДСН и СД 2 типа [17]. Но риск смертельных исходов в течение года был выше более чем в 3 раза у тех больных, у которых глюкоза плазмы была низкой. При выраженной гипергликемии риск смерти увеличивался в 2 раза.

В нашем исследовании была получена обратная зависимость гемоглобина и NT-proBNP, что обусловило увеличение риска ОДСН при ДБП при наличии анемии. В литературе имеются данные, подтверждающие обратную взаимосвязь концентрации гемоглобина с NT-proBNP не только у госпитализированных больных с ХСН, но и без нее [18]. Низкие значения концентрации гемоглобина могут увеличивать риск повторных госпитализаций в течение 30 дней у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [19].

Увеличение калия в сыворотке крови является типичным симптомом при ДБП. Концентрация калия > 5 ммоль/л в крови в нашем исследовании увеличивает уровень NT-proBNP и риск развития ОДСН у больных с ДБП. В одном из больших наблюдательных исследований в общей популяции было найдено, что в отличие от уровня 24-часовой экскреции натрия с мочой, только уровень 24-часовой экскреции калия с мочой связан с маркерами повреждения миокарда, такими как высокочувствительные тропонины и NT-proBNP [20]. Авторы предполагают, что именно дисбаланс калия в организме может быть причиной миокардиальной дисфункции.

У больных ОДСН и ДБП в нашем исследовании были более выражены признаки застоя. Многие авторы с этим согласны и аргументируют это тем, что при наличии ХБП перегрузка объемом увеличивается не только за счет низкого сердечного выброса, но и тубулогломерулярного дисбаланса, повышенного внутрибрюшного или венозного давления. Независимо от причины, застой при ХБП связан с повышенной заболеваемостью и смертностью при сердечной недостаточности [21].

Заключение

Распространенность ДБП среди больных с ОДСН и СД 2 типа по обращаемости в кардиологический стационар составила 34,4%. Факторами риска развития ОДСН для больных с ДБП явились гипертонические кризы и ДАД > 100 мм рт.ст., наличие ЖНР высоких градаций по Lown, наличие инсультов любых типов или ТИА в анамнезе, прогрессирование хронической анемии, снижение глюкозы плазмы натощак < 6 ммоль/л, увеличение калия в сыворотке крови > 5 ммоль/л. ОДСН при ДБП характеризуется преимущественно промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, более выраженным застоем и снижением SpO₂, увеличением СДЛА и диаметра нижней полой вены. Концентрация NT-proBNP в крови > 1289 пг/мл мо-

жет быть рассмотрена как диагностический критерий ОДСН у больных ДБП с чувствительностью метода — 64,3%, специфичностью — 93,3%.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Khoo K, Lew J, Neef P, et al. Routine use of HbA1c amongst inpatients hospitalised with decompensated heart failure and the association of dysglycaemia with outcomes. *Sci Rep*. 2018;8(1):13564. doi:10.1038/s41598-018-31473-8.
2. Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;196:98-106. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.180.
3. Lawson CA, Testani JM, Mamas M, et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *Int J Cardiol*. 2018;267:120-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.090.
4. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, et al. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3505-30. doi:10.1002/ehf2.13124.
5. Llauger L, Jacob J, Miró Ó. Renal function and acute heart failure outcome. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(7):281-90. doi:10.1016/j.medcli.2018.05.010.
6. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ehf.1494.
7. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2824. doi:10.3390/ijms20112824.
8. Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat-García M, et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16(5):214-20. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00153.x.
9. Wang K, Ni G, Wu Q, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Glomerular Filtration Rate in Patients With Acute Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:123. doi:10.3389/fcvm.2020.00123.
10. Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study. *Clin Chem*. 2017;63(4):887-97. doi:10.1373/clinchem.2016.266031.
11. Sawada R, Hashimoto Y, Senmaru T, et al. Serum N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Level is Associated with the Development of Chronic Kidney Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(6):590-5. doi:10.2174/1871530318666180426112050.
12. Charmentant X, Pecquet M, Poirié P, et al. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure. *Clin Nephrol*. 2019;92(2):65-72. doi:10.5414/CN109480.
13. Kadri AN, Kaw R, Al-Khadra Y, et al. The role of B-type natriuretic peptide in diagnosing acute decompensated heart failure in chronic kidney disease patients. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1003-9. doi:10.5114/aoms.2018.77263.
14. Hussain A, Sun W, Deswal A, et al. Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):559-71. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.063.
15. Campbell DJ, McGrady M, Prior DL, et al. Amino-terminal-pro-B-type natriuretic peptide levels and low diastolic blood pressure: potential relevance to the diastolic J-curve. *J Hypertens*. 2014;32(11):2158-65; discussion 2165. doi:10.1097/HJH.0000000000000320.
16. Wetmore JB, Li S, Ton TGN, et al. Association of diabetes-related kidney disease with cardiovascular and non-cardiovascular outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):89. doi:10.1186/s12902-019-0417-9.
17. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Decreased blood glucose at admission has a prognostic impact in patients with severely decompensated acute heart failure complicated with diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2018;33(9):1008-21. doi:10.1007/s00380-018-1151-3.
18. Lelli D, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Hemoglobin Concentration Influences N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Levels in Hospitalized Older Adults with and without Heart Failure. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(11):2369-73. doi:10.1111/jgs.14959.
19. Mene-Afejuku TO, Dumancas C, Akinlonu A, et al. Prognostic Utility of Troponin I and N Terminal-ProBNP among Patients with Heart Failure due to Non-Ischemic Cardiomyopathy and Important Correlations. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2019;17(2):94-103. doi:10.2174/1871525717666190717160615.
20. Martens RJH, Henry RMA, Bekers O, et al. Associations of 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion with Cardiac Biomarkers: The Maastricht Study. *J Nutr*. 2020;150(6):1413-24. doi:10.1093/jn/nxaa080.
21. Ruocco G, Palazzuoli A, Ter Maaten JM. The role of the kidney in acute and chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):107-18. doi:10.1007/s10741-019-09870-6.

Оценка влияния терапии метформинем на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований

Соколова А. В., Климова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П.

Цель. Оценить параметры, отражающие саркопению (состав тела, мышечная сила, мышечная функция), с целью определения эффективности применения метформина у пациентов с саркопенией.

Материал и методы. Систематический поиск клинических исследований проводился в базах данных MEDLINE через PubMed, Кокрановского Центрального Регистра контролируемых испытаний (CENTRAL), ResearchGate с января 1990 г по март 2019 г. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R с программной средой RStudio, использовались пакеты googlesheets4, tidyverse, meta, dmetar, metafor. В метаанализ включен 391 пациент как с установленным впервые, так и существующим длительное время сахарным диабетом (СД) 2 типа, с предиабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), а также пациенты, не имевшие нарушений метаболизма глюкозы. В группах сравнения (194 пациента, получавших метформин, и 197 пациентов, получавших плацебо) было оценено влияние метформина на тощую массу тела (ТМТ), жировую массу, мышечную силу и мышечную функцию, что позволило косвенно оценить потенциальное влияние метформина на саркопению.

Результаты. Применение метформина у пациентов с различным метаболизмом глюкозы (СД 2 типа, НТГ, предиабет) не привело к значимым изменениям композиции тела (в среднем ТМТ увеличилась на 0,9 кг (MD 0,8815 доверительный интервал (ДИ) (-0,11; 1,87), $p=0,0818$), жировая масса снизилась на 0,7% (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17), $p=0,1170$)), но достоверно увеличило мышечную силу на 0,5 кг (SMD =0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217), $p=0,0006$).

Заключение. Метаанализ позволил подтвердить, что применение метформина оказывает влияние на мышечную силу, что позволяет рассматривать этот препарат для лечения саркопении. К сожалению, малое количество исследований не позволило проанализировать влияние метформина на ряд характеристик: мышечную силу, мышечную функцию (скорость ходьбы, функциональные тесты). В настоящий момент необходимо проведение существенно более крупного проспективного исследования для формирования окончательного мнения о целесообразности приёма метформина пациентами с саркопенией.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет, состав тела, композиция тела, тощая масса тела, мышечная масса, мышечная сила, скорость походки, саркопения, предиабет, нарушенная толерантность к глюкозе.

Отношения и деятельность: нет.

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

Соколова А. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-0823-9190, Климова А. В. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-3176-7699, Драгунов Д. О.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-1059-8387, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6645-2515.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tamops2211@gmail.com

АМФК — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, ДИ — доверительный интервал, ЖМ — жировая масса, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД — сахарный диабет, ТМТ — тощая масса тела, MD — средняя разница, SMD — стандартизированная средняя разница, mTORC1 — механистическая мишень белкового комплекса 1 рапамицина.

Рукопись получена 06.02.2021

Рецензия получена 27.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Соколова А. В., Климова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. Оценка влияния терапии метформинем на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4331. doi:10.15829/1560-4071-2021-4331

Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies

Sokolova A. V., Klimova A. V., Dragunov D. O., Arutyunov G. P.

Aim. To assess the parameters reflecting sarcopenia (body composition, muscle strength, muscle function) in order to determine the effectiveness of metformin in patients with sarcopenia.

Material and methods. Systematic searches of clinical trials were carried out in MEDLINE databases through PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ResearchGate from January 1990 to March 2019. For statistical processing, the R language with the RStudio software was used. The following packages were used: googlesheets4, tidyverse, meta, dmetar, metafor. The meta-analysis included 391 patients with both established for the first time and existing long-term type 2 diabetes (T2D), with prediabetes, impaired glucose tolerance (IGT), as well as patients without impaired glucose metabolism. In comparison groups (194 patients who received metformin and 197 patients who received placebo), the effect of metformin on lean body mass (LBM), fat mass, muscle

strength and muscle function was assessed, which made it possible to indirectly evaluate the potential effect of metformin on sarcopenia.

Results. The use of metformin in patients with different glucose metabolism (type 2 diabetes, IGT, prediabetes) did not lead to significant changes in body composition (on average, LBM increased by 0,9 kg (MD, 0,8815; CI (-0,11; 1,87), $p=0,0818$), fat mass decreased by 0,7% (MD, -0,6856; CI (-1,54; 0,17), $p=0,1170$), but muscle strength significantly increased by 0,5 kg (SMD, 0,5241, CI (0,2265; 0,8217), $p=0,0006$).

Conclusion. Meta-analysis has confirmed that the use of metformin has an effect on muscle strength, which makes it possible to consider it for sarcopenia treatment. Unfortunately, a small number of studies have not allowed to analyze the effect of metformin on a number of characteristics: muscle strength, muscle function (walking speed, functional tests). At the moment, a much larger

prospective study is needed to form a final opinion on the rationale of metformin therapy in patients with sarcopenia.

*Corresponding author:
tamops2211@gmail.com

Keywords: metformin, diabetes, body composition, lean body mass, muscle mass, muscle strength, walking speed, sarcopenia, prediabetes, impaired glucose tolerance.

Received: 06.02.2021 **Revision Received:** 27.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

Relationships and Activities: none.

For citation: Sokolova A. V., Klimova A. V., Dragunov D. O., Arutyunov G. P. Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4331. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4331

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Sokolova A. V. ORCID: 0000-0003-0823-9190, Klimova A. V. ORCID: 0000-0002-3176-7699, Dragunov D. O.* ORCID: 0000-0003-1059-8387, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515.

Распространенность саркопении в популяции по данным разных авторов варьируется и достигает 50% среди лиц старше 80 лет [1, 2]. При саркопении происходит изменение композиции тела: снижение мышечной, тощей массы тела (ТМТ) и увеличение жировой массы (ЖМ) [3, 4], что связано с возникновением неблагоприятных исходов, включая падения, слабость, и повышенным риском смертности [5]. Распространенность саркопении у пациентов с сахарным диабетом (СД) значительно выше [6-9], при этом у них происходит ускоренная потеря мышечной массы и силы по сравнению пациентами без СД [10, 11]. Метформин является препаратом первой линии у пациентов с СД, и показания для его назначения расширяются [12]. Помимо гипогликемического действия, выявлена роль метформина в воздействии на механизмы старения, а значит и саркопении [13-15].

В исследовании Chen LK, et al. [16] было выявлено снижение риска развития саркопении у пациентов с СД, принимающих метформин. В исследовании Rodriguez-Moctezuma JR, et al. [17] сообщается о положительном влиянии метформина на мышечную массу и силу, однако есть исследования, демонстрирующие обратные эффекты [18, 19]. Таким образом, проведение метаанализа клинических исследований направлено на оценку параметров, отражающих саркопению (состав тела, мышечная сила, мышечная функция — скорость походки, функциональные тесты) с целью определения эффективности применения метформина у пациентов с саркопенией.

Материал и методы

Систематический поиск клинических исследований проводился в базах данных MEDLINE через PubMed,

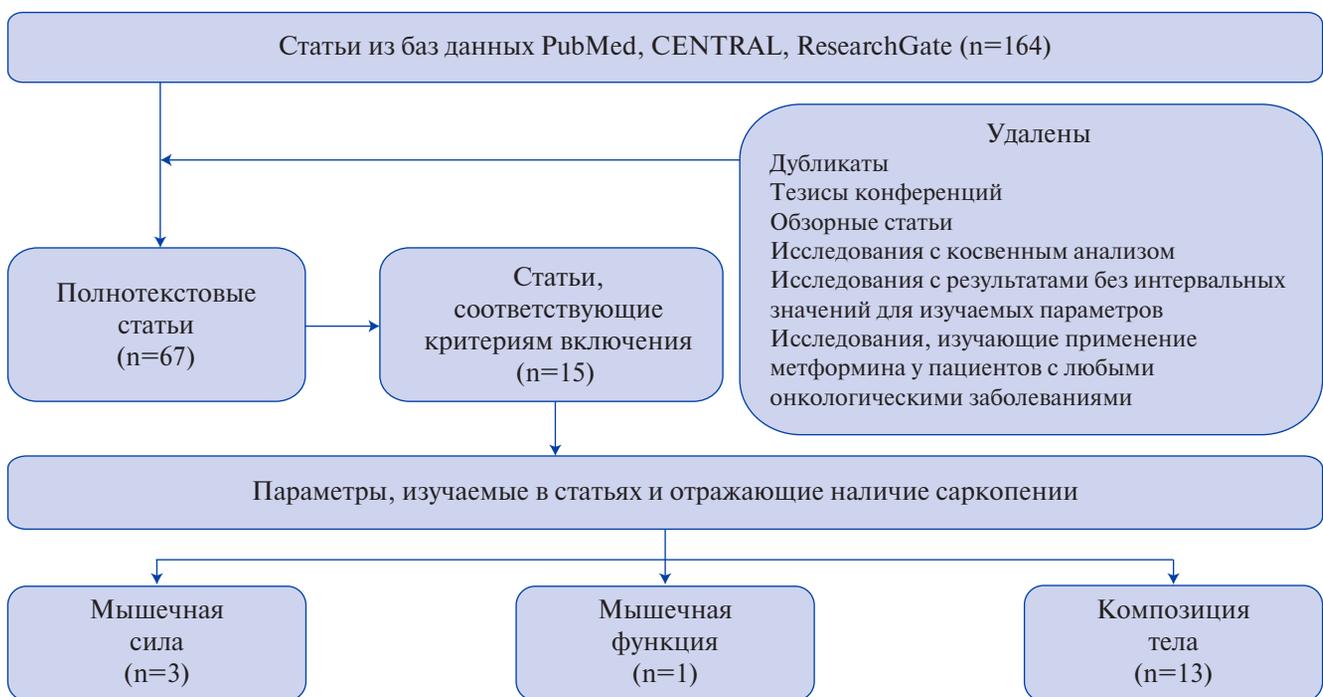


Рис. 1. Блок-схема, обобщающая идентификацию и выбор исследования.

Таблица 1

Характеристика исследований, соответствующих критериям включения

№	Название исследования	Год	Период наблюдения	Количество включенных пациентов	Средний возраст пациентов, лет	Доза метформина, мг/сут.	Изучаемые параметры	Вид исследования
1	Landin, et al.	1991	8 нед.	20	56,3±4,9	1700	ТМТ, мышечная масса, % ЖМ	Контролируемое клиническое исследование
2	Stumvoll, et al.	1995	16 нед.	10	58,0± 9,0	2550	мышечная масса, % ЖМ	Контролируемое клиническое исследование
3	Paolisso, et al.	1998	4 нед.	30	27,5±11,1	1000	% ЖМ	Двойное слепое рандомизированное исследование
4	Morel, et al.	1999	8 нед.	19	нет данных	1700	мышечная масса, % ЖМ, ТМТ	Плацебо-контролируемое исследование
5	Lehtovirta, et al.	2001	24 нед.	40	35±70	1000	ТМТ, % ЖМ	Плацебо-контролируемое исследование
6	Rodriguez-Moctezuma, et al.	2005	8 нед.	21	40,9±3,6	1700	% мышечной массы, % ЖМ, ТМТ	Плацебо-контролируемое исследование
7	Idilman, et al.	2008	48 нед.	74	47,2±9,0	850	ТМТ, % ЖМ	Проспективное продольное исследование
8	Malin, et al.	2012	12 нед.	32	45,0±7,5	2000	ТМТ, % ЖМ	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
9	Boulé, et al.	2013	24 нед.	225	54,9±7,1	1700	сила жима ног	Рандомизированное контролируемое исследование
10	Malin, et al.	2013	10 нед.	16	45,4±2,8	2000	% ЖМ	Двойное слепое рандомизированное исследование
11	Wang, et al.	2013	24 нед.	86	54,9±9,8	1700	ТМТ, % ЖМ	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование
12	Aghili, et al.	2014	24 нед.	51	52,67±10,43	1000	мышечная масса, индекс скелетных мышц, % ЖМ, ТМТ	Проспективное неинвазивное наблюдательное исследование
13	Laksmi, et al.	2017	16 нед.	91	68,97±5,34	1500	сила хвата руки, скорость походки	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование
14	Konopka, et al.	2019	12 нед.	53	62,0±1,0	2000	ТМТ, % ЖМ	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование
15	Walton, et al.	2019	16 нед.	89	69,3 [66,9-73,0]	1700	мышечная масса бедра, сила разгибания колена	Двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование

Сокращения: ТМТ — тощая масса тела, ЖМ — жировая масса.

Кокрановского Центрального Регистра контролируемых испытаний (CENTRAL), ResearchGate с января 1990г по март 2019г.

Поисковые термины включали комбинации следующих ключевых слов: (“мужчина” И/ИЛИ “женщина”) И (“саркопения”) И (“мышечная масса” ИЛИ “тощая масса тела” ИЛИ “мышечная сила” ИЛИ “скорость походки”) И (“медикаментозное лечение” И “метформин”). Все ссылки из всех выбранных статей были также рассмотрены. Поиск проводился независимо двумя исследователями. Любые разногласия обсуждались и решались в ходе обсуждения с третьим рецензентом.

После поиска в базах данных, описанных выше, были удалены дубликаты, тезисы конференций, обзорные статьи, исследования с косвенным анализом, с результатами без интервальных значений для изучаемых параметров, и исследования, изучающие применение метформина у пациентов с любыми онкологическими заболеваниями (рис. 1). Все полнотекстовые статьи были просмотрены на соответствие критериям включения в метаанализ, которые были заранее определены и включали следующее: (1) наличие достаточной информации, позволяющей проводить статистические сравнения между группами, указанными в статье; (2) применение медикаментозного лечения препаратом метформин; (3) изучение композиции тела и/или мышечной силы, и/или мышечной функции.

Извлечение данных. Из каждой статьи, включенной в анализ, была извлечена следующая информация: авторы, год публикации, страна, вид исследования, количество включенных пациентов, возраст пациентов, изучаемые параметры, определяющие композицию тела, мышечную силу, мышечную функцию, суточная доза применения препарата метформин, период наблюдения.

Результаты поиска и характеристика исследований. Первоначальный поиск в базах данных и проверка ссылок позволили выявить 164 статьи, из которых 67 были полнотекстовыми, соответствовало критериям включения в метаанализ 15 статей. Текст статей был изучен с целью выявления одинаковых параметров, отражающих саркопению (состав тела, мышечную силу, мышечную функцию) для оценки эффективности применения метформина у пациентов с саркопенией (табл. 1). Такие изучаемые показатели, как ТМТ, % ЖМ, являются расчетными, и при условии наличия в статье соответствующих данных был проведен их расчет по следующим формулам:

- ТМТ по формуле [20]: $TMT = \text{масса тела, кг} - (\text{масса тела, кг} \times \% \text{ жировой массы} / 100)$;

- % ЖМ по формуле [20]: $\% \text{ ЖМ} = \text{жировая масса, кг} / \text{масса тела, кг}$.

Из всех оцениваемых параметров:

- мышечная сила была изучена в 3 из 15 статьях (изучаемые показатели — сила жима ног, сила хвата

руки, сила разгибания колена), одна статья не имела контрольной группы и была исключена из анализа;

- мышечная функция была изучена только в одном исследовании (изучаемый показатель — время прохождения дистанции), что не позволило провести анализ этого показателя;

- композиция тела изучалась в 13 из 15 исследований:

- мышечная масса была изучена в 6 исследованиях, однако контрольная группа и интервальные значения именно для этого показателя были только в одном исследовании (Aghili R, et al. [21]), что не позволило провести анализ этого показателя;

- ТМТ была оценена в 6 исследованиях, в 3 исследованиях были данные, которые позволили рассчитать этот показатель, однако в 3 исследованиях отсутствовала группа контроля, в одном исследовании (Idilman R, et al. [22]) группа вмешательства была комбинированной и включала пациентов, получавших метформин и росиглитазон, что не позволило учесть эти исследования в анализе;

- % ЖМ был изучен в 9 исследованиях, в 3 исследованиях были данные, которые позволили рассчитать этот показатель, в 5 исследованиях отсутствовала группа контроля, что не позволило учесть этих в анализе.

Таким образом, метаанализ был проведен только по 9 исследованиям.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R с программной средой RStudio, использовались пакеты googlesheets4, tidyverse, meta, dmetar, metafor. Методология проведения выполнена на основании Кокрановского руководства по систематическим обзорам вмешательств. Для создания моделей использовалась “Модель случайных эффектов”, т.к. исследовательская группа не может утверждать, что все исследования, включенные в метаанализ, “извлечены” из одной популяции пациентов, кроме того, в ряде исследований были различия в методологии. Для более надежной оценки результатов в каждой построенной модели был использован метод Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ), т.к. суммарное количество исследований в каждом метаанализе невелико и наблюдается высокая степень гетерогенности в каждой модели исследований. Для всех непрерывных переменных рассчитывалась средняя разница (MD) или стандартизированная MD (SMD) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Если один и тот же результат измерялся разными способами, выбирался SMD с 95% ДИ, чтобы выразить размер эффекта от вмешательства. Уровень статистической значимости определялся при $p < 0,05$. При $I^2 > 75\%$ предполагалась высокая статистическая неоднородность исследований. Если включенные исследования имели существующую неоднородность, использовалась мо-

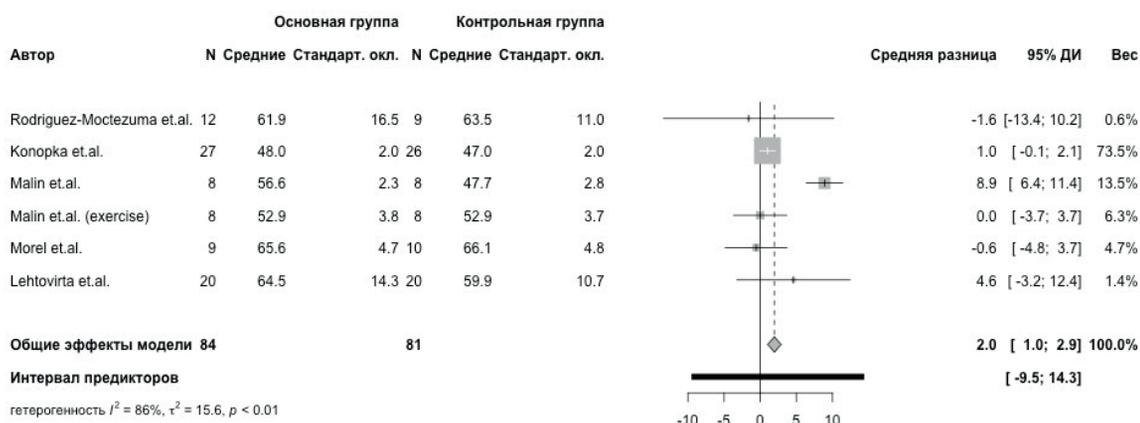


Рис. 2. Влияние метформина на изменение уровня ТМТ.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

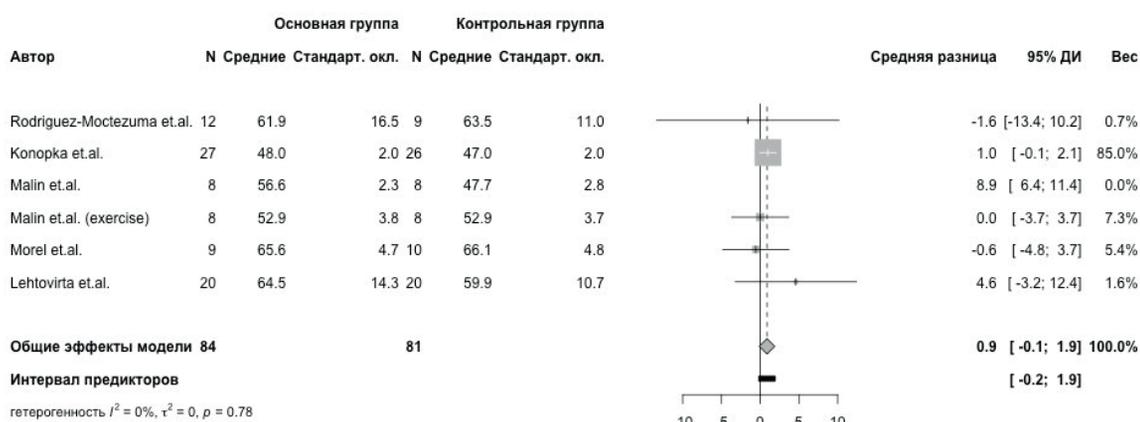


Рис. 3. Влияние метформина на изменение уровня ТМТ, после коррекции данных.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

дель случайных эффектов. В противном случае использовалась модель с фиксированными эффектами. Источники неоднородности выявлялись в зависимости от типа вмешательства и полученных результатов.

Результаты

Были проанализированы различные группы пациентов, получавших препарат метформин — пациенты, не имевшие СД, пациенты с предиабетом, пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), пациенты как с установленным диагнозом СД 2 типа, как с впервые выявленным. Проанализирован 391 пациент: 194 пациента в группе вмешательства и 197 пациентов в контрольной группе, возраст которых в среднем составил 49 лет. Медиана наблюдения в исследованиях составила 12 нед.

Исследование Malin SK, et al. [23] состояло из двух исследований — независимое изучение применения метформина и в комбинации с физическими упражнениями, что позволило их оценить по отдельности для изучаемых показателей.

Изучение влияния метформина на уровень ТМТ. Проведен анализ 5 исследований, изучавших ТМТ

у 84 пациентов, получавших метформин, и у 81, находившихся в группе контроля (рис. 2). Значение критерия Кохрана $Q=35,63$ ($p<0,0001$), что свидетельствует о достаточном количестве исследований, включенных в метаанализ по ТМТ, и удовлетворительной мощности исследования. Наиболее значимый вклад в модель оказали результаты исследований Konopka AR, et al. [24] и Malin SK, et al. [23] (описывают 73,5% и 13,5% эффектов, соответственно), и только 3 исследования показали положительные эффекты влияния метформина на изменение уровня ТМТ, наиболее значимый эффект продемонстрировало исследование Malin SK, et al., уровень ТМТ увеличился на 8,9 кг (ДИ 6,4; 11,4). Модель в общем демонстрирует положительное влияние метформина — ТМТ увеличивается на 2 кг, у пациентов, принимавших метформин (MD 2,0 ДИ (1,0; 2,89), $p<0,01$). Однако результаты исследований являются гетерогенными ($I^2=86,0\%$ ДИ (71,5%; 93,1%), $\tau^2=15,6121$ ДИ (1,0044; 110,6506), $N=2,67$ ДИ (1,87; 3,80)) и интервал прогнозирования имеет большой разброс значений (-9,4644; 14,3360), что, по-видимому, связано с гетерогенностью в ис-

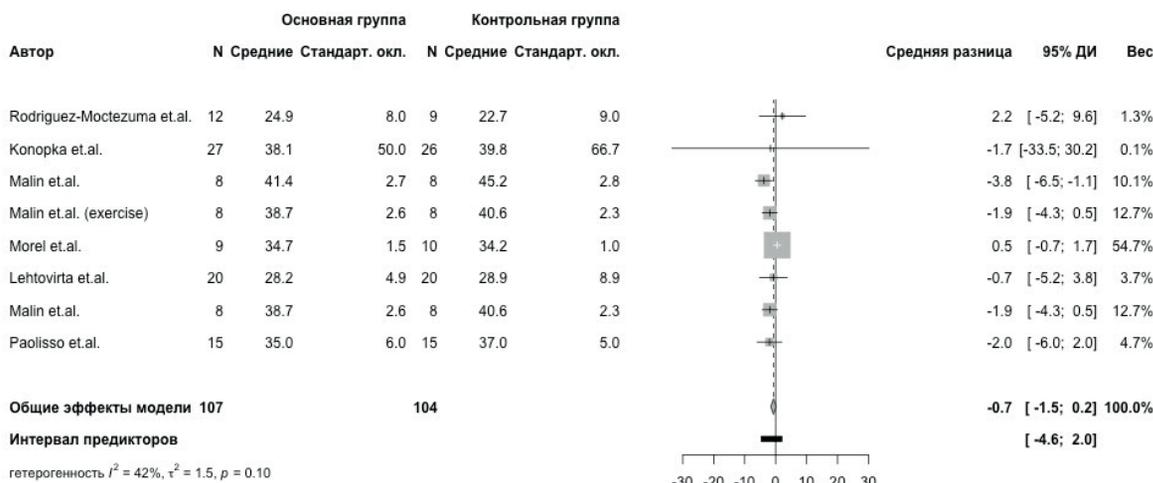


Рис. 4. Влияние метформина на изменение % ЖМ.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.



Рис. 5. Влияние метформина на изменение мышечной силы.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

следованиях и свидетельствует о довольно сильном разбросе эффектов, т.е. применение препарата метформин неодинаково эффективно у всех пациентов с данной патологией. В связи с этим был проведен дополнительный анализ по изучению аномальности представленных значений (фильтрация выбросов). Анализ позволил выделить результаты исследования Malin SK, et al., которые имеют аномальный характер по сравнению с результатами других исследований, включенных в метаанализ (рис. 3). Корректировка модели без учета исследования Malin SK, et al. показывает сужение интервала прогнозирования до -0,1845; 1,9476, что позволило скорректировать неоднородность исследований, однако при этом эффективность применения метформина для данного показателя значимо меняется — ТМТ увеличивалась только на 0,9 кг (ДИ (-0,1113; 1,8744), $z=1,74$, $p=0,0818$). Несмотря на это, построенная модель позволяет судить скорее о положительном влиянии метформина на ТМТ, чем об отрицательном или нейтральном.

Изучение влияния метформина на % ЖМ. Проведен анализ 7 исследований, изучавших % ЖМ у 107 пациентов, получавших метформин, и у 104, находившихся в группе контроля (рис. 4). Наиболее значимый вклад в построение данной модели оказали

результаты исследования Morel Y, et al. [25], которые описывают 54,7% эффектов. В общем результаты исследований являются достаточно однородными ($I^2=42,2\%$ ДИ (0,0%; 74,5%); $N=1,32$ (1,00; 1,98)), интервал прогнозирования имеет умеренный разброс значений (-4,6; 2,0), значение критерия Кохрана $Q=12,11$ ($p<0,0969$), что свидетельствует о том, что построенная модель не демонстрирует как положительных, так и отрицательных эффектов применения метформина на изменение % ЖМ, однако отмечается тенденция в ее снижению (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17), $z=-1,57$, $p=0,1170$).

Изучение влияния метформина на изменение мышечной силы. Проведен анализ 2 исследований, изучавших мышечную силу у 87 пациентов, получавших метформин, и у 93, находившихся в группе контроля (рис. 5). Оба исследования внесли равнозначный вклад в построение данной модели. Данные анализа свидетельствуют о различных результатах в этих исследованиях, однозначно не связанных между собой ($I^2=0,0\%$; $N=1,00$, $\tau^2=0$), значение критерия Кохрана $Q=0,01$ ($p=0,9116$) свидетельствует о недостаточной мощности исследования, не позволяющей однозначно оценить эффективность применения метформина в этих исследованиях. Однако построенная модель демонстрирует однозначную тенденцию к положи-

тельному влиянию на изменение мышечной силы, в общем в исследованиях мышечная сила увеличилась на 0,5 кг (SMD =0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217), $z=3,45$, $p=0,0006$).

Обсуждение

Постарение населения является одной из наиболее значимых проблем XXI в, борьба за активное долголетие и высокое качество жизни приводит к развитию медицинских технологий и разработке новых стратегий лечения. Постарение, начиная с 30-летнего возраста, сопровождается медленной, но прогрессирующей потерей мышечной массы, примерно на 3-8% за каждое десятилетие [26], с 60 лет характерно ускорение этого процесса [27]. Наличие заболеваний, например, сердечно-сосудистых, эндокринных, пульмонологических потенцируют этот процесс [28], приводя к снижению мышечной силы и потере ее функции, т.е. к манифесту саркопении.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует общепринятый метод лечения саркопении [28, 29]. Ни один фармакологический препарат для лечения или для профилактики саркопении не оказал эффект больший, чем физические упражнения (специально разработанная тренировка) или применение специально подобранных нутриентов с целью адекватного потребления белка и соблюдения оптимального суточного калоража [30].

Существует два направления для выбора потенциального фармакологического вмешательства: (1) разработка новых фармакологических препаратов с учетом возможного влияния на интенсивность процессов атрофии мышц (например, ингибитор миостатина); (2) определение новых показаний для применения уже известных и применяемых в настоящее время лекарственных препаратов (например, тестостерон, витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сахароснижающие препараты и др.) [31]. Анализ эффективности этих препаратов в ходе обсервационных и контролируемых клинических исследований, посвященных изучению их влияния на мышечную силу, мышечную функцию, является оптимальным подходом к выбору более эффективного препарата для лечения и профилактики саркопении.

Среди изучаемых препаратов для лечения и профилактики саркопении большой интерес представляет препарат метформин [32], т.к. хорошо известно, что длительный прием метформина способствует снижению веса и изменяет композицию тела у пациентов с СД 2 типа [33-35]. Rodríguez-Moctezuma JR, et al. [17], изучая влияние метформина на изменение композиции тела у пациентов с факторами риска развития СД 2 типа, установили снижение ЖМ и увеличение мышечной массы у пациентов, получавших метформин. В исследовании Wang H, et al. [36] также

сообщается о снижении ЖМ (на 4,5%) и повышении мышечной массы (с $45,62 \pm 9,49$ до $46,04 \pm 9,64$ кг) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа на монотерапии метформин. Исследования Ibanez L, et al. [37] и Malin SK, et al. [23] выявили увеличение ТМТ у пациентов, не имевших нарушений метаболизма глюкозы, и пациентов с предиабетом, соответственно, получавших метформин.

Эти данные позволяют предполагать высокий потенциал препарата в коррекции и предупреждении развития саркопении.

Метаанализ исследований, выполненных в популяциях пациентов с различной патологией, позволяет объединять гетерогенные данные независимых исследований, что приведет к повышению статистической мощности и, возможно, к появлению убедительных доказательств эффективности препарата.

Исследования, включенные в наш метаанализ, проводились в разных странах, независимо друг от друга, исследователи использовали широкий спектр методик для оценки изучаемых параметров — мышечной силы, мышечной функции, композиции тела. Формирование пула статей для метаанализа было трудной задачей, т.к. мы с большим допущением могли говорить о влиянии метформина на течение саркопении, поскольку целью большинства работ являлось изучение влияния метформина на различные компоненты состава тела, чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы, лишь несколько исследований были направлены на изучение влияния метформина на изменение мышечной массы, силы и функции, что позволяет нам отметить только косвенное влияние на саркопению. Кроме этого, только в отдельных работах метформин применялся в качестве монотерапии, в большинстве исследований использовалась комбинация метформина с физическими нагрузками.

Таким образом, метаанализ включал 391 пациента как с установленным впервые, так и существующим длительное время СД 2 типа, с предиабетом, НТГ, а также пациентов, не имевших нарушений метаболизма глюкозы. В группах сравнения (194 пациента, получавших метформин, и 197 пациентов, получавших плацебо) было оценено влияние метформина на ТМТ, ЖМ, мышечную силу и мышечную функцию, что позволило косвенно оценить потенциальное влияние метформина на саркопению.

Данные нашего метаанализа не выявили статистически значимого влияния терапии метформин на динамику ТМТ и ЖМ тела — в среднем применение метформина привело к увеличению ТМТ на 0,9 кг (MD 0,8815 ДИ (-0,11; 1,87), $p=0,0818$) и к снижению ЖМ на 0,7% (MD -0,6856 ДИ (-1,54; 0,17), $p=0,1170$).

Нам не удалось доказать эффективное влияние терапии метформина на изменение мышечной мас-

сы, во многом из-за отсутствия достаточного количества исследований с контрольной группой. Только в одном из анализируемых исследований Rodríguez-Moctezuma JR, et al. [17] отмечено увеличение мышечной массы на фоне применения метформина с $57,05 \pm 13,6$ до $61,9 \pm 16,5$ кг, достигшее статистической значимости ($p < 0,01$). В пяти других исследованиях, вошедших в наш метаанализ [21, 25, 38-40], влияния терапии метформином на мышечную массу не отмечено.

Важно отметить, что не во всех исследованиях пациенты находились на монотерапии метформином. В 5 из 11 анализируемых исследований пациенты получали комбинированное лечение — “метформин плюс регулярные физические упражнения”.

С учетом результатов исследований [28, 41-45], в которых продемонстрировано положительное влияние физических нагрузок на регресс саркопении, ожидалось, что комбинация метформина и физических нагрузок приведет к достоверно большему влиянию на мышечную массу и силу.

Однако такого влияния в анализируемых исследованиях не наблюдалось. В настоящее время нет общепринятого объяснения этому факту. Наиболее полным считается объяснение, приведенное в работе Lander L, et al. [46].

Известно действие метформина на клеточном уровне — метформин приводит к активации клеточной протеинкиназы (5'АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК)) и ингибированию mTORC1 (механистическая мишень белкового комплекса 1 рапамицина). Белковый комплекс mTORC1 отвечает за рост клеток и передачу сигналов через mTOR, что влияет на увеличение мышечной массы [46, 47]. АМФК участвует в ингибировании синтеза белка за счет подавления функции множественных регуляторов трансляции сигнального комплекса mTORC1 в ответ на истощение клеточной энергии, что, как правило, бывает при физической нагрузке [23, 39, 46, 48]. Таким образом, влияние на АМФК и mTORC1 может приводить к тому, что, несмотря на увеличение мышечной силы, не происходит гипертрофии мышц. Что согласуется с результатами нашего метаанализа — применение метформина у пациентов с различным метаболизмом глюкозы (СД 2 типа, НТГ, предиабетом) не привело к значимым изме-

нениям композиции тела, но достоверно увеличило мышечную силу на 0,5 кг (SMD = 0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217), $p = 0,0006$).

В исследовании MASTERS [39] применение метформина в комбинации с силовыми тренировками у пожилых пациентов, не страдающих СД 2 типа, не дало статистически значимого прироста силы разгибания колена в сравнении с группой плацебо (увеличение силы на $23,1 \pm 18,9\%$ в группе плацебо и на $15,3 \pm 18,5\%$ в группе метформина, $p = 0,055$). Результаты исследования Laksmi PW, et al. [49] не демонстрируют существенной статистической разницы в силе хвата руки у пожилых пациентов, не имевших нарушения метаболизма глюкозы (в среднем в группе плацебо 20 кг, в группе, получавшей метформин — 24 кг), тогда как было отмечено значительное улучшение средней скорости походки в группе метформина на $0,13 \pm 0,24$ м/с ($p = 0,024$).

Ограничения исследования. Малое количество исследований, отвечающих задачам метаанализа. Анализируемые исследования включали разнородные группы пациентов — с СД 2 типа, НТГ, предиабетом, пациентов не имевших нарушений метаболизма глюкозы. Недостаточная мощность и объем выборки в большинстве исследований. В ряде исследований влияние на исход могло оказать не только применение метформина, но и физическая нагрузка.

Заключение

Метаанализ позволил подтвердить, что применение метформина оказывает влияние на мышечную силу, что позволяет рассматривать этот препарат для лечения саркопении. К сожалению, малое количество исследований не позволило проанализировать влияние метформина на ряд характеристик: мышечную силу, мышечную функцию (скорость ходьбы, функциональные тесты).

В настоящий момент необходимо проведение существенно более крупного проспективного исследования для формирования окончательного мнения о целесообразности принятия метформина у пациентов с саркопенией.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, et al. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:859-69. doi:10.2147/CIA.S55842.
- Morley JE. Sarcopenia: Diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):452-6. doi:10.1007/BF02982705.
- Dufour AB, Hannan MT, Murabito JM, et al. Sarcopenia Definitions Considering Body Size and Fat Mass Are Associated With Mobility Limitations: The Framingham Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(2):168-74. doi:10.1093/gerona/gls109.
- Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, et al. Percentage of Body Fat and Body Mass Index Are Associated with Mobility Limitations in People Aged 70 and Older from NHANES III. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(11):1802-9. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50508.x.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23. doi:10.1093/ageing/afq034.
- Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Japanese Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):911-5. doi:10.1016/j.jamda.2013.08.015.
- Fung FY, Koh YLE, Malhotra R, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus

- in a primary care setting. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):122. doi:10.1186/s12877-019-1137-8.
8. Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep.* 2016;6(1):38937. doi:10.1038/srep38937.
 9. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Patients With Type 2 Diabetes Show a Greater Decline in Muscle Mass, Muscle Strength, and Functional Capacity With Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):585-92. doi:10.1016/j.jamda.2013.02.006.
 10. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1507-12. doi:10.2337/dc06-2537.
 11. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, et al. Excessive Loss of Skeletal Muscle Mass in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993-7. doi:10.2337/dc09-02642.
 12. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care.* 2020;43(2):487-93. doi:10.2337/dci19-0066.
 13. Glossmann HH, Lutz OMD. Metformin and Aging: A Review. *Gerontology.* 2019;65(6):581-90. doi:10.1159/000502257.
 14. Check Hayden E. Anti-ageing pill pushed as bona fide drug. *Nature.* 2015;18;522(7556):265-6. doi:10.1038/522265a.
 15. Long DE, Peck BD, Martz JL, et al. Metformin to Augment Strength Training Effective Response in Seniors (MASTERS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):192. doi:10.1186/s13063-017-1932-5.
 16. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2020;21(3):300-7.e2. doi:10.1016/j.jamda.2019.12.012.
 17. Rodríguez-Moctezuma JR, Robles-López G, López-Carmona JM, et al. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2005;7(2):189-92. doi:10.1111/j.1463-1326.2004.00385.x.
 18. Chen F, Xu S, Wang Y, et al. Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin. *Journal of Diabetes Research.* 2020;4:1-10. doi:10.1155/2020/3950404.
 19. Dungan CM, Li Z, Wright DC, et al. Hyperactive mTORC1 signaling is unaffected by metformin treatment in aged skeletal muscle: Metformin and Aged Skeletal Muscle. *Muscle Nerve.* 2016;53(1):107-17. doi:10.1002/mus.24698.
 20. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. Bioelectric impedance analysis of human body composition. M.: izdatel'stvo Nauka, 2009. p. 392. (In Russ.) Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Издательство Наука, 2009 с. 392. ISBN: 978-5-02-036696-1.
 21. Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, et al. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):88. doi:10.1186/s40200-014-0088-z.
 22. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(2):200-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03723.x.
 23. Malin SK, Gerber R, Chipkin SR, et al. Independent and Combined Effects of Exercise Training and Metformin on Insulin Sensitivity in Individuals With Prediabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):131-6. doi:10.2337/dc11-0925.
 24. Konopka AR, Laurin JL, Schoenberg HM, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12880. doi:10.1111/ace1.12880.
 25. Morel Y, Golay A, Perneger T, et al. Metformin treatment leads to an increase in basal, but not insulin-stimulated, glucose disposal in obese patients with impaired glucose tolerance: Original articles. *Diabetic Medicine.* 1999;16(8):650-5. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00120.x.
 26. Doherty TJ. Invited Review: Aging and sarcopenia. *Journal of Applied Physiology.* 2003;95(4):1717-27. doi:10.1152/jappphysiol.00347.2003.
 27. Burgos Peláez R. Therapeutic Approach to Malnutrition and Sarcopenia. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Ser.* 2012;72:85-99. doi:10.1159/000339995.
 28. Lynch GS. Emerging drugs for sarcopenia: age-related muscle wasting. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2004;9(2):345-61. doi:10.1517/14728214.9.2.345.
 29. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-46. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
 30. Rolland Y, Onder G, Morley JE, et al. Current and Future Pharmacologic Treatment of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011;27(3):423-47. doi:10.1016/j.cger.2011.03.008.
 31. Kilsby AJ, Sayer AA, Witham MD. Selecting Potential Pharmacological Interventions in Sarcopenia. *Drugs Aging.* 2017;34(4):233-40. doi:10.1007/s40266-017-0444-z.
 32. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15(6):755-72. doi:10.2337/diacare.15.6.755.
 33. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
 34. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance. *The Journal of Pediatrics.* 2008;152(6):817-22. doi:10.1016/j.jpeds.2008.01.018.
 35. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and Determinant Factors of Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care.* 2010;33(7):1497-9. doi:10.2337/dc09-2310.
 36. Wang H, Ni Y, Yang S, et al. The Effects of Gliclazide, Metformin, and Acarbose on Body Composition in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Therapeutic Research.* 2013;75:88-92. doi:10.1016/j.curtheres.2013.10.002.
 37. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, et al. Anovulation in Eumenorrheic, Nonobese Adolescent Girls Born Small for Gestational Age: Insulin Sensitization Induces Ovulation, Increases Lean Body Mass, and Reduces Abdominal Fat Excess, Dyslipidemia, and Subclinical Hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(12):5702-5. doi:10.1210/jc.2002-020926.
 38. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic Effects of Metformin in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1995;333(9):550-4. doi:10.1056/NEJM199508313330903.
 39. Walton RG, Dungan CM, Long DE, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial. *Aging Cell.* 2019;18(6):e13039. doi:10.1111/ace1.13039.
 40. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *Journal of Internal Medicine.* 1991;229(2):181-7. doi:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00328.x.
 41. Strasser EM, Hofmann M, Franzke B, et al. Strength training increases skeletal muscle quality but not muscle mass in old institutionalized adults: a randomized, multi-arm parallel and controlled intervention study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019;54(6):921-33. doi:10.23736/S1973-908718.04930-4.
 42. Bellomo RG, Iodice P, Maffulli N, et al. Muscle Strength and Balance Training in Sarcopenic Elderly: A Pilot Study with Randomized Controlled Trial. *Eur J Inflamm.* 2013;11(1):193-201. doi:10.1177/1721727X1301100118.
 43. Maruya K, Asakawa Y, Ishibashi H, et al. Effect of a simple and adherent home exercise program on the physical function of community dwelling adults sixty years of age and older with pre-sarcopenia or sarcopenia. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(11):3183-8. doi:10.1589/jpts.28.3183.
 44. del Campo Cervantes JM, Macías Cervantes MH, Monroy Torres R. Effect of a Resistance Training Program on Sarcopenia and Functionality of the Older Adults Living in a Nursing Home. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):829-36. doi:10.1007/s12603-019-1261-3.
 45. Vikberg S, Sörlén N, Brandén L, et al. Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2019;20(1):28-34. doi:10.1016/j.jamda.2018.09.011.
 46. Lander L, Mounier R, Leclerc J, et al. Coordinated maintenance of muscle cell size control by AMP-activated protein kinase. *FASEB j.* 2010;24(9):3555-61. doi:10.1096/fj.10-155994.
 47. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR Signaling in Growth and Metabolism. *Cell.* 2006;124(3):471-84. doi:10.1016/j.cell.2006.01.016.
 48. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity.* 2014;21(5):323-9. doi:10.1097/MED.0000000000000095.
 49. Laksmi PW, Setiati S, Tamin TZ, et al. Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):118-27.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4323

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

The role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardio-renal protection

Karalliedde J.

People with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at high risk of developing cardiovascular disease (CVD) and kidney disease. This enhanced cardio-renal risk persists despite improvements in care and treatments over the last 20 years. Intensive glucose control alone does not substantially reduce the risk of CVD and end stage kidney disease (ESKD).

However, in 2015 the landmark EMPA-REG trial demonstrated for the first time the benefits of Empagliflozin a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor on CVD events and mortality in people with T2DM. Since this trial several other SGLT2 inhibitors including Dapagliflozin and Canagliflozin have demonstrated CVD benefits. SGLT2 inhibitors have also demonstrated significant reductions in the risk of hospitalization for heart failure (HHF) and ESKD.

As a consequence of this growing evidence, there has been a shift in the focus of care in T2DM from glucose management to preservation of organ function. SGLT2 inhibitors have emerged as key treatment to reduce CVD, HHF and prevent progression of kidney disease. The benefits for reducing HHF and preventing ESKD have been observed in people with and without T2DM in large randomised controlled clinical trials. In T2DM the positive effects of SGLT2 inhibitors occur early and are independent of their glucose lowering effects.

It is vital that all clinicians recognise the remarkable benefits of SGLT2 inhibitors and use this important class of drugs promptly and early to prevent CVD, HHF and ESKD.

Keywords: cardiovascular disease, hospitalization for heart failure, end stage kidney disease.

Relationships and Activities: none.

Guy's and St Thomas Hospital London and School of Cardiovascular Medicine and Sciences, King's College London, London, UK.

Karalliedde J. — Dr, FRCP PhD, Consultant in Diabetes, Endocrinology and Internal Medicine, ORCID: 0000-0002-2617-8320.

Corresponding author: j.karalliedde@kcl.ac.uk

CKD — chronic kidney disease, CI — confidence interval, CV — cardiovascular, CVD — cardiovascular disease, HF — heart failure, CVOTs — cardiovascular outcomes trials, EF — ejection fraction, eGFR — primary renal composite endpoint, ESKD — end-stage kidney disease, HbA_{1c} — glycaemia, HFrEF — heart failure with reduced ejection fraction, HHF — risk of hospitalization for heart failure, HR — hazard ratio, SGLT2 — sodium glucose cotransporter 2, SGLTs — sodium glucose cotransporters, T2DM — type 2 diabetes mellitus.

Received: 29.01.2021

Revision Received: 06.02.2021

Accepted: 19.02.2021



For citation: Karalliedde J. The role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardio-renal protection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4323. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4323

Кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов помимо снижения уровня гликемии

Karalliedde J.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и почечных заболеваний. Данный риск до сих пор актуален, несмотря на достижения в медицине за последние 20 лет. Сам по себе интенсивный гликемический контроль существенно не снижает риск ССЗ и терминальной хронической болезни почек (ХБП).

Однако в 2015 году крупное исследование EMPA-REG впервые продемонстрировало преимущества эмпаглифлозина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с СД2. После данного исследования несколько других ингибиторов SGLT-2, включая дапаглифлозин и канаглифлозин, также показали значимую эффективность в отношении ССЗ. Ингибиторы SGLT-2 также продемонстрировали значительное снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) и терминальной ХБП.

Вследствие этого растущего числа данных произошло смещение акцента в лечении СД2 от контроля уровня глюкозы к сохранению функции органов. Ингибиторы SGLT-2 стали ключевым инструментом в лечении ССЗ и снижении прогрессирования ХБП. Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых были включены пациенты с и без СД2, показали, что терапия с использованием глифлозинов связана со снижением уровня госпитализаций по поводу СН и прогрессирования ХБП. При СД2 положительные эффекты ингибиторов SGLT-2 проявляются рано и не зависят от влияния на снижение уровня гликемии.

Особенно важно, чтобы все практикующие врачи были осведомлены о преимуществах ингибиторов SGLT-2 и назначали данный класс препаратов па-

циентам на ранней стадии для предотвращения ССЗ, ХБП и снижения риска госпитализаций по поводу СН.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, терминальная стадия заболевания почек.

Отношения и деятельность: нет.

Guy's and St Thomas Hospital London and School of Cardiovascular Medicine and Sciences, King's College London, London, UK.

Karalliedde J. — Dr, FRCP PhD, Consultant in Diabetes, Endocrinology and Internal Medicine, ORCID: 0000-0002-2617-8320.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): j.karalliedde@kcl.ac.uk

Рукопись получена 29.01.2021 **Рецензия получена** 06.02.2021 **Принята к публикации** 19.02.2021

Для цитирования: Karalliedde J. Кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов помимо снижения уровня гликемии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4323. doi:10.15829/1560-4071-2021-4323

Introduction

The importance of the kidney to the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been appreciated for many decades [1]. However, in recent years key role of renal sodium glucose cotransporters (SGLTs) glucose homeostasis led to the development of a new class of glucose lowering drugs, sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor. SGLT2 inhibitors prevent proximal renal tubular renal glucose and sodium reabsorption [1]. The resultant glucoretic and natriuretic effect of SGLT2 inhibitors are associated with reductions in glycaemia (HbA_{1c}), body weight and systolic blood pressure. Because SGLT2 inhibitors act on the kidney and have no direct effect on beta cells in the pancreas their metabolic effects occur independently of insulin and the risk of hypoglycaemia is very low [1].

The main SGLT2 inhibitors in clinical use in Europe are empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin and ertugliflozin. SGLT2 inhibitors have differing specificity to the different SGLT receptors. Highest selectivity for SGLT2 receptors is observed with empagliflozin (SGLT2:SGLT1 specificity ~2,500), with other agents intermediate in SGLT2 receptor specificity (dapagliflozin, 1200; canagliflozin, 200) with sotagliflozin the least selective (~20) [1, 2].

Glycaemic effects

In T2DM all SGLT2 inhibitors show very similar reductions in HbA_{1c} in trials where the agents have been used as monotherapy in drug-naïve patients, in combination with other oral agents or insulin. Although the short-term reduction in HbA_{1c} with SGLT2 inhibitors is comparable to that achieved with metformin, sulphonylureas and DPP-IV inhibitors (0.7-1%), there is evidence that the durability of glycaemic lowering may be better with SGLT2 inhibitors compared to these other drug classes [3, 4].

Effects on weight

As compared to other effects of anti-diabetic agents on weight such metformin (weight neutral), sulphonylureas (weight gain) and DPP-IV inhibitors (weight neutral) there is weight loss associated with SGLT inhibitors treatment [4]. Weight loss is related to the glucose excretion promoted by these agents (60-100 g of glucose excreted per day in the urine) and the related calorific loss. There is typically around 2-3 kg weight reduction observed after 6 months' treatment and there are positive changes in body composition associated with this weight loss with a reduction in total fat mass, visceral and subcutaneous adipose tissue [4].

Blood pressure reduction

In clinical trials and real-world studies there are consistent sustained reductions in both systolic (~5 mm Hg) and diastolic (~2 mm Hg) blood pressure with all SGLT2 inhibitors. These effects are likely to be related to the coupling of glucose and sodium reabsorption in the proximal tubule. SGLT2 inhibition leads to both an

osmotic diuresis and mild natriuresis and a corresponding reduction in extracellular fluid and plasma volume [4, 5]. Of importance these blood pressure lowering effects are also observed in people without T2DM [4].

Effects of SGLT2 inhibitors on the cardiovascular (CV) system

T2DM is a major CV risk factor, and is associated with a nearly three-fold excess risk of coronary artery disease including angina, myocardial infarction, stroke and heart failure (HF), in patients with and without established CV disease (CVD) [6, 7].

The close inter-relationship between T2DM and CVD has been recognized for many decades. However for many years the focus was largely on glucose control on the assumption that hyperglycaemia promotes CVD and thus it was assumed that intensive glucose control would slow the progression of CVD. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrated the benefits of intensive glucose-lowering therapy in newly diagnosed T2DM on microvascular complications but failed to demonstrate a significantly reduced the risk on macrovascular complications or CVD death compared with conventional therapy at the end of the trial [8]. Similar results were observed in people with T2DM and longer duration of diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial which suggesting that glucose control did not have a beneficial impact on CVD and that intensive glucose lowering may be associated with harm [9].

The paradigm shift in 2015

The entire treatment landscape in T2DM however changed in 2015 when the first of the modern CV outcomes trials (CVOTs) to show superiority of a glucose-lowering therapy over placebo was presented in September 2015. The Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG) study reported not only CV safety but also a 14% reduction in the primary composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke compared with placebo (the three-point major adverse CV event (MACE) endpoint). In addition, there was a 38% reduction in risk of CV death, a 35% reduction in risk of hospitalization for HF (HHF) and a 32% reduction in the risk of death from any cause [10]. These findings were supported subsequently by data from CVOTs assessing the other licenced SGLT2is, canagliflozin, dapagliflozin and ertugliflozin (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events — Thrombolysis in Myocardial Infarction (DECLARE-TIMI 58) respectively) [11-13].

Table 1 summarises the recent trials with glucose lowering agents on CVD outcomes including HHF.

Importance of HF

HF is a major public health issue affecting up to 63 million people worldwide [14], with 1 in 5 people expected to develop HF during their lifetime [15]. T2DM

Table 1

Trials with SGLT2 inhibitors demonstrating major adverse cardiovascular events or hospitalization for HF benefit

Trial ^a	SGLT2 Inhibitor	CV risk status of trial population	MACE HR (95% CI)	HHF HR (95% CI)
EMPA-REG [10]	Empagliflozin	≥99% with CVD	0.86 (0.74-0.99)	0.65 (0.50-0.85)
CANVAS Program	Canagliflozin	66% with CVD	0.86 (0.75-0.97)	0.67 (0.52-0.87)
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin	41% with CVD	0.93 (0.84-1.03)	0.73 (0.61-0.88)
VERTIS CV	Ertugliflozin	100% with ACVD	0.97 (0.85-1.11) ^b	0.70 (0.54-0.90)

Note: ^a — benefit in MACE or HHF as defined by a HR for which the upper CI did not pass 1.00, ^b — 95.6% CI.

Abbreviations: ACVD — atherosclerotic cardiovascular disease, CANVAS — Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, CI — confidence interval, CKD — chronic kidney disease, CV — cardiovascular, CVD — cardiovascular disease, DECLARE-TIMI 58 — Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events — Thrombolysis in Myocardial Infarction, EMPA-REG — Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, SGLT2 — sodium glucose cotransporter 2, VERTIS CV — Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular.

Table 2

Findings of dedicated renal or HF outcomes trials involving SGLT2 inhibitors

Trial	Glucose-lowering agent	Key baseline characteristics	Primary endpoint	HR (95% CI)
Dedicated renal outcomes trials				
CREDESCENCE	Canagliflozin	Mean eGFR 56.2 mL/min/1.73 m ²	Composite of: doubling of serum creatinine, ESRD, or CV or renal death	0.70 (0.59-0.82) p=0.00001
Dapa-CKD	Dapagliflozin	Mean eGFR 43.1 mL/min/1.73 m ²	Composite of: sustained 50% decrease in eGFR, ESRD, or CV or renal death	0.61 (0.51-0.72) p<0.001
Dedicated HF outcomes trials^a				
Dapa-HF	Dapagliflozin	Mean LVEF 31.1%	Composite of: worsening HF or CV death	0.74 (0.65-0.85) p<0.001
EMPEROR reduced	Empagliflozin	Mean LVEF 27.4%	Composite of: hospitalization for heart HF or CV death	0.75 (0.65-0.86) p<0.001

Note: ^a — trial populations included patients who did not have type 2 diabetes.

Abbreviations: CI — confidence interval, CREDESCENCE — Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants with Diabetic Nephropathy, CV — Cardiovascular, Dapa-CKD — A study to evaluate the effect of dapagliflozin on renal outcomes and Cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease, DAPA-HF — Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure, eGFR — estimated glomerular filtration rate, EMPEROR — Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction, ESRD — end-stage renal disease, HR — hazard ratio, LVEF — left ventricular ejection fraction.

is a major risk factor for the development of HF and also a significant adverse prognostic factor in those with established HF [10, 11]. People with T2DM have a 2-4 times increased risk of developing HF, higher rates of HHF and mortality compared to people with T2DM. Chronic HF is the leading cause of hospitalisation in patients over 65 years old [16], with those hospitalised having a 10%, 30-day and 50%, 1-year mortality. There is also significant economic cost of HF with an estimated global cost being more than \$100 billion per year with cost of HHF the major contributing factor. In the Great Britain the average cost for per HHF event is nearly £4000 (~\$5400) [17].

People with T2DM can develop two distinct phenotypes of HF according to their ejection fraction. Many develop HF with a reduced ejection fraction (EF) <40% (HFrEF), which is often characterised by a loss and stretch of cardiac myocytes, left ventricular enlargement and increased serum natriuretic peptides. Treatment of HFrEF encompasses symptomatic control with diuretic treatment accompanied by key treatments that have demonstrated CVD benefits and reduction

in HHF (inhibitors of the renin-angiotensin system (including ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, angiotensin receptor neprilysin inhibitors), beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) [16].

Many people develop HF with preserved ejection fraction (EF >50%; HFpEF) which is characterised by systemic and adipose tissue inflammation, microvascular dysfunction and myocardial fibrosis. In contrast to HFrEF patients with HFpEF do not have significantly increased LV size or concentrations of serum natriuretic peptides and show little/no response to neurohormonal antagonists [15, 18]. Observational studies highlight a shifting pattern of the epidemic with the prevalence of HFpEF increasing relative to HFrEF [19], and over time this HFpEF likely to constitute ~65% of the total HF burden. This increase is related to the growing prevalence of comorbidities such as T2DM, obesity, hypertension [16].

SGLT2 inhibitors and HF

Two recent HF outcomes trials: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF); Empagliflozin Outcome Trial in Patients

Table 3

Summary of adverse effects of SGLT2 Inhibitors and their management

Summary of adverse effects:	Adverse Effect	Frequency	Management
(See summary of product characteristics (SmPC) for full list)	Creatinine renal clearance decreased (or serum creatinine increased) during initial treatment	Common (or uncommon)	Increases in creatinine are generally transient during continuous treatment or reversible after discontinuation of treatment. Suggest monitoring urea & electrolytes/symptoms more closely in high-risk persons.
	Volume depletion	Uncommon	Monitor patient symptoms, assess severity and consider a break in treatment until fluid status is back to normal. Advise on hydration
Very common (10%);	Hypoglycaemia (when used with sulfonylurea or insulin)	Very Common	Adjustment of sulfonylurea or insulin dose is needed. Discuss/refer to patient's diabetes specialist
	Diabetic or euglycaemic ketoacidosis (when used in type 2 diabetes mellitus)	Rare	Withhold treatment and refer urgently to diabetes team
Common (between 1% and <10%);	Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections	Common	More so in patients with a prior history and females. Advice on hygiene and topical treatment if symptoms. Consider interrupting treatment pending investigation. Refer to GP/gynaecologist if already under one
Uncommon (0.1% and <1%);	Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)	Very Rare	Stop therapy and refer urgently to specialist team
Rare (0.01% <0.1%)	Vulvovaginal pruritus/ Pruritus genital	Uncommon	Refer to GP for assessment/treatment if severe. Consider break in treatment to assess if it is related to SGLT2 inhibitor
	Fungal infection	Uncommon	Assess severity and refer to GP for further assessment/for treatment. If not resolved/further infection develops, consider a break in therapy to assess association with SGLT2 inhibitor.
	Urinary tract infection	Common	More common in females and those with a history. Start treatment — usually responds well — rarely leads to a need for discontinuation
	Rash	Common	Try to eliminate other causes in order to be as sure as possible that the reaction is due to SGLT2i. If this is likely and there is concern, consider stopping.
	Angioedema	Rare	Stop treatment.
	Dizziness	Common	Assess severity. Consider if the side effects are tolerable by the patient, or if they could be treated with other medicines and refer to GP/other specialist for further assessment/severity.
	Constipation/Dry mouth	Uncommon	
	Back pain	Common	

with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced, Table 2) [20, 21].

The DAPA-HF trial in 4744 patients with New York Heart Association Class 2, 3 or 4 HF and an ejection fraction 40% or less demonstrated a beneficial effect for dapagliflozin compared with placebo (26% relative risk reduction) on the primary outcome of a composite of worsening of HF (hospitalization or an urgent visit resulting in intravenous therapy for HF) or cardiovascular death (hazard ratio (HR) 0.74, 95% confidence interval (CI) 0.65-0.85). Dapagliflozin also had beneficial effects for hospitalization for HF (HR 0.70, 95% CI, 0.59-0.83) and deaths from cardiovascular causes (HR 0.82, 95% CI 0.69-0.98). Importantly the beneficial effects on primary outcomes were similar in those with and without T2DM at baseline which was first clear demonstration that SGLT2 inhibitors would have a beneficial impact in people without T2DM [20].

In the recently published EMPEROR-Reduced trial in 3730 patients with New York classification 2, 3 or 4 HF and ejection fraction less than 40% were randomized to receive 10 mg empagliflozin or placebo [21]. In this

trial a 25% reduction in the primary composite outcome of cardiovascular death or hospitalization for HF in the empagliflozin group compared with the placebo group (HR 0.75, 95% CI 0.65-0.86) was observed [21]. Similar to the DAPA-HF findings the beneficial effect of empagliflozin on the primary outcome were consistent regardless of presence or absence of T2DM [21].

Both trials have more similarities than differences and conclusively demonstrated benefits in HFrEF that were similar in patients with and without T2DM. Importantly these positive effects were observed on top of standard of care goal-directed medical therapy including RAS inhibition (sacubitril/valsartan, or ACE-I or angiotensin receptor blockers) beta blockers and mineralocorticoid antagonists. This confirms that the mechanism of effect of SGLT2 inhibitors are distinct from these other established treatment for HF and are in indeed complementary [22, 23].

A meta-analysis of these two trials comprising 8474 participants demonstrated that SGLT2 inhibitors were associated with a 30% reduction in all-cause death (HR 0.87, 95% CI 0.77-0.98), 14% reduction in cardiovascular death (HR 0.86, 95% CI 0.76-0.98) and a 25% reduction

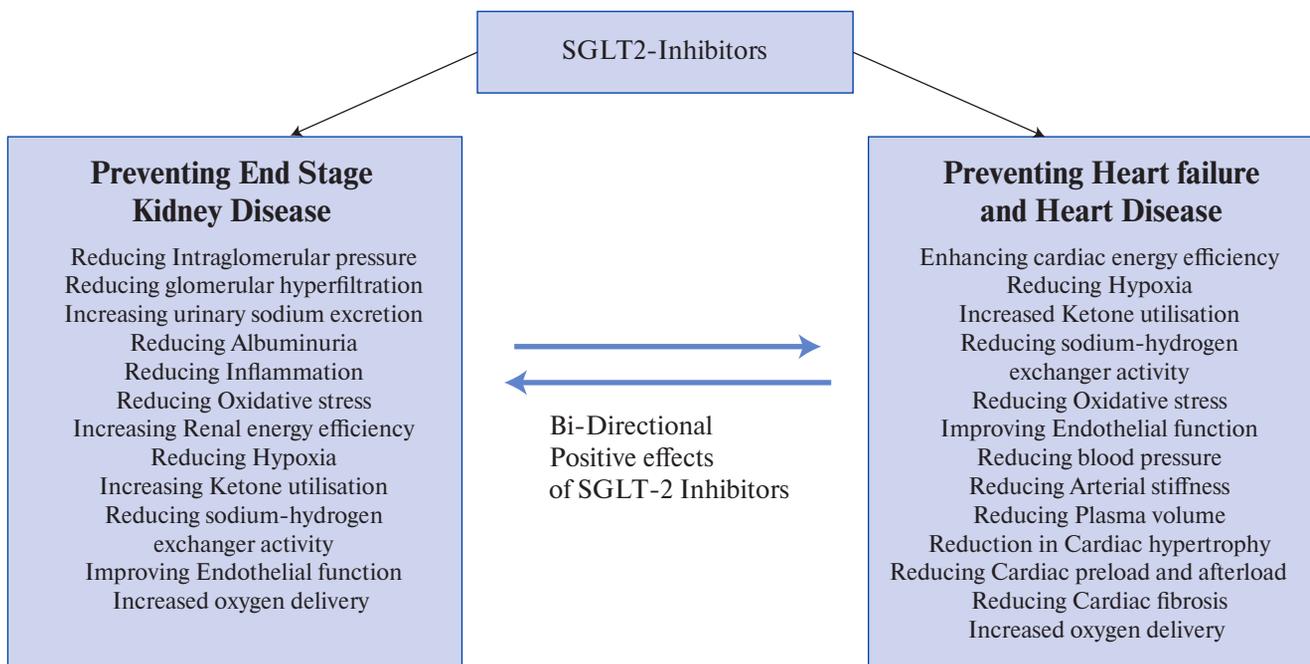


Figure 1. Potential multiple mechanisms by which SGLT2 Inhibitors confer Kidney and Heart protection.

in the composite of recurrent hospitalization for HF or cardiovascular death (HR 0.75, 95% CI 0.68-0.84), and the risk of a composite renal end point was reduced by 38% (HR 0.62, 95% CI 0.43-0.90) [22]. These significant treatment effects were consistent for subgroups of patients based on age, sex, T2DM status and baseline estimated glomerular filtration rate [22].

Potential mechanisms of cardiovascular benefit of SGLT2

The mechanism by which SGLT2 inhibitors reduce CV death and HF remains unknown, although many theories have been proposed [5]. What is very apparent is fast speed of onset of the cardio-renal benefits of SGLT2 inhibitors and that the proposed mechanisms are not directly related to glucose lowering effects of these medications. Moreover similar benefits for HHF have been observed in those with or without T2DM. Proposed cardiac mechanisms include cardiac remodelling, improved contractility and a shift in myocardial and renal substrate utilisation from fat and glucose oxidation toward an energy-efficient ‘super fuel’ like ketone bodies, which improve myocardial/renal work efficiency and function, inhibition of sodium-hydrogen exchange, increases in erythropoietin levels, and reduction in myocardial ischemia or reperfusion injury [5, 24]. Figure 1 details the proposed mechanisms by which SGLT2 inhibitors offer cardio-renal protection. What is very clear from the growing literature is that SGLT2 inhibitors are novel neurohormonal antagonists that have remarkable molecular, cellular and clinical mechanism of benefit on the cardiovascular system [24].

Effects of SGLT2 inhibitors on chronic kidney disease (CKD)

As well as HF, T2DM is frequently complicated by CKD (~40% of people with T2DM). T2DM is the leading cause of end-stage kidney disease (ESKD) globally. T2DM, CKD and HF are interconnected and co-exist with nearly 50% of people with HF have moderate-severe CKD. This co-existence of CKD and HF reflects common pathophysiology such as advancing age, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes [25]. Furthermore, the presence of one of these conditions also adversely affect the prognosis of the other. For example, HHF in CKD is associated with a 2-4-fold increased risk of ESKD and the presence of CKD in HF patient is associated with 1-2-fold increased risk increased mortality and 3-4-fold higher rates of HHF [26].

The renoprotective effects of SGLT2 inhibitors in T2DM have been evaluated in five major CV outcomes trials (CVOTs): EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS program, (canagliflozin), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin), and VERTIS CV (ertugliflozin). In these trials renal endpoints were evaluated as secondary endpoints and all demonstrated SGLT2 inhibitors could prevent the development of CKD and prevent or delay the worsening of CKD in people with T2D at any level of renal risk [27].

Two recent randomised controlled trials with primary renal endpoints have now demonstrated the renal benefits of SGLT2 inhibitors. The Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants with Diabetic Nephropathy (CREDENCE) and the dapagliflozin on

renal outcomes and Cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (Dapa-CKD) [28, 29] (Table 2).

The CREDENCE trial was the first dedicated renal outcomes trial with an SGLT2 inhibitor, in people with CKD and T2D. The relative risk of the primary renal composite endpoint (ESKD, doubling of serum creatinine, or renal or CV death) was 30% lower in the canagliflozin group than in the placebo group [28].

DAPA-CKD investigated renal outcomes in people with CKD, both with and without T2DM and similar significant reductions in the primary renal composite endpoint (eGFR) <50%, ESKD, or renal or CV death were observed for patients treated with dapagliflozin compared with placebo, in those with (HR 0.64; 95% CI 0.52-0.79) and those without T2D (HR 0.50; 95% CI 0.35-0.72) [29].

Multiple mechanisms are likely to explain the observed benefits for renal protection with SGLT2 inhibitors [30, 31]. Figure 1 details the proposed mechanisms by which SGLT2 inhibitors offer cardio-renal protection.

Adverse effects of SGLT2 Inhibitors and how to minimise their impact

The most common adverse effect and how to prevent and manage them if they do occur are listed in Table 3. Genital mycotic infections are common and can be managed with patient education and topical anti-fungal treatment often [4, 32]. In severe infections not responding to topical treatment temporary suspension of SGLT2 inhibitor maybe required to enable more effective treatment (e.g. oral anti-fungal medication) for the mycotic infection. Although there also be a slightly increased risk of urinary tract infections this however has not been consistently observed in randomised controlled trials. There have been concerns about Fournier's gangrene, a necrotizing fasciitis of the scrotum from safety reporting databases but this adverse event has not been observed in large trials to date. There are no current serious or clinically relevant pharmacokinetic interactions between SGLT2i and other medicinal products. Documented interactions are related to the potential effects of synergistic hypotension or hypoglycaemia. Therefore, patients taking drugs with blood pressure or glucose lowering effects concurrently, should have their blood pressure and blood glucose monitored. SGLT2 in-

hibitors alone are very unlikely to cause hypoglycaemia. Hypoglycaemia is mostly caused by insulin or sulfonylureas (e.g. gliclazide, glimepiride). In many patients, SGLT2 inhibitors can be started safely without adjustment to other diabetes therapeutics such as metformin. Hypoglycaemia is also unlikely when eGFR <45 mL/min/1.73 m² as the drug's glucose lowering effect is reduced. Some patients are at higher risk of hypoglycaemia, for example if they have a history of previous frequent hypoglycaemic events or if their glycaemic control (estimated by HbA_{1c}) at baseline is very good and they are already on agents that can cause hypoglycaemia (such as insulin, sulfonylureas). In such high-risk patients, liaison with the diabetes specialist team prior to initiation of SGLT2 is recommended as these patients may need cessation or dose adjustment of their other diabetic medications to enable starting SGLT2 inhibitors.

Diabetic ketoacidosis is a known but rare risk with SGLT2 inhibitors and can occur at normal glucose levels [4]. Suspect diabetic ketoacidosis in patients with non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level.

Conclusions

In the last 5 years there has been a paradigm shift in the care of patients with T2DM. The growing evidence for treatments such as SGLT2 inhibitors that offer cardio-renal protection has resulted in this major change. International and national guidelines in cardiology, renal medicine and diabetes have adapted to this evidence and now recommend early use of SGLT2 Inhibitors for the prevention of HF, kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease. Put together, this change in approach has major implications not only for primary care, where the majority of these patients with T2DM, HF and CKD are often managed, but also for specialist care physicians, including cardiologists, diabetologists, and nephrologists. SGLT2 inhibitors are a unique class that have multiple uses across different medical specialities and will be an essential medication for future management of people with or without established cardiovascular disease, with or without T2DM, patients with renal disease and those with HF.

References

1. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079-86. doi:10.1007/s00125-018-4654-7.
2. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-97. doi:10.1007/s00125-018-4656-5.
3. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):581-90. doi:10.1111/dom.12459.
4. Brown E, Wilding JP, Alam U, et al. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. *Ann Med*. 2020:1-32. doi:10.1080/07853890.2020.1841281.
5. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
6. Karalliedde J, Gnuoli L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(2):206-13. doi:10.1093/ndt/gfu405.

7. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):21. doi:10.1007/s11886-019-1107-y.
8. Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ.* 2011;20(10):647-54. doi:10.1016/j.hlc.2010.07.013.
9. Karalliedde J, Gnudi L. ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(6):1796-8. doi:10.1093/ndt/gfn200.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
13. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
14. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-59. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
15. Lam CSP, Chandramouli C, Ahojja V, Verma S. SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
16. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet.* 2015;385(9970):812-24. doi:10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
17. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):361-71. doi:10.1016/s1388-9842(01)00198-2.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
19. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-85. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
21. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
22. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
23. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-128. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
24. Packer M. Molecular, Cellular, and Clinical Evidence That Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Act as Neurohormonal Antagonists When Used for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e016270. doi:10.1161/JAHA.120.016270.
25. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.022.
26. Scheffold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610-23. doi:10.1038/nrneph.2016.113.
27. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):845-54. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
28. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
29. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
30. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
31. Gnudi L, Karalliedde J. Beat it early: putative renoprotective haemodynamic effects of oral hypoglycaemic agents. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(7):1036-43. doi:10.1093/ndt/gfv093.
32. Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Metab.* 2014;40(6 Suppl 1):S28-34. doi:10.1016/S1262-3636(14)72693-X.

Диуретики при артериальной гипертензии в свете новых клинических рекомендаций и метаанализов

Недогода С. В.

Проведен обзор эффективности и безопасности применения диуретиков при артериальной гипертензии с позиции современных клинических рекомендаций, а также рассмотрены обновленные данные метаанализов эффективности и метаболических эффектов диуретической терапии различными представителями класса. Показано, что в настоящее время представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного диуретика при лечении артериальной гипертензии с учетом влияния на конечные точки и метаболических эффектов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, индапамид, хлорталидон, гидрохлортиазид.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 01.02.2021

Рецензия получена 06.02.2021

Принята к публикации 27.02.2021



Для цитирования: Недогода С. В. Диуретики при артериальной гипертензии в свете новых клинических рекомендаций и метаанализов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4327. doi:10.15829/1560-4071-2021-4327

Diuretics for hypertension from the perspective of novel clinical guidelines and meta-analyses

Nedogoda S. V.

A review of the efficacy and safety of diuretics in hypertension was carried out from the standpoint of current clinical guidelines. Also, updated data from meta-analyses of the efficacy and metabolic effects of diuretic therapy were reviewed. Currently, a more differentiated approach to the appointment of a specific diuretic as part of antihypertensive therapy, taking into account the effect on endpoints and metabolic effects, seems relevant.

Keywords: hypertension, diuretics, indapamide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide.

Relationships and Activities: none.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Corresponding author: nedogodasv@mail.ru

Received: 01.02.2021 **Revision Received:** 06.02.2021 **Accepted:** 27.02.2021

For citation: Nedogoda S. V. Diuretics for hypertension from the perspective of novel clinical guidelines and meta-analyses. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4327. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4327

Прежде всего, необходимо ответить на главный вопрос: почему сегодня, в 2021г, приходится вновь обсуждать тему применения диуретиков при артериальной гипертензии (АГ). Казалось бы, после принятия и опубликования в 2020г клинических рекомендаций Минздрава России “Артериальная гипертензия у взрослых”, разработанных Российским кардиологическим обществом [1], спорных моментов в отношении этого класса антигипертензивных препаратов не осталось. Однако как сами эти рекомендации [1], так и позднее выпущенные международные рекомендации [2] акцентировали ряд вопросов, до этого находившихся в тени. К этому приходится добавить не всегда корректную трактовку результатов метаанализов [3] по влиянию диуретиков

на сердечно-сосудистый риск и смертность. Кроме этого, в уже упомянутых клинических рекомендациях Минздрава России [1] определение уровня мочевой кислоты стало обязательным лабораторным исследованием у всех пациентов с АГ, что повысит количество лиц с бессимптомной гиперурикемией и, следовательно, необходимо определиться с тактикой применения диуретиков в этой клинической ситуации. Поэтому имеет смысл остановиться на наиболее важных обсуждаемых проблемах.

Позиции диуретиков в рекомендациях

Рекомендации 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [2] отдают предпочтение использованию фиксированных

комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с антагонистами кальция, оставляя для назначения диуретиков в комбинации пациентам очень пожилого возраста (старше 80 лет), или перенесших инсульт, или имеющих сердечную недостаточность (СН) или непереносимость антагонистов кальция. При этом рекомендации прямо указывают на то, что “использование тиазидных диуретиков возможно только тогда, когда невозможно назначение тиазидоподобных диуретиков”. Это положение проистекает из концепции “идеальной лекарственной терапии”, озвученной в этих рекомендациях. Согласно ей должны быть выполнены следующие требования:

— лечение должно иметь доказательную базу по профилактике заболеваемости и смертности;

— однократный прием лекарств должен обеспечивать 24-часовой контроль артериального давления (АД);

— лечение должно быть доступным и экономически приемлемым по сравнению с другими вариантами терапии;

— лечение должно хорошо переноситься;

— лечение должно иметь доказанные преимущества в популяции, в которой оно применяется.

При лечении резистентной АГ необходима терапия, основанная на диуретике (максимально переносимые дозы и оптимальный выбор диуретика). Целесообразно использовать тиазидоподобные диуретики вместо тиазидных диуретиков.

В рекомендациях NICE (Великобритания) [4] СН и непереносимость антагонистов кальция расцениваются как клинические ситуации, при кото-

Таблица 1

Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на конечные точки при лечении АГ по данным клинических исследований

РКИ	Сравнение	СС события RR (95% ДИ)	ИБС RR (95% ДИ)	ОНМК RR (95% ДИ)	ХСН RR (95% ДИ)	СС смертность RR (95% ДИ)	Общая смертность RR (95% ДИ)
Olde Engberink, et al., 2015 [13]							
Тиазидоподобные ^b	Плацебо	0,67 [0,60-0,75] ^a	–	0,68 [0,57-0,80] ^a	0,47 [0,36-0,61] ^a	–	0,84 [0,74-0,96] ^a
Тиазидные ^b	Плацебо	0,67 [0,56-0,81] ^a	–	0,52 [0,38-0,69] ^a	0,36 [0,16-0,84] ^a	–	0,86 [0,75-1,00]
Тиазидоподобные ^b	Плацебо	0,88 [0,79-0,98] ^a	–	–	0,71 [0,57-0,89] ^a	–	–
Тиазидные ^b	Плацебо	1,00 [0,91-1,09]	–	–	0,90 [0,68-1,21]	–	–
Chen et al., 2015 [14] ^c							
Тиазидоподобные ^d	Активная терапия + Плацебо	0,78 [0,68-0,90] ^a	0,98 [0,91-1,05]	0,82 [0,70-0,96] ^a	0,57 [0,41-0,76] ^a	–	–
Тиазидные ^d	Активная терапия + Плацебо	0,92 [0,79-1,07]	0,96 [0,78-1,19]	1,03 [0,67-1,56]	0,71 [0,44-1,15]	–	–
Thomopoulos, et al., 2015 [15]							
Хлорталидон	Активная терапия + Плацебо	–	0,69 [0,49-0,97] ^a	0,63 [0,50-0,80] ^a	0,48 [0,35-0,67] ^a	0,80 [0,61-1,04]	0,89 [0,75-1,06]
Индапамид	Активная терапия + Плацебо	–	1,02 [0,63-1,65]	0,73 [0,61-0,87] ^a	–	0,83 [0,69-1,01]	0,86 [0,75-0,99] ^a
Тиазидные ^e	Активная терапия + Плацебо	–	0,80 [0,56-1,15]	0,59 [0,41-0,85] ^a	0,81 [0,45-1,46]	0,79 [0,65-0,95] ^a	0,92 [0,81-1,05]
United Kingdom National Clinical Guideline Centre [4]							
Бендрофлуметиазид	Плацебо	0,78 [0,65-0,94] ^a	1,00 [0,80-1,25]	0,44 [0,30-0,63] ^a	–	–	1,00 [0,81-1,24]
Хлорталидон	Плацебо	4,31 [0,27-68,84]	2,0 [0,86-4,67]	0,63 [0,49-0,80] ^a	–	–	0,87 [0,73-1,04]
Индапамид	Плацебо	0,77 [0,64-0,93] ^a	0,53 [0,36-0,77] ^a	0,72 [0,61-0,87] ^a	–	–	0,85 [0,74-0,99] ^a
Psaty B, et al. 2004 [16]							
Тиазидные	Плацебо	0,76 [0,66-0,87]	0,72 [0,54-0,95]	0,71 [0,60-0,85]	–	0,79 [0,65-0,94]	0,91 [0,79-1,03]
Хлорталидон	Плацебо	0,70 [0,61-0,80]	0,74 [0,58-0,95]	0,64 [0,51-0,80]	0,53 [0,39-0,73]	0,80 [0,61-1,04]	0,89 [0,75-1,06]
Michael P. Dorsch, et al., 2011 [17]							
Тиазидные	Активная терапия	–	0,71 [0,57-0,88]	0,73 [0,32-1,67]	0,25 [0,06-1,04]	0,38 [0,17-0,84]	–
Хлорталидон	Активная терапия	–	0,52 [0,40-0,67]	0,55 [0,21-1,43]	0,28 [0,03-2,87]	0,33 [0,13-0,82]	–

Примечание: ^a — достоверно при сравнении; ^b — тиазидоподобные диуретики — хлорталидон и индапамид; тиазидные диуретики хлортиазид, гидрохлортиазид, трихлорметиазид, бендрофлуметиазид, бендрофлуазид; ^c — без стандартизации по АД; ^d — тиазидоподобные диуретики — хлорталидон, индапамид, металазон; тиазидные диуретики хлортиазид, гидрохлортиазид, трихлорметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, политиазид; ^e — RR — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СС — сердечно-сосудистый, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

рых в комбинации предпочтительно назначение диуретиков. При этом рекомендуется начинать диуретическую терапию с назначения тиазидоподобных диуретиков, равно как и при ее коррекции отдавать предпочтение также тиазидоподобным диуретикам. У лиц, которым ранее назначен бендрофлуметиазид или гидрохлортиазид и достигнут хороший контроль АД, рекомендовано продолжать терапию этими препаратами.

В канадских рекомендациях [5] в качестве начальной терапии наравне с другими четырьмя основными классами антигипертензивных препаратов и фиксированной комбинации могут быть назначены диуретики, но предпочтение должно быть отдано длительно действующим тиазидоподобным диуретикам индапамиду и хлорталидону по сравнению с короткодействующим гидрохлортиазидом.

Таким образом, анализ последних рекомендаций по лечению АГ однозначно констатирует преимущества тиазидоподобных диуретиков (индапамид и хлорталидон) над классическими тиазидами (в частности, над гидрохлортиазидом).

Метаанализы применения диуретиков при АГ

Данные различных исследований, использованные в метаанализах (за основу взята публикация Burnier M, et al. (2019) [3] по применению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при АГ), представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, тиазидоподобные диуретики вообще и хлорталидон, в частности, имеют некоторые преимущества по влиянию на конечные точки (в т.ч. инсульт, СН, сердечно-сосудистую смертность). Во многом эти данные предопределили предпочтительное использование тиазидоподобных диуретиков в соответствии с последними клиническими рекомендациями [1, 2, 4, 5].

Однако отдельного обсуждения требуют две конечные точки по хлорталидону, приведенные в анализе United Kingdom National Clinical Guideline Centre [4]: повышение риска сердечно-сосудистых событий (относительный риск (RR) 4,31; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,27-68,84) и ишемической болезни сердца (ИБС) (RR 2,0; 95% ДИ 0,86-4,67). Прежде всего, необходимо отметить, что при этом не наблюдалось повышения риска общей смертности (RR 0,87; 95% ДИ 0,73-1,04), и сами указанные негативные изменения не были статистически достоверными. Здесь следует обратить внимание на выраженные отличия ДИ повышения риска сердечно-сосудистых событий и ИБС в сравнении с другими его значениями как для хлорталидона, так и других диуретиков. С позиций математической статистики “доверительный интервал — это интервал, в пределах которого с заданной вероятностью лежат выборочные оценки статистических характе-

ристик генеральной совокупности”. Значительный ДИ указывает на неточное отражение средней по совокупности. Причиной этого может быть недостаточный объем выборки, ее неоднородность, наличие в ней аномалий и т.д., то есть чем шире ДИ, тем менее надежна выборочная оценка.

Еще одной интересной, но важной деталью, повлиявшей на столь необычные результаты, стало использование в анализе результатов исследования VA-NHLBI FEASIBILITY TRIAL [6]. В соответствии с его дизайном пациентам с диастолическим АД 85-105 мм рт.ст. по ступенчатой схеме лечения АГ, принятой в то время (1978г), назначался хлорталидон 50 мг, затем хлорталидон 100 мг и, наконец, хлорталидон 100 мг плюс резерпин 0,25 мг.

Очень важно, что сами авторы метаанализа, Burnier M, et al. (2019) [3] констатируют, что “данные исследований с хлорталидоном, но не с индапамидом, показали статистически значимую разницу в снижении развития ИБС (RR 0,69; 95% ДИ 0,49-0,97). Индапамид статистически значимо снижал общую смертность (RR 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99). Оба препарата влияли на частоту развития инсульта и комбинированную точку (инсульт и ИБС)”.

В общем, в долгосрочной перспективе соотношение риск/польза для тиазидов менее благоприятно, чем для тиазидоподобных диуретиков. Подавляющее большинство данных, описывающих гидрохлортиазид и его потенциальные метаболические эффекты, уводит нас от понимания роли диуретиков в качестве терапевтической опции. Когда тиазидоподобные диуретики назначаются в виде монотерапии пациентам, для которых важен объем циркулирующей крови, соотношение риск/польза сдвигается в сторону терапии диуретиками. У таких пациентов преимущества волеического контроля, снижения АД и долгосрочного улучшения прогноза в отношении заболеваемости и смертности превышают риск возникновения побочных эффектов. Глядя в будущее, т.к. большинство руководств рекомендуют комбинированную терапию, сравнение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков следует делать в контексте комбинаций с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы. Необходимо больше исследований и фиксированных комбинаций с тиазидоподобными диуретиками.

Метаболическая безопасность диуретиков

Вопрос о метаболической безопасности диуретиков при лечении АГ вновь был актуализирован после публикации результатов когортного наблюдательного исследования Large-Scale Evidence Generation and Evaluation in a Network of Databases (LEGEND) [7], которое продемонстрировало, что прием хлорталидона сопровождался повышением риска развития гипонатриемии (RR 2,72; 95% ДИ 2,38-3,12), гипонатри-

емии (RR 1,31; 95% ДИ 1,16-1,47), острой почечной недостаточности (RR 1,37; 95% ДИ 1,15-1,63), хронической болезни почек (RR 1,24; 95% ДИ 1,09-1,42) и сахарного диабета 2 типа (RR 1,21; 95% ДИ 1,12-1,30), но при этом снижался риск возникновения ожирения (RR 0,73; 95% ДИ 0,61-0,86). Различий по влиянию на конечные точки (инфаркт, инсульт, СН) выявлено не было. Интересно, что при обсуждении полученных результатов авторы сами указывают, что они существенно отличаются от полученных ранее [8-10]. Необходимо отметить, что метаболические эффекты диуретиков имеют дозозависимый характер. Наиболее детально это было проанализировано в систематизированном Кохрановском обзоре [11]. Основываясь на его данных, мы рассчитали изменение показателей метаболизма на каждый 1 мм рт.ст. снижения систолического АД при приеме 12,5 мг гидрохлортиазида и хлорталидона, 2,5 мг индапамида и получили снижение уровня калия на 0,033 ммоль/л для гидрохлортиазида, хлорталидона и индапамида; повышение уровня глюкозы на 0,028 ммоль/л на хлорталидоне, 0,015 ммоль/л на гидрохлортиазиде и 0,013 ммоль/л на индапамиде; повышение уровня мочевой кислоты на 5,35 мкмоль/л на хлорталидоне,

4,76 мкмоль/л на гидрохлортиазиде и 4,21 мкмоль/л на индапамиде. Очевидно, что различия минимальны. Если принять 4,0 ммоль/л в качестве уровня калия, ниже которого снижение не желательно, то при исходном уровне калия не ниже 4,4 ммоль/л назначение любого из диуретиков представляется метаболически безопасным. В соответствии с последними европейскими рекомендациями [12] целевой уровень мочевой кислоты при лечении бессимптомной гиперурикемии должен быть <357 ммоль/л. Используя тот же подход, что и при оценке безопасного уровня калия при назначении диуретиков, таким уровнем для мочевой кислоты является уровень <290 мкмоль/л.

Анализ имеющихся данных позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного диуретика при лечении АГ с учетом их метаболических эффектов и влияния на конечные точки.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. KR62. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. 2020. Assessed 21.01.2021. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/62>. (In Russ.) КР 62. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020г. Ссылка активна 21.01.2021г. Доступно по адресу: <http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/62>.
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000002453.
3. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37(8):1574-86. doi:10.1097/HJH.0000000000002088.
4. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract*. 2020;70(691):90-1. doi:10.3399/bjgp20X708053. Erratum in: *Br J Gen Pract*. 2020;70(692):111.
5. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086.
6. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;304:267-92. doi:10.1111/j.1749-6632.1978.tb25604.x.
7. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):542-51. doi:10.1001/jamainternmed.2019.7454.
8. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(3):352-8. doi:10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
9. Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med*. 2012;125(12):1229.e1-1229.e10. doi:10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
10. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens*. 2010;23(4):440-6. doi:10.1038/ajh.2010.1.
11. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD003824. doi:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
12. Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(2):93-100. doi:10.1016/j.dsx.2020.01.007.
13. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
14. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1453-63. doi:10.1093/ajh/hpv050.
15. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
16. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA*. 2004;292(1):43-4. doi:10.1001/jama.292.1.43-c.
17. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011;57(4):689-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505.

Перспективные направления фармакотерапии ожирения

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}

Увеличивающаяся распространенность ожирения, сопровождающаяся ростом частоты метаболических нарушений и артериальной гипертензии, ассоциированных состояний и заболеваний, диктует необходимость оптимизации профилактических и терапевтических стратегий системы здравоохранения, в т.ч. фармакологических подходов к коррекции ожирения и обусловленного им риска. Эволюционное развитие данного направления привело как к исчезновению лекарственных препаратов, увеличивающих риски сердечно-сосудистых осложнений, онкологических заболеваний, психических нарушений или имеющих иные выраженные неблагоприятные явления, так и к появлению уникальных средств, не только приводящих к снижению индекса массы тела, но и позволяющих оказывать многофакторное влияние на различные составляющие адипозопатии или висцерального ожирения, среди которых в настоящее время с показанием «для лечения ожирения» зарегистрирован лираглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. Продолжается изучение в этом отношении и других представителей данного класса, а также препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, на различных стадиях разработки и фазах клинических исследований находятся многие другие перспективные фармакологические агенты, апробируются варианты комбинированной лекарственной терапии, обзору которых и посвящена данная статья.

Ключевые слова: ожирение, кардиоренометаболический риск, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, глифлозины.

Отношения и деятельность: нет.

Promising areas of pharmacotherapy for obesity

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Chumakova G. A.^{2,3}

The increasing prevalence of obesity, accompanied by an increase in the frequency of metabolic disorders, hypertension, associated conditions and diseases, dictates the need to optimize preventive and therapeutic strategies of the health care system, including pharmacological approaches to correcting obesity and the related risk. The evolution of this area led both to the disappearance of drugs that increase the risks of cardiovascular events, cancer, mental disorders or having other pronounced adverse effects, and to the emergence of unique drugs that not only lead to a decrease in body mass index, but also allow multifactorial effect on various components of adiposopathy or visceral obesity, among which glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide is currently registered with the indication for obesity. In this regard, the study continues in this regard and other representatives of this class, as well as drugs from sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors group. Many other promising pharmacological agents are currently being studied, a review of which is presented in this article.

Keywords: obesity, cardiorenometabolic risk, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, gliflozins.

В настоящее время в большинстве популяций развитых и развивающихся стран мира увеличивается доля лиц с ожирением [1], а доказанная многочисленными экспериментальными, клиническими

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент центра постдипломной подготовки медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dmark1982@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ИМТ — индекс массы тела, КРМП — кардиоренометаболический риск, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 10.01.2021

Рецензия получена 06.02.2021

Принята к публикации 12.02.2021



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А. Перспективные направления фармакотерапии ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4279. doi:10.15829/1560-4071-2021-4279

Relationships and Activities: none.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Altai State Medical University, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Corresponding author:
dmark1982@mail.ru

Received: 10.01.2021 **Revision Received:** 06.02.2021 **Accepted:** 12.02.2021

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A. Promising areas of pharmacotherapy for obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4279. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4279

и эпидемиологическими исследованиями его роль как фактора развития и прогрессирования целого спектра хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь, кардиореноваскулярной патоло-

гии и сахарного диабета (СД) 2 типа [2], ограничивает эффективность профилактических мероприятий и несомненно требует интенсификации мер, направленных на снижение распространенности ожирения как на государственном уровне, так и на уровне национальной системы здравоохранения [3].

За достигнутыми успехами в понимании основных аспектов патофизиологических механизмов формирования высокого кардиоренометаболического риска (КРМР) у пациентов с избыточным весом и ожирением сегодня должны последовать изменения парадигмы управления данной ассоциацией, касающиеся разработки и внедрения новых стратегий и методов ее коррекции [4-8]. Последние должны оказывать первоочередное воздействие на процессы ремоделирования и воспаления, изменение транскриптома, протеома и секретома адипоцитов для восстановления физиологической функциональной активности жировой ткани и адекватного ей профиля секреции адипоцитокинов [9].

Анализ феноменов гетерогенности ожирения в отношении ассоциированных состояний и заболеваний, продемонстрировавший ключевое значение в их этиопатогенезе дисфункциональной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в абдоминальном и эктопических висцеральных жировых депо [4-6], дал основания для выделения пациентов с висцеральным ожирением (ВО) или синдромом ВО как группы лиц с более высоким КРМР, требующих более раннего назначения максимально эффективных профилактических и терапевтических мероприятий [8, 9].

В национальных рекомендациях по ведению пациентов с ожирением базовыми методами терапевтической коррекции остаются мероприятия, направленные на увеличение физической активности и кардиореспираторного фитнеса, а также на изменение качественного состава и калорийности суточного рациона питания [9, 10]. Однако эффективность данных подходов зачастую остается невысокой вследствие низкой долгосрочной приверженности пациентов, а также влияния контррегуляторных механизмов, направленных на увеличение потребления и снижение расходования калорий, что определяет необходимость назначения различных лекарственных препаратов, особенно, при наличии ассоциированных метаболических нарушений, артериальной гипертензии (АГ) и других осложнений в рамках синдрома ВО [9-11].

Вместе с тем, позиции регуляторных органов фарминдустрии большинства стран мира в отношении фармакологических агентов для лечения ожирения, диктующие по меньшей мере наличие нейтрального влияния на КРМР в сравнении с плацебо как *non-inferiority* и отсутствие серьезных побочных явлений, привели к значительному снижению числа разрешенных к применению лекарственных препаратов с показанием “для лечения ожирения”, в пер-

вую очередь среди препаратов с “центральным” механизмом действия [12, 13]. А в отношении сибутрамина в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, несмотря на его положительное влияние на различные метаболические параметры и маркеры нейрогуморальной активности жировой ткани [14], в национальных рекомендациях введены ограничения для его применения у лиц с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [11].

Потому представляется логичным и обоснованным расширение перечня фармакологических средств для лечения ожирения препаратами из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 типа, изначально создававшимися для коррекции дизгликемических состояний у пациентов с СД 2 типа, а впоследствии продемонстрировавшими способность не только снижения веса тела, но и влияния на количественные и качественные характеристики абдоминальной и эктопической ВЖТ, воздействия на дисадипокинемию и различные составляющие синдрома ВО и, в конечном итоге, управления КРМР [15-17].

Сегодня показание “для лечения ожирения” вне зависимости от наличия СД 2 типа зарегистрировано для одного препарата из этой группы, лираглутида [10, 11], на основании результатов исследования the SCALE Obesity and Prediabetes (the Satiety and Clinical Adiposity: Liraglutide Evidence Obesity and Prediabetes) ($n=3731$, пациенты без СД 2 типа с исходным индексом массы тела (ИМТ) $\geq 27-30$ кг/м², длительность наблюдения 56 нед.), продемонстрировавшего снижение веса на фоне терапии препаратом в дозе 3 мг/сут. в среднем на $8,0 \pm 6,7\%$ или $8,4 \pm 7,3$ кг [18].

В то же время огромный потенциал имеют и другие представители данного класса [15]. Более того, можно констатировать увеличение научного и клинического интереса в этом отношении к препаратам из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа или глифлозидам [19], на различных стадиях разработки и фазах клинических исследований находятся многие другие перспективные фармакологические агенты для коррекции ожирения и ассоциированного КРМР [20], апробируются варианты комбинированной лекарственной терапии [21], обзору которых и посвящена данная статья.

Другие агонисты рецепторов ГПП 1 типа

Среди препаратов данной группы, кроме лираглутида, зарегистрированных в настоящее время для лечения пациентов с СД 2 типа, максимальный интерес в рамках стратегий коррекции ожирения и ассоциированного риска представляют ликсенатид, дулаглутид и семаглутид [15, 20].

У пациентов с СД 2 типа ликсенатид в дозе 20 мкг ежедневно в течение 12 нед. наблюдения и дулаглутид в дозе 1,5 мг еженедельно в течение 52 нед. на-

блюдения характеризовались сходным влиянием на вес тела, снижение которого составило в среднем 2 кг и 2,3 кг, соответственно [22, 23].

Эффективность и безопасность семаглутида в различных дозах (0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг и 0,4 мг/сут.) в сравнении с лираглутидом в дозе 3 мг/сут. и плацебо у пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) без СД 2 типа (n=957) изучались в рамках второй фазы двойного слепого рандомизированного клинического исследования длительностью 52 нед. Снижение веса на фоне семаглутида составило 6%, 8,6%, 11,6%, 11,2%, 13,8% в соответствии с назначаемой дозой препарата, на фоне плацебо и лираглутида — 2,3% и 7,8%, соответственно, различия были статистически достоверными (p<0,001), при этом терапия семаглутидом в целом хорошо переносилась, а побочные дозозависимые эффекты были аналогичными для препаратов данного класса [24]. В настоящее время продолжают исследования с семаглутидом в рамках третьей фазы клинических испытаний программы STEP (the Semaglutide Treatment Effect in People with obesity), включившей ~5 тыс. пациентов с ожирением [25].

Учитывая подобные лираглутиду возможности управления риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточным весом и ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа [26, 27], а также появление его пероральной формы, вполне возможно, именно для семаглутида будет зарегистрировано показание “для лечения ожирения”.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа или глифлозины

Как и агонисты рецепторов ГПП 1 типа, глифлозины первоначально предназначались для лечения пациентов с СД 2 типа, зарекомендовав себя как эффективные с точки зрения коррекции гипергликемии препараты, с благоприятным профилем безопасности, низкой частотой развития побочных явлений и уникальными способностями снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и почечных событий [28-30].

Дополнительными эффектами глифлозинов у пациентов с СД 2 типа и ожирением оказались также снижение веса тела, уровней артериального давления и урикемии [31-33]. В частности, динамика веса по сравнению с плацебо на протяжении всего периода наблюдения в различных исследованиях составила в среднем от -1,5 кг до -2 кг и была дозозависимой [31].

В исследованиях у пациентов с ожирением без СД 2 типа эффект влияния на вес тела был сопоставимым. Так, на фоне терапии канаглифлозином в дозах 50, 100 и 300 мг/сут. на протяжении 12 нед. снижение веса в сравнении с плацебо (1,1 кг) составило 1,9 кг, 2,8 кг и 2,4 кг, соответственно [34]. Более выраженная динамика веса тела у данных пациентов продемонстрирована в исследованиях при назначении

глифлозинов в составе комбинированной терапии: -4,13 кг в среднем на фоне комбинации дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут. с экзенатидом в дозе 2 мг/нед. [35] и -7,3 кг в среднем на фоне комбинации канаглифлозина в дозе 300 мг/сут. с фентермином в дозе 15 мг/сут. [36].

Среди механизмов, приводящих к снижению веса на фоне терапии глифлозинами, наибольшее значение имеет увеличение ренальной экскреции глюкозы, сопровождающееся изменением уровней инсулина и глюкагона крови, кетогенезом, липолизом и преимущественной утилизацией жирных кислот для продукции энергии [37].

Вместе с тем, к настоящему времени получены доказательства непосредственного влияния препаратов данной группы на количественные и качественные характеристики ВЖТ, профиль секретируемых адипоцитокинов и уровень воспалительных реакций, процессы дифференцировки и “коричневения” адипоцитов.

В частности, в исследовании с динамической оценкой площади абдоминального висцерального жира методом мультиспиральной компьютерной томографии отмечен достоверный регресс показателя на фоне терапии различными глифлозинами (от $108,4 \pm 44,6$ см² до $94,5 \pm 45,3$ см², p<0,001) [38]. В различных работах было показано уменьшение объема эпикардального жира по данным магнитно-резонансной томографии и снижение эхокардиографически определяемой толщины эпикардальной жировой ткани у пациентов, принимавших данные препараты по сравнению с плацебо [39, 40]. Выявлен факт экспрессии адипоцитами висцерального жира натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, и доказано влияние дапаглифлозина на уровни секреции провоспалительных адипоцитокинов и процессы дифференцировки адипоцитов [41]. В другом клиническом исследовании продемонстрирован эффект канаглифлозина на профиль секретируемых адипоцитокинов, проявившийся в снижении уровней лептина и интерлейкина-6 на 25% и 22%, соответственно, и увеличении уровня адипонектина на 17% [42].

Таким образом, полученные доказательства в отношении целого спектра органопротективных свойств, возможности воздействия на различные характеристики ВЖТ и дисадипокинемию, а также компоненты синдрома ВО, наиболее вероятно, позволят глифлозинам стать эффективной терапевтической опцией при ведении данных пациентов, особенно в случае их назначения в рациональных комбинациях.

Двойные и тройные агонисты “инкретиновой оси”

Основанием для разработки двойных и тройных агонистов “инкретиновой оси” стала гипотеза бо-

лее значимого снижения веса тела и редукции ВЖТ, а также влияния на ее функциональную активность путем воздействия на различные механизмы регуляции поглощения энергии и энерготрат одновременно с более благоприятными фармакокинетическими характеристиками препарата. В частности, активация рецепторов глюкагона позволила бы увеличить расходование энергии преимущественно за счет стимуляции катаболизма липидов и усиления термогенеза [43], а активация рецепторов гастроингибиторного полипептида — высвобождение инсулина в-клетками, снижая постпрандиальные пики гликемии, и вторичную активацию рецепторов глюкагона [44].

В настоящее время изучаются двойные агонисты рецепторов ГПП 1 типа и глюкагона, рецепторы ГПП 1 типа и гастроингибиторного полипептида, тройной агонист рецепторов ГПП 1 типа, глюкагона и гастроингибиторного полипептида [20].

В частности, назначение аналогов оксинтомодулина (MEDI0382 и SAR425899), эндогенного пептида, секретируемого энтероэндокринными клетками и являющегося агонистом рецепторов как ГПП 1 типа, так и глюкагона, в двух клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях второй фазы у пациентов с СД 2 типа приводило к снижению веса в среднем на 3,84 кг (через 6 нед. терапии) и 5,46 кг (через 4 нед. терапии), соответственно [45, 46]. Результаты других клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований второй фазы с двойными агонистами рецепторов ГПП 1 и гастроингибиторного полипептида у пациентов с СД 2 типа (NNC0090-2746 в дозе 1,8 мг и LY3298176 в дозе 15 мг) продемонстрировали возможность снижения веса в среднем на 2,86 кг (через 12 нед. терапии) и на 8,67 кг (через 26 нед. терапии), соответственно [47, 48]. Два тройных агониста “инкретиновой оси” (HM15211, MAR423) находятся на первой стадии клинических исследований, результаты которых еще не опубликованы к настоящему времени [49].

Безусловно, необходимы тщательно спланированные, более масштабные по количеству участников и длительности проведения исследования для оценки безопасности и эффективности мультиагонистов “инкретиновой оси”, прежде чем они будут внедрены в клиническую практику у пациентов с СД 2 типа и ожирением [49].

Другие направления фармакотерапии ожирения

За последние два десятилетия можно констатировать колоссальный рост числа преclinical и клинических исследований с различными фармакологическими агентами с целью оценки возможности снижения веса и управления ассоциированным с ожирением КРМР.

В ряде случаев успех был достигнут только у пациентов с вторичными формами ожирения, в частности, в результате генетически обусловленной недостаточности лептина или на фоне дефектов на уровне проопиомеланокортиновых нейронов гипоталамуса, в то время как назначение аналога лептина метрелептина и агониста рецепторов меланокортина 4 типа сетмеланотида у лиц с первичным ожирением не имело клинического значения [20].

Несмотря на то, что подавление активности нейронов, вырабатывающих нейропептид Y, могло стать одной из терапевтических опций при ведении пациентов с избыточным весом и ожирением, клинические исследования второй фазы с антагонистом нейропептида Y велнеперитом и его комбинацией с орлистатом были досрочно прекращены [20].

На этом фоне более значительных успехов достигли аналоги амилина, нейроэндокринного пептида, секретируемого постпрандиально β-клетками поджелудочной железы и оказывающего влияние на скорость опорожнения желудка, секрецию глюкагона и центр насыщения в головном мозге. В клиническом исследовании второй фазы у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа прамлинтид в течение 16 нед. приводил к снижению веса в среднем на 3,7 кг и окружности талии на 3,6 см по сравнению с плацебо [50]. Комбинация прамлинтида с сибутрамином или фентермином сопровождалась более значимым снижением веса — на 11,1% и 11,3%, соответственно, в течение 24 нед. терапии по сравнению с плацебо (2,2%) [51]. Продолжаются исследования с аналогом амилина второго поколения, давалитидом, в т.ч. в сочетании с агонистами рецепторов кальцитонина [20].

Зарегистрированный в Японии целитистат, представляющий собой, как и орлистат, ингибитор панкреатических липаз, в клиническом исследовании у пациентов с ожирением и СД 2 типа при равной эффективности продемонстрировал лучший по сравнению с орлистатом профиль переносимости, с меньшей частотой побочных диспепсических явлений и отменой препарата [52].

Продолжаются отдельные доклинические исследования с обратными антагонистами рецепторов грелина и антигрелиновыми антителами [53], разрабатываются антагонисты каннабиоидных рецепторов 1 типа с иными, чем у римонабанта, фармакокинетическими свойствами для снижения проникновения через гематоэнцефалический барьер и минимизации побочных психических эффектов [54], активно изучаются аналоги фактора роста фибробластов 21 типа и генная терапия на его основе как в отношении возможности снижения веса, модуляции функциональной активности адипоцитов ВЖТ, коррекции дисадипокинезии и метаболических нарушений, так и влияния на процессы фиброза и воспаления

при ассоциированном с ожирением неалкогольном стеатогепатите [55, 56]. Данный список можно дополнить и двойными/тройными агонистами PPAR-рецепторов, активаторами сиртуина 1 типа, агонистами рецепторов адипонектина, иризином, орексином-А, адипокинами бурой жировой ткани [20, 57], вместе с тем, до решения вопроса о внедрении какого-либо препарата в клиническую практику потребуются многочисленные доказательства эффективности и безопасности их долгосрочного применения.

Алгоритм фармакологической терапии пациентов с ожирением

Назначение лекарственных препаратов при ведении пациентов с синдромом ВО определяется целями как снижения выраженности ВЖТ и нормализации ее функциональных характеристик, так и воздействия на те или иные компоненты синдрома, в частности, АГ, дислипидемию, дизгликемические состояния и другие метаболические нарушения, достижения обратного развития кардиоваскулярного ремоделирования и замедления прогрессирования почечной дисфункции [9-11].

Не останавливаясь подробно в данной статье на антигипертензивных, липидмодифицирующих и различных сахароснижающих препаратах, показанием для применения которых является достижение целевых уровней или диапазонов соответствующих показателей в зависимости от величины глобального риска у каждого конкретного пациента, тем не менее, при выборе того или иного фармакологического средства важно учитывать возможность многофакторного воздействия, в т.ч. на количественные и качественные характеристики ВЖТ [9, 57].

В отношении лекарственных препаратов для коррекции самого ожирения различными рекомендациями установлены пороговые уровни ИМТ в зависимости от отсутствия или наличия дополнительных факторов риска и ассоциированных состояний/заболеваний — ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м², соответственно [10, 11]. Мы полагаем, что при наличии у пациента именно ВО, доказанного прямыми методами визуализации ВЖТ в различных висцеральных жировых депо [8], с учетом более высокого глобального риска эти пороговые величины ИМТ могут быть меньшими — ≥ 27 кг/м² или ≥ 25 кг/м², соответственно [9].

Поскольку в Российской Федерации на данный момент времени с показанием “для лечения ожирения” зарегистрированы только орлистат, сибутрамин, в т.ч. в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, и лираглутид в дозе 3 мг/сут. [11], выбор препарата у пациента с ожирением и эугликемией весьма ограничен. Более того, данные лекарственные средства воздействуют преимущественно на механизмы ограничения поступления калорий, что

в определенной степени снижает их долгосрочную эффективность в силу активации контррегуляторных механизмов и требует в части случаев применения комбинированного подхода.

В случае верификации именно ВО у пациента без нарушений углеводного обмена или с предиабетом в качестве препарата первого выбора целесообразно выбрать лираглутид, оказывающий многофакторное воздействие на составляющие адипозопатии и обладающий способностью управления КРМР [58]. Менее предпочтительной у лиц с ВО и предиабетом является комбинация сибутрамина и метформина, учитывая высокую распространенность среди данных пациентов АГ [59].

Имеющиеся доказательства эффективности и безопасности [28-30], а также ожидаемые результаты продолжающихся исследований с глифлозинами у пациентов с ожирением без СД 2 типа, позволяют ожидать включение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа в перечень препаратов для коррекции ожирения, по крайней мере, при его сочетании с предиабетом.

Данная опция, а также комбинированная терапия глифлозином с препаратом, влияющим на “инкретиновую ось”, осуществляющая влияние одновременно как на механизмы регуляции поглощения калорий, так и на уровни энерготрат и величину основного обмена [19], зарекомендовавшая себя по результатам метаанализов у пациентов с СД 2 типа [21, 60], позволила бы достигнуть большего снижения ИМТ и его долгосрочного удержания в целевом диапазоне, а также максимально эффективного управления КРМР у пациента с ВО, учитывая синергические и взаимодополняющие эффекты данных лекарственных препаратов на различные характеристики ВЖТ, составляющие синдрома ВО, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек [15, 37].

Заключение

Увеличивающаяся распространенность избыточного веса и ожирения в большинстве стран мира, сопровождающаяся ростом частоты метаболических нарушений и АГ, ассоциированных состояний и заболеваний, диктует необходимость оптимизации профилактических и терапевтических стратегий системы здравоохранения, в т.ч. фармакологических подходов к коррекции ожирения и обусловленного им глобального риска.

Эволюционное развитие данного направления привело как к исчезновению лекарственных препаратов, увеличивающих риски сердечно-сосудистых осложнений, онкологических заболеваний, психических нарушений или имеющих иные выраженные неблагоприятные явления, так и к появлению уникальных средств, не только приводящих к снижению

ИМТ, но и позволяющих оказывать многофакторное влияние на различные составляющие адипозопатии или синдрома ВО.

Результаты продолжающихся экспериментальных и клинических исследований, наиболее вероятно, расширят перечень разрешенных к использованию в практическом здравоохранении эффективных и без-

опасных препаратов для коррекции ожирения, что позволит достичь максимальных успехов в профилактике ассоциированных состояний и заболеваний.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. World Health Organization website. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (1 April 2020).
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol*. 2016;4:7-13. (In Russ.) Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал. 2016;4:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Neeland I, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137:1391-406. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: GEOTAR-Media, 2016. с. 200. ISBN: 978-5-9704-3988-3.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Druzhilova OY. "Obesity paradoxes": main causes of an "inverse" cardiovascular epidemiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):92-8. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. "Парадоксы ожирения": основные причины формирования "обратной" кардиоваскулярной эпидемиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-92-98.
- Romantsova TI, Sych YP. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.) Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2019;16(4):3-17. doi:10.14341/omet12218.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Chumakova GA, et al. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2019;(4):61-67. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А. и др. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):61-67. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
- Arovian C, Aronne L, Bessesen D, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342-62. doi:10.1210/jc.2014-3415.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
- Sam A, Salem V, Ghatei M. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes*. 2011;2011:432607. doi:10.1155/2011/432607.
- Sharretts J, Galescu O, Gomata S, et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin — The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med*. 2020;383:1000-2. doi:10.1056/NEJMp2003873.
- Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы "Примавера". Ожирение и метаболизм. 2016;13(1):36-44. doi:10.14341/OMET2016136-44.
- Andersen A, Lund A, Knop F, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390-403. doi:10.1038/s41574-018-0016-2.
- González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):44. doi:10.1186/s12933-017-0528-4.
- Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2020;41:3346-58. doi:10.1093/eurheartj/ehaa082.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
- Pereira M, Eriksson J. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79:219-30. doi:10.1007/s40265-019-1057-0.
- Williams D, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther*. 2020;11:1199-216. doi:10.1007/s13300-020-00816-y.
- Guo M, Gu J, Teng F, et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;67(2):294-304. doi:10.1007/s12020-019-02175-6.
- Fonseca V, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012;35:1225-311. doi:10.2337/dc11-1935.
- Umpierrez G, Povedano S, Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-76. doi:10.2337/dc13-2759.
- O'Neil P, Birkenfeld A, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-49. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
- Kushner R, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050-61. doi:10.1002/oby.22794.
- Marso S, Bain S, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
- Ryan D, Lingvay I, Colhoun H, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *American Heart Journal*. 2020;229:61-9. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- Zaccardi F, Webb D, Htike Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783-94. doi:10.1111/dom.12670.
- Zelniker T, Wiviott S, 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.
- Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
- Cai X, Yang W, Gao X, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: a Meta-Analysis. *Obesity*. 2018;26(1):70-80. doi:10.1002/oby.22066.
- Reed J. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vascular Health Risk Manag*. 2016;12:393-405. doi:10.2147/VHRM.S111991.
- Davies M, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):426-9. doi:10.1111/dom.12439.
- Bays H, Weinstein R, Law G, et al. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(4):1042-9. doi:10.1002/oby.20663.
- Lundkvist P, Sjostrom C, Amini S, et al. Dapagliflozin once-daily and exenatide once weekly dual therapy: a 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):49-60. doi:10.1111/dom.12779.
- Hollander P, Bays H, Rosenstock J, et al. Coadministration of Canagliflozin and Phentermine for Weight Management in Overweight and Obese Individuals Without Diabetes: a Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(5):632-9. doi:10.2337/dc16-2427.

37. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-5. doi:10.2337/db15-1356.
38. Tosaki T, Kamiya H, Himeno T, et al. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors Reduce the Abdominal Visceral Fat Area and May Influence the Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Intern Med*. 2017;56:597-604. doi:10.2169/internalmedicine.56.7196.
39. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
40. Iacobellis G, Gra-Mendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1068-74. doi:10.1002/oby.22798.
41. Diaz-Rodríguez E, Agra R, Fernández Á, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res*. 2018;114:336-46. doi:10.1093/cvr/cvx186.
42. Garvey W, van Gaal L, Leiter L, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-7. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002.
43. Sánchez-Garrido M, Brandt S, Clemmensen C, et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia*. 2017;60(10):1851-61. doi:10.1007/s00125-017-4354-8.
44. Brandt S, Kleinert M, Tschöp M, et al. Are peptide conjugates the golden therapy against obesity? *J Endocrinol*. 2018;238(2):109-19. doi:10.1530/JOE-18-0264.
45. Ambery P, Parker V, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet*. 2018;391(10140):2607-18. doi:10.1016/S0140-6736(18)30726-8.
46. Tillner J, Posch M, Wagner F, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: Results of randomized, placebo controlled first-in-human and first-in-patient trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):120-8. doi:10.1111/dom.13494.
47. Frias J, Bastyr E, Vignati L, et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2. *Diabetes Cell Metab*. 2017;26(2):343-52. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.011.
48. Frias J, Nauck M, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2180-93. doi:10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
49. Usui R, Yabe D, Seino Y. Twincretin as a potential therapeutic for the management of type 2 diabetes with obesity. *J Diabetes Investig*. 2019;10(4):902-5. doi:10.1111/jdi.13005.
50. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2977-83. doi:10.1210/jc.2006-2003.
51. Aronne L, Halseth A, Burns C, et al. Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1739-46. doi:10.1038/oby.2009.478.
52. Kopelman P, Groot G, Rissanenet A, et al. Weight loss, HbA_{1c} reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):108-15. doi:10.1038/oby.2009.155.
53. Abegg K, Bernasconi L, Hutter M, et al. Ghrelin receptor inverse agonists as a novel therapeutic approach against obesity-related metabolic disease. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1740-50. doi:10.1111/dom.13020.
54. Yadav M, Murumkar P. Advances in patented CB1 receptor antagonists for obesity. *Pharm Pat Anal*. 2018;7(5):169-73. doi:10.4155/ppa-2018-0020.
55. Kharitonov A, DiMarchi R. Fibroblast growth factor 21 night watch: advances and uncertainties in the field. *J Intern Med*. 2017;281(3):233-46. doi:10.1111/joim.12580.
56. Jimenez V, Jambrija C, Casana E, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med*. 2018;10(8):e8791. doi:10.15252/emmm.201708791.
57. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:1-19. doi:10.1177/2042018819897527.
58. Romantsova TI. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (SAXENDA®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):3-11. (In Russ.) Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (САКСЕНДА®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3-11. doi:10.14341/OMET201813-11.
59. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2019;4:7-12. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:7-12. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
60. Deol H, Lekakou L, Viswanath A, et al. Combination therapy with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in the management of diabetes: the real world experience. *Endocrine*. 2017;55(1):173-8. doi:10.1007/s12020-016-1125-0.

Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) и регистр “Анализ госпитализаций Коморбидных пациенТов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2” (АКТИВ 2)

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П., Терещенко С. Н., Чесникова А. И., Айрапетян Г. Г., Бабин А. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Балькова Л. А., Благодарова А. С., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Галявич А. С., Гомонова В. В., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Демко И. В., Евзерихина А. В., Жарков А. В., Камиллова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова Т. Ю., Ларева Н. В., Макарова Е. В., Мальчикова С. В., Недогада С. В., Петрова М. М., Починка И. Г., Протасов К. В., Проценко Д. Н., Рузанов Д. Ю., Сайганов С. А., Сарыбаев А. Ш., Селезнева Н. М., Сугралиев А. Б., Фомин И. В., Хлынова О. В., Чижова О. Ю., Шапошник И. И., Щукарев Д. А., Абдрахманова А. К., Аветисян С. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Аймаханова Г. Т., Айыпова Д. А., Акунов А. Ч., Алиева М. К., Апаркина А. В., Арусланова О. Р., Ашина Е. Ю., Бадина О. Ю., Барышева О. Ю., Батчаева А. С., Битиева А. М., Бихтеев И. У., Бородулина Н. А., Брагин М. В., Буду А. М., Бурягина Л. А., Быкова Г. А., Варламова Д. Д., Везикова Н. Н., Вербицкая Е. А., Вилкова О. Е., Винникова Е. А., Вустина В. В., Галова Е. А., Генкель В. В., Горшенина Е. И., Гостищев Р. В., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Дабылова Г. М., Демченко А. И., Долгих О. Ю., Дуванов И. А., Дуйшобаев М. Ы., Евдокимов Д. С., Егорова К. Е., Ермилова А. Н., Желдыбаева А. Е., Заречнова Н. В., Иванова С. Ю., Иванченко Е. Ю., Ильина М. В., Казаковцева М. В., Казымова Е. В., Калинина Ю. С., Камардина Н. А., Караченова А. М., Каретников И. А., Кароли Н. А., Карпов О. В., Карсиев М. Х., Каскаева Д. С., Касымова К. Ф., Керимбекова Ж. Б., Керимова А. Ш., Ким Е. С., Киселева Н. В., Клименко Д. А., Климова А. В., Ковалишена О. В., Колмакова Е. В., Колчинская Т. П., Колядич М. И., Кондрякова О. В., Коновал М. П., Константинов Д. Ю., Константинова Е. А., Кордюкова В. А., Королева Е. В., Крапошина А. Ю., Крюкова Т. В., Кузнецова А. С., Кузьмина Т. Ю., Кузьмичев К. В., Кулчорова Ч. К., Куприна Т. В., Куранова И. М., Куренкова Л. В., Курчугина Н. Ю., Кушубакова Н. А., Леванкова В. И., Левин М. Е., Любавина Н. А., Магдеева Н. А., Мазалов К. В., Майсеенко В. И., Макарова А. С., Марипов А. М., Марусина А. А., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Мурадова Ф. Н., Мурадян Р. Г., Мусаелян Ш. Н., Никитина Н. М., Огурлиева Б. Б., Одегова А. А., Омарова Ю. В., Омурзакова Н. А., Оспанова Ш. О., Пахомова Е. В., Петров Л. Д., Пластинина С. С., Погребейца В. А., Поляков Д. С., Пономаренко Е. В., Попова Л. Л., Прокофьева Н. А., Пудова И. А., Раков Н. А., Рахимов А. Н., Розанова Н. А., Серикболкызы С., Симонов А. А., Скачкова В. В., Смирнова Л. А., Соловьева Д. В., Соловьева И. А., Сохова Ф. М., Субботин А. К., Сухомлинова И. М., Сушилова А. Г., Тагаева Д. Р., Титойкина Ю. В., Тихонова Е. П., Токмин Д. С., Торгунакова М. С., Треногина К. В., Тростянецкая Н. А., Трофимов Д. А., Туличев А. А., Тупицин Д. И., Турсунова А. Т., Тюрин А. А., Уланова Н. Д., Фатенков О. В., Федоришина О. В., Филь Т. С., Фомина И. Ю., Фоминова И. С., Фролова И. А., Цвингер С. М., Цома В. В., Чолпонбаева М. Б., Чудиновских Т. И., Шахгильдян Л. Д., Шевченко О. А., Шешина Т. В., Шишкина Е. А., Шишков К. Ю., Щербаков С. Ю., Яшуева Е. А.

Организатором регистров “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) и “Анализ госпитализаций Коморбидных пациенТов Инфицированных SARS-CoV-2” (АКТИВ 2) является Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ). В настоящее время в Евразийском регионе не существует клинических регистров, предназначенных для сбора и анализа информации об отдаленных последствиях в отношении течения сопутствующих коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19. Целью регистра является оценка влияния новой коронавирусной инфекции на динамику хронических неинфекционных заболеваний в отдаленном периоде спустя 3, 6, 12 мес. после выздоровления, а также получение информации о влиянии коморбидности на тяжесть течения инфекции COVID-19. Анализ госпитализированных пациентов возможной “второй волны” запланирован в регистре “АКТИВ 2”. Для достижения поставленной цели в регистр будут включены мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии), находящиеся на лечении в стационаре или получающие лечение на дому. Территория выполнения регистра — 25 центров в 5 федеральных округах РФ, центры в Республике Армения, в Республике Казахстан, в Республике Кыргызстан, в Республике Беларусь, в Республике Молдова, в Республике Узбекистан. Расчетная мощность регистра 5400 пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, регистр, COVID-19, коморбидность, риск, мультиморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov: NCT04492384.

Арутюнов Г. П.* — д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., доцент, генеральный секретарь Евразийской Ассоциации Терапевтов, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н. зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, ORCID: 0000-0002-6180-2619, Конради А. О. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Волгоград, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Айрапетян Г. Г. — д.м.н., профессор, Директор по кардиологической и сердечно-сосудистой хирургической службе, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения, ORCID: 0000-0002-8764-5623, Бабин А. П. — д.м.н., доцент, зав. по лечебной работе кафедры Семейная медицина, ГУМФ им. Н. Тестемциану, Кишенев, Молдова, ORCID: нет, Бакулин И. Г. — профессор, д.м.н., декан лечебного факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней

- ней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Бакулина Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Балыкова Л. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, ORCID: 0000-0002-2290-0013, Благодирова А. С. — д.м.н., доцент, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1467-049X, Болдина М. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1794-0707, Вайсберг А. Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, Главный кардиолог Республики Татарстан, член-корр. Академии наук Республики Татарстан, зав. республиканским центром сердечно-сосудистых заболеваний ГАУЗ «Межрегиональный клинично-диагностический центр», зав. кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гомонова В. В. — зам. главного врача по терапии, врач-кардиолог, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-9816-9896, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Демко И. В. — зав. легочно-аллергологическим центром, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, КГБУЗ Краевая клиническая больница, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск, ORCID: 0000-0001-8982-5292, Евзерихина А. В. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ МО КГБ № 1, Москва, ORCID: нет, Жарков А. В. — главный врач, к.м.н., ГБУЗ ЛО Кировская МБ, Кировск, ORCID: 0000-0001-6649-0928, Камилова У. К. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан, ORCID: 0000-0002-5104-456X, Ким З. Ф. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по мед. части, ГАУЗ ГКБ № 7, Казань, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии Петрозаводского Медицинского института, зам. директора по ПДО, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Ларева Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО Читинская Государственная Медицинская Академия, Чита, ORCID: 0000-0001-9498-9216, Макарова Е. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-4394-0687, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Недогада С. В. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, проректор по клинической работе и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Починка И. Г. — д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, зав. кардиологическим отделением, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, ГБУЗ НО Городская Клиническая Больница № 13 Автозаводского района, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Протасов К. В. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Проценко Д. Н. — к.м.н., главный врач, ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, Москва, ORCID: 0000-0002-5166-3280, Рузанов Д. Ю. — к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь, ORCID: 0000-0001-5291-4937, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ректор ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7319-2734, Сарыбаев А. Ш. — профессор, д.м.н., директор Национального центра кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: 0000-0003-2172-9776, Селезнева Н. М. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, ORCID: 0000-0002-3004-2063, Сугралиев А. Б. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Хлынова О. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, ORCID: 0000-0003-4860-0112, Чижова О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, диетологии им. С. М. Рысса, ФГБОУ ВО СЗГМУ И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-1716-7654, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, Челябинск, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Щукарев Д. А. — зав. инфекционным отделением, ГБУЗ ЛО Кировская МБ, Кировск, ORCID: нет, Абдрахманова А. К. — к.м.н., заведующая кафедрой инфекционных заболеваний, Казахский Медицинский университет непрерывного медицинского образования, главный врач, Городская клиническая инфекционная больница имени И. Жекеновой, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: 0000-0002-6332-9503, Аветисян С. А. — клинический ординатор ЕГМУ, кафедра кардиологии, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения, ORCID: нет, Авоян О. Г. — врач-кардиолог, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения, ORCID: 0000-0002-3335-7255, Азарян К. К. — врач-кардиолог, Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения, ORCID: нет, Аймаханова Г. Т. — доцент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: нет, Айыпова Д. А. — зав. отделением нефрологии Национального центра кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: нет, Акунов А. Ч. — к.м.н., зав. отделением urgentной кардиологии и реанимации-2, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: нет, Алиева М. К. — терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-0763-6111, Алпаркина А. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, ORCID: 0000-0001-8463-2379, Арусланова О. Р. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ ПК Клинический кардиологический диспансер, Пермь, ORCID: 0000-0002-6974-2614, Ашина Е. Ю. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-7460-2747, Бадина О. Ю. — зав. отделением Инфекционного госпиталя, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-9068-8088, Барышева О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0001-6317-1243, Батчаева А. С. — врач КЛД, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», Москва, ORCID: нет, Битиева А. М. — врач-кардиолог, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5383-2367, Бихтеев И. У. — студент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-0663-3549, Бородулина Н. А. — врач-кардиолог, ГБУЗ ПК Клинический кардиологический диспансер, Пермь, ORCID: 0000-0003-1107-5772, Брагин М. В. — студент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-2308-4887, Буду А. М. — зав. отделением терапии, Городская Клиническая Больница № 1, Кишинев, Молдова, ORCID: нет, Бурьгина Л. А. — к.м.н., главный врач, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0002-2613-8783, Быкова Г. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, врач-пульмонолог, ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, ORCID: 0000-0003-0823-4605, Варламова Д. Д. — студентка 2 курса МИ, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-4015-5109, Везикова Н. Н. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии МИ, ФГБОУ ВО ПетрГУ, главный внештатный терапевт МЗ Республики Карелия, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-8901-

- 3363, Вербицкая Е. А. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-5710-7082, Вилкова О. Е. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1129-7511, Винникова Е. А. — ординатор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5948-1561, Вустина В. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ГБУЗ ПК Пермская краевая клиническая больница, Пермь, ORCID: 0000-0003-1466-285X, Галова Е. А. — к.м.н., зам. директора Университетской клиники по науке, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9574-2933, Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЮГМУ МЗ РФ, Челябинск, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Горшенина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, ORCID: нет, Гостищев Р. В. — к.м.н., зам. главного врача по перспективному развитию, врач-хирург, ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, Москва, ORCID: 0000-0002-2379-5761, Григорьева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, ORCID: 0000-0001-6064-560X, Губарева Е. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ, Самара, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Дабылова Г. М. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: нет, Демченко А. И. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажер отделения COVID ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ, Самара, ORCID: нет, Долгих О. Ю. — к.м.н., главный врач, ГБУЗ СО ЧСГБ, Самара, ORCID: нет, Дуванов И. А. — ординатор 2-го года обучения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0003-0789-429X, Дуйшобаев М. Ы. — врач отделения ургентной кардиологии и реанимации-2, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: нет, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Егорова К. Е. — врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ РК Республиканская больница им. В. А. Баранова, Петрозаводск, ORCID: 0000-0003-4233-3906, Ермилова А. Н. — медицинский советник, Ассоциация “Евразийская Ассоциация Терапевтов”, ординатор ФГБУ “НМИЦПН им. В. П. Сербского” Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-5704-697X, Желдыбаева А. Е. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: нет, Заречнова Н. В. — зам. главного врача по лечебной работе КБ 2, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Иванова С. Ю. — зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ МЗ Республики Карелия, Госпиталь для ветеранов войн, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-0720-6621, Иванченко Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-4506-1053, Ильина М. В. — врач терапевт-участковый, ГБУЗ ЛО Кировская межрайонная больница Поликлиника, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-2566-1086, Казаковцева М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-0981-3601, Казымова Е. В. — зам. главного врача по поликлинической работе, ЧУЗ КБ на станции Самара “РЖД Медицина”, Самара, ORCID: нет, Калинина Ю. С. — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0001-6037-5857, Камардина Н. А. — врач-кардиолог, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Караченова А. М. — терапевт, пульмонолог, ФГБОУ ЧГМА Минздрава России, Чита, ORCID: 0000-0003-1704-490X, Каретников И. А. — зам. главного врача ГБУЗ Иркутская ордена “Знак почета” областная клиническая больница, Иркутск, ORCID: 0000-0002-0922-6925, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, ORCID: 0000-0002-7464-826X, Карпов О. В. — к.м.н., врач-психиатр, зав. отделением № 12, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0001-7909-0675, Карсиев М. Х. — ординатор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-1794-0694, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Касымова К. Ф. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0001-8448-6113, Керимбекова Ж. Б. — м.н.с., отделение горной медицины и легочных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: нет, Керимова А. Ш. — помощник главного врача, ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, Москва, ORCID: 0000-0002-2806-5901, Ким Е. С. — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет”, администратор отделения “Кардиология 1”, ГАУЗ ГКБ № 7, Казань, ORCID: нет, Киселева Н. В. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-0935-8717, Клименко Д. А. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажер отделения COVID ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ, Самара, ORCID: нет, Климова А. В. — врач-терапевт ГБУЗ ГП 134 ДЗМ, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-3176-7699, Ковалишена О. В. — д.м.н., доцент, зав. инфекционным стационаром Университетской клиники, зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9595-547X, Колмакова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Колчинская Т. П. — зам. главного врача по поликлинической работе МАУЗ ОТКЗ ГКБ 1, Челябинск, ORCID: нет, Колянич М. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮГМУ МЗ РФ, зам. главного врача МАУЗ ОТКЗ ГКБ 1, Челябинск, ORCID: 0000-0002-0168-1480, Кондрякова О. В. — студентка 6 курса, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0002-4092-6612, Коновал М. П. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-8187-6105, Константинов Д. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0002-6177-8487, Константинова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0002-6022-0983, Кордюкова В. А. — клинический ординатор по специальности “Пульмонология” кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Королева Е. В. — врач 2 кардиологического отделения, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Крапошина А. Ю. — пульмонолог КГБУЗ ККБ, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0001-6896-877X, Крюкова Т. В. — специалист проектов, Евразийская Ассоциация Терапевтов, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ЮГМУ МЗ РФ, Челябинск, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кузьмина Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-0105-6642, Кузьмичев К. В. — врач-стажер, ГБУЗ НО ГКБ № 13 Автозаводского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Кулчорова Ч. К. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: 0000-0003-2801-1994, Куприна Т. В. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии МИ, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-1176-7309, Куранова И. М. — зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ НО Городецкая ЦРБ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Куренкова Л. В. — врач-стажер, ГБУЗ РМ ПКБ им. С. В. Каткова, Саранск, ORCID: нет, Курчугина Н. Ю. — студентка 4 курса, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0003-2988-7402, Кушубакова Н. А. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: 0000-0001-6874-7125, Леванкова В. И. — зам. главного врача по терапии ГБУЗ Городская поликлиника № 1, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-0788-4449, Левин М. Е. — зам. главного врача, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0002-9197-1691, Любавина Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-8914-8268, Магдеева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО

- Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, ORCID: 0000-0002-6397-3542, Мазалов К. В. — зав. кардиологическим отделением, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Майсеенко В. И. — ассистент кафедры физиопульмонологии с курсом ФПКИП, УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь, ORCID: 0000-0003-2133-4360, Макарова А. С. — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, ORCID: 0000-0002-0486-9657, Марипов А. М. — зав. отделением горной медицины и легочных гипертензий, в.н.с., Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: нет, Марусина А. А. — врач терапевт-участковый, ГБУЗ ЛО Кировская межрайонная больница, Поликлиника, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5301-5746, Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2020-2023, Евразийская Ассоциация Терапевтов, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Моисеенко Н. Б. — студент, ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-2072-6370, Мурадова Ф. Н. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-2723-8081, Мурадян Р. Г. — врач-терапевт, Global Medical System clinics and hospitals, Москва, ORCID: нет, Мусаелян Ш. Н. — клинический ординатор кафедры кардиологии, ЕГМУ, Ереван, Армения, ORCID: нет, Никитина Н. М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, ORCID: 0000-0002-0313-1191, Огурлиева Б. Б. — врач-кардиолог, аспирант кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии, ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: нет, Одегова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0001-9691-6969, Омарова Ю. В. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-0942-6070, Омурзакова Н. А. — к.м.н., зам. директора по научной работе, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: 0000-0003-3970-9706, Оспанова Ш. О. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: нет, Пахомова Е. В. — врач пульмонолог-фтизиатр отделения легочного туберкулеза для взрослых, ГБУЗ РК Республиканский противотуберкулезный диспансер, ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск, ORCID: 0000-0002-8335-4626, Петров Л. Д. — директор, ПБМСУ Центр здоровья Бричень, Кишнев, Молдова, ORCID: нет, Пластинина С. С. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-0534-5986, Погребецкая В. А. — зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Поляков Д. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Пономаренко Е. В. — кардиолог, МЦ Зимамед, Краснодар, ORCID: нет, Попова Л. Л. — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0003-0549-361X, Прокофьева Н. А. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7679-413X, Пудова И. А. — ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, главный врач, ГБУЗ НО "Городская поликлиника № 4" Канавинского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Раков Н. А. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Рахимов А. Н. — м.н.с., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан, ORCID: нет, Розанова Н. А. — медицинская сестра, ГБУЗ МО КГБ № 1, Москва, ORCID: нет, Серикболкызы С. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: нет, Симонов А. А. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7915-3880, Скачкова В. В. — врач-ординатор-гастроэнтеролог, ГБУЗ ПК Пермская краевая клиническая больница, Пермь, ORCID: 0000-0001-7512-2414, Смирнова Л. А. — лаборант кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-2083-0373, Соловьева Д. В. — студентка 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-5695-0433, Соловьева И. А. — пульмонолог, аллерголог-иммунолог КГБУЗ Краевая клиническая больница, д.м.н., доцент, проректор по учебной работе, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск, ORCID: 0000-0002-1999-9534, Сохова Ф. М. — врач-психиатр, ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0002-6208-2908, Субботин А. К. — кардиолог, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Сухомлинова И. М. — терапевт, СПб ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Сушилова А. Г. — ординатор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7277-5046, Тагаева Д. Р. — м.н.с., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан, ORCID: нет, Титойкина Ю. В. — ординатор, ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, ORCID: 0000-0001-9974-359X, Тихонова Е. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0001-6466-9609, Токмин Д. С. — руководитель отдела аналитики, АО "Лаборатории Будущего", Москва, ORCID: нет, Торгунакова М. С. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-5483-0048, Треногина К. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ГБУЗ ПК Пермская краевая клиническая больница, Пермь, ORCID: 0000-0002-4137-5533, Тростянецкая Н. А. — врач-кардиолог, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Трофимов Д. А. — студент 6-го курса лечебного факультета КГМУ, медицинский брат отделения "Кардиология 4", ГАУЗ ГКБ № 7, Казань, ORCID: 0000-0001-7613-7132, Туличев А. А. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, зав. приемным отделением, ГБУЗ НО ГКБ № 3, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-3157-2218, Тулицин Д. И. — младший специалист, ООО МЦ "Петровские Ворота", Москва, ORCID: нет, Турсунова А. Т. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан, ORCID: нет, Тюрин А. А. — ординатор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, ORCID: нет, Уланова Н. Д. — врач-стажер, ГБУЗ НО ГКБ № 13 Автозаводского района, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой факультетской терапии, ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ, главный внештатный специалист по терапии МЗ СО, Самара, ORCID: 0000-0002-4928-5989, Федоришина О. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, ORCID: 0000-0002-0155-676X, Филь Т. С. — врач-терапевт, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Фомина И. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, главный врач, ГБУЗ НО "Городская поликлиника № 1", Нижний Новгород, ORCID: нет, Фоминова И. С. — ординатор, ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, ORCID: нет, Фролова И. А. — врач-кардиолог, ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, ORCID: нет, Цвингер С. М. — к.м.н., ревматолог, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, ФГБОУ ЧГМА Минздрава России, Чита, ORCID: 0000-0003-2082-9839, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО ВолгГМУ МЗ РФ, главный внештатный пульмонолог КЗ Волгоградской области, Волгоград, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Чолпонбаева М. Б. — м.н.с., отделение горной медицины и легочных гипертензий, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Киргизия, ORCID: нет, Чудиновских Т. И. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО КГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-7515-2215, Шахигильдяев Л. Д. — студент, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0003-3302-4757, Шевченко О. А. — терапевт, ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника № 3, Самара, ORCID: нет, Шешина Т. В. — врач-кардиолог приемного отделения, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Шишкина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры тера-

пии и кардиологии, ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, ORCID: 0000-0001-6965-7869, Шишков К. Ю. — студент 6 курса, ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, ORCID: 0000-0003-2942-6200, Щербаков С. Ю. — ординатор 1-ого года обучения по дисциплине “анестезиология и реаниматология”, КГМА, Казань, ORCID: нет, Яушева Е. А. — ординатор, ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

ИРК — индивидуальные регистрационные карты, РФ — Российская Федерация, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 20.02.2021

Рецензия получена 27.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П., Терещенко С. Н., Чесникова А. И., Айрапетян Г. Г., Бабин А. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Балыкова Л. А., Благодарова А. С., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Галивич А. С., Гомонова В. В., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Демко И. В., Евзерихина А. В., Жарков А. В., Камиллова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова Т. Ю., Ларева Н. В., Макарова Е. В., Мальчикова С. В., Недогода С. В., Петрова М. М., Починка И. Г., Протасов К. В., Проценко Д. Н., Рузанов Д. Ю., Сайганов С. А., Сарыбаев А. Ш., Селезнева Н. М., Сугралиев А. Б., Фомин И. В., Хлынова О. В., Чижова О. Ю., Шапошник И. И., Шукарев Д. А., Абдрахманова А. К., Аветисян С. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Аймаханова Г. Т., Айыпова Д. А., Акунов А. Ч., Алиева М. К., Апаркина А. В., Арусланова О. Р., Ашина Е. Ю., Бадина О. Ю., Барышева О. Ю., Батчаева А. С., Битиева А. М., Биктеев И. У., Бородулина Н. А., Брагин М. В., Буду А. М., Бурыгина Л. А., Быкова Г. А., Варламова Д. Д., Везикова Н. Н., Вербицкая Е. А., Вилкова О. Е., Винникова Е. А., Вустина В. В., Галова Е. А., Ген-

кель В. В., Горшенина Е. И., Гостищев Р. В., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Дабылова Г. М., Демченко А. И., Долгих О. Ю., Дуванов И. А., Дуйшобайев М. Ы., Евдокимов Д. С., Егорова К. Е., Ермилова А. Н., Желдыбаева А. Е., Заречнова Н. В., Иванова С. Ю., Иванченко Е. Ю., Ильина М. В., Казаковцева М. В., Казымова Е. В., Калинин Ю. С., Камардина Н. А., Караченова А. М., Каретников И. А., Кароли Н. А., Карпов О. В., Карсиев М. Х., Каскаева Д. С., Касимова К. Ф., Керимбекова Ж. Б., Керимова А. Ш., Ким Е. С., Киселева Н. В., Клименко Д. А., Климова А. В., Ковалишена О. В., Колмакова Е. В., Колчинская Т. П., Колядич М. И., Кондрякова О. В., Коновал М. П., Константинов Д. Ю., Константинова Е. А., Кордюкова В. А., Королева Е. В., Крапошина А. Ю., Крюкова Т. В., Кузнецова А. С., Кузьмина Т. Ю., Кузьмичев К. В., Кулчороева Ч. К., Куприна Т. В., Куранова И. М., Куренкова Л. В., Курчугина Н. Ю., Кушубакова Н. А., Леванкова В. И., Левин М. Е., Любавина Н. А., Магдеева Н. А., Мазалов К. В., Майсеенко В. И., Макарова А. С., Марипов А. М., Марусина А. А., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Мурадова Ф. Н., Мурадян Р. Г., Мусаелян Ш. Н., Никитина Н. М., Огурлиева Б. Б., Одегова А. А., Омарова Ю. В., Омурзакова Н. А., Оспанова Ш. О., Пахомова Е. В., Петров Л. Д., Пластинина С. С., Погребецкая В. А., Поляков Д. С., Пономаренко Е. В., Попова Л. Л., Прокофьева Н. А., Пудова И. А., Раков Н. А., Рахимов А. Н., Розанова Н. А., Серикболкызы С., Симонов А. А., Скачкова В. В., Смирнова Л. А., Соловьева Д. В., Соловьева И. А., Сохова Ф. М., Субботин А. К., Сухомлинова И. М., Сушилова А. Г., Тагаева Д. Р., Титойкина Ю. В., Тихонова Е. П., Токмин Д. С., Торгунова М. С., Треногина К. В., Тростянецкая Н. А., Трофимов Д. А., Туличев А. А., Тупицин Д. И., Турсунова А. Т., Тиурин А. А., Уланова Н. Д., Фатенков О. В., Федоришина О. В., Филь Т. С., Фомина И. Ю., Фомина И. С., Фролова И. А., Цвингер С. М., Цома В. В., Чолпонбаева М. Б., Чудиновских Т. И., Шахгильдян Л. Д., Шевченко О. А., Шешина Т. В., Шишкина Е. А., Шишков К. Ю., Щербаков С. Ю., Яушева Е. А. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) и регистр “Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2” (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358

International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (АКТИВ) and the register “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (АКТИВ 2)

Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Y. N., Konradi A. O., Lopatin Y. M., Rebrov A. P., Tereshchenko S. N., Chesnikova A. I., Hayrapetyan H. G., Babin A. P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Balykova L. A., Blagonravova A. S., Boldina M. V., Vaisberg A. R., Galyavich A. S., Gomonova V. V., Grigorieva N. U., Gubareva I. V., Demko I. V., Evzerikhina A. V., Zharkov A. V., Kamilova U. K., Kim Z. F., Kuznetsova T. Yu., Lareva N. V., Makarova E. V., Malchikova S. V., Nedogoda S. V., Petrova M. M., Pochinka I. G., Protasov K. V., Protsenko D. N., Ruzanov D. Yu., Sayganov S. A., Sarybaev A. Sh., Selezneva N. M., Sugraliev A. B., Fomin I. V., Khlynova O. V., Chizhova O. Yu., Shaposhnik I. I., Schukarev D. A., Abdrahmanova A. K., Avetisian S. A., Avoyan H. G., Azarian K. K., Aimaghanova G. T., Ayypova D. A., Akunov A. Ch., Alieva M. K., Aparkina A. V., Aruslanova O. R., Ashina E. Yu., Badina O. Y., Barisheva O. Yu., Batchayeva A. S., Bitieva A. M., Biktetev I. U., Borodulina N. A., Bragin M. V., Буду А. М., Бурыгина Л. А., Быкова Г. А., Варламова Д. Д., Везикова Н. Н., Verbitskaya E. A., Vilkova O. E., Vinnikova E. A., Vustina V. V., Galova E. A., Genkel V. V., Gorshenina E. I., Gostishev R. V., Grigorieva E. V., Gubareva E. Yu., Dabylova G. M., Demchenko A. I., Dolgikh O. Yu., Duvanov I. A., Duyshebayev M. Y., Evdokimov D. S., Egorova K. E., Ermilova A. N., Zheldybayeva A. E., Zarechnova N. V., Ivanova S. Yu., Ivanchenko E. Yu., Ilina M. V., Kazakovtseva M. V., Kazymova E. V., Kalinina Yu. S., Kamardina N. A., Karachenova A. M., Karetnikov I. A., Karoli N. A., Karpov O. V., Karsiev M. Kh., Kaskaeva D. S., Kasymova K. F., Kerimbekova Zh. B., Kerimova A. Sh., Kim E. S., Kiseleva N. V., Klimentko D. A., Klimova A. V., Kovalishena O. V., Kolmakova E. V., Kolchinskaya T. P., Kolyadich M. I., Kondriakova O. V., Konoval M. P., Konstantinov D. Yu., Konstantinova E. A., Kordukova V. A., Koroleva E. V., Kraposhina A. Yu., Kriukova T. V., Kuznetsova A. S., Kuzmina T. Y., Kuzmichev K. V., Kulchoreeva Ch. K., Kuprina T. V., Kouranova I. M., Kurenkova L. V., Kurchugina N. Yu., Kushubakova N. A., Levankova V. I., Levin M. E., Lyubavina N. A., Magdeyeva N. A., Mazalov K. V., Majseenko V. I., Makarova A. S., Maripov A. M., Marusina A. A., Melnikov E. S., Moiseenko N. B., Muradova F. N., Muradyan R. G., Mусаелян Sh. N., Nikitina N. M., Oгурлиева B. B., Odegova A. A., Omarova Yu. M., Omurzakova N. A., Ospanova Sh. O., Pahomova E. V., Petrov L. D., Platinina S. S., Pogrebetskaya V. A., Polyakov D. S., Ponomarenko E. V., Popova L. L., Prokofeva N. A., Pudova I. A., Rakov N. A., Rakhimov A. N., Rozanova N. A., Serikbolkyzy S., Simonov A. A., Skachkova V. V., Smirnova L. A., Soloveva D. V., Soloveva I. A., Sokhova F. M., Subbotin A. K., Sukhomlinova I. M., Sushilova A. G., Tagayeva D. R., Titoykina Yu. V., Tikhonova E. P., Tokmin D. S., Torgunakova M. S., Trenogina K. V., Trostianetckaia N. A., Trofimov D. A., Tulichev A. A., Tupitsin D. I., Tursunova A. T., Tiurin A. A., Ulanova N. D., Fatenkov O. V., Fedorishina O. V., Fil T. S., Fomina I. Yu., Fominova I. S., Frolova I. A., Tsvinger S. M., Tsoma V. V., Cholponbaeva M. B., Chudinovskikh T. I., Shakhgildyan L. D., Shevchenko O. A., Sheshina T. V., Shishkina E. A., Shishkov K. Yu., Sherbakov S. Y., Yaushva E. A.

The organizer of the registers “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV) and “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (AKTIV 2) is the Eurasian Association of Therapists (EAT). Currently, there are no clinical registries in the Eurasian region designed to collect and analyze information on long-term outcomes of COVID-19 survivors with comorbid conditions. The aim of the register is to assess the impact of a novel coronavirus infection on long-term course of chronic non-communicable diseases 3, 6, 12 months after recovery, as well as to obtain information on the effect of comorbidity on the severity of COVID-19. Analysis of hospitalized patients of a possible second wave is planned for register “AKTIV 2”. To achieve this goal, the register will include men and women over 18 years of age diagnosed with COVID-19 who are treated in a hospital or in outpatient basis. The register includes 25 centers in 5 federal districts of the Russian Federation, centers in the Republic of Armenia, the Republic of Kazakhstan, the Republic of Kyrgyzstan, the Republic of Belarus, the Republic of Moldova, and the Republic of Uzbekistan. The estimated capacity of the register is 5400 patients.

Keywords: SARS-CoV-2, registry, COVID-19, comorbidity, risk, multimorbidity.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov: NCT04492384.

Arutyunov G. P.* ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Belenkov Y. N. ORCID: 0000-0002-6180-2619, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Lopatin Y. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Hayrapetyan H. G. ORCID: 0000-0002-8764-5623, Babin A. P. ORCID: none, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Bakulina N. V. ORCID: 0000-0003-4075-4096, Balykova L. A. ORCID: 0000-0002-2290-0013, Blagonravova A. S. ORCID: 0000-0002-1467-049X, Boldina M. V. ORCID: 0000-0002-1794-0707, Vaisberg A. R. ORCID: 0000-0003-3658-5330, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Gomonova V. V. ORCID: 0000-0002-9816-9896, Grigorieva N. U. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Demko I. V. ORCID: 0000-0001-8982-5292, Evzerikhina A. V. ORCID: none, Zharkov A. V. ORCID: 0000-0001-6649-0928, Kamilova U. K. ORCID: 0000-0002-5104-456X, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Lareva N. V. ORCID: 0000-0001-9498-9216, Makarova E. V. ORCID: 0000-0003-4394-0687, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Protsenko D. N. ORCID: 0000-0002-5166-3280, Ruzanov D. Yu. ORCID: 0000-0001-5291-4937, Sayganov S. A. ORCID: 0000-0001-7319-2734, Sarybaev A. Sh. ORCID: 0000-0003-2172-9776, Selezneva N. M. ORCID: 0000-0002-3004-2063, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112, Chizhova O. Yu. ORCID: 0000-0002-1716-7654, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Schukarev D. A. ORCID: none, Abdrahmanova A. K. ORCID: 0000-0002-6332-9503, Avetisian S. A. ORCID: none, Avoyan H. G. ORCID: 0000-0002-3335-7255, Azarian K. K. ORCID: none, Aimakhanova G. T. ORCID: none, Ayipova D. A. ORCID: none, Akunov A. Ch. ORCID: none, Alieva M. K. ORCID: 0000-0002-0763-6111, Aparkina A. V. ORCID: 0000-0001-8463-2379, Aruslanova O. R. ORCID: 0000-0002-6974-2614, Ashina E. Yu. ORCID: 0000-0002-7460-2747, Badina O. Y. ORCID: 0000-0001-9068-8088, Barisheva O. Yu. ORCID: 0000-0001-6317-1243, Batchayeva A. S. ORCID: none, Bitieva A. M. ORCID: 0000-0002-5383-2367, Biktetyev I. U. ORCID: 0000-0003-0663-3549, Borodulina N. A. ORCID: 0000-0003-1107-5772, Bragin M. V. ORCID: 0000-0003-2308-4887, Budu A. M. ORCID: none, Burygina L. A. ORCID: 0000-0002-2613-8783, Bykova G. A. ORCID: 0000-0003-0823-4605, Varlamova D. D. ORCID: 0000-0002-4015-5109, Vezikova N. N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Verbitskaya E. A. ORCID: 0000-0002-5710-7082, Vilko O. E. ORCID: 0000-0002-1129-7511, Vinnikova E. A. ORCID: 0000-0002-5948-1561, Vustina V. V. ORCID: 0000-0003-1466-285X, Galova E. A. ORCID: 0000-0002-9574-2933, Genkel V. V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Gorshenina E. I. ORCID: none, Gostishev R. V. ORCID: 0000-0002-2379-5761, Grigorieva E. V. ORCID: 0000-0001-6064-560X, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Dabylova G. M. ORCID: none, Demchenko A. I. ORCID: none, Dolgikh O. Yu. ORCID: none, Duvanov I. A.

ORCID: 0000-0003-0789-429X, Duyshobayev M. Y. ORCID: none, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Egorova K. E. ORCID: 0000-0003-4233-3906, Ermilova A. N. ORCID: 0000-0002-5704-697X, Zheldybayeva A. E. ORCID: none, Zarechnova N. V. ORCID: none, Ivanova S. Yu. ORCID: 0000-0002-0720-6621, Ivanchenko E. Yu. ORCID: 0000-0003-4506-1053, Iliina M. V. ORCID: 0000-0003-2566-1086, Kazakovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-0981-3601, Kazymova E. V. ORCID: none, Kalinina Yu. S. ORCID: 0000-0001-6037-5857, Kamardina N. A. ORCID: none, Karachenova A. M. ORCID: 0000-0003-1704-490X, Karetnikov I. A. ORCID: 0000-0002-0922-6925, Karoli N. A. ORCID: 0000-0002-7464-826X, Karpov O. V. ORCID: 0000-0001-7909-0675, Karsiev M. Kh. ORCID: 0000-0002-1794-0694, Kaskaeva D. S. ORCID: 0000-0002-0794-2530, Kasymova K. F. ORCID: 0000-0001-8448-6113, Kerimbekova Zh. B. ORCID: none, Kerimova A. Sh. ORCID: 0000-0002-2806-5901, Kim E. S. ORCID: none, Kiseleva N. V. ORCID: 0000-0002-0935-8717, Klimenko D. A. ORCID: none, Klimova A. V. ORCID: 0000-0002-3176-7699, Kovalishena O. V. ORCID: 0000-0002-9595-547X, Kolmakova E. V. ORCID: none, Kolchinskaya T. P. ORCID: none, Kolyadich M. I. ORCID: 0000-0002-0168-1480, Kondriakova O. V. ORCID: 0000-0002-4092-6612, Konoval M. P. ORCID: 0000-0002-8187-6105, Konstantinov D. Yu. ORCID: 0000-0002-6177-8487, Konstantinova E. A. ORCID: 0000-0002-6022-0983, Kordukova V. A. ORCID: none, Koroleva E. V. ORCID: none, Krashoshina A. Yu. ORCID: 0000-0001-6896-877X, Kriukova T. V. ORCID: none, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kuzmina T. Y. ORCID: 0000-0002-0105-6642, Kuzmichev K. V. ORCID: none, Kulchoroeva Ch. K. ORCID: 0000-0003-2801-1994, Kuprina T. V. ORCID: 0000-0002-1176-7309, Kouranova I. M. ORCID: none, Kurenkova L. V. ORCID: none, Kurchugina N. Yu. ORCID: 0000-0003-2988-7402, Kushubakova N. A. ORCID: 0000-0001-6874-7125, Levankova V. I. ORCID: 0000-0002-0788-4449, Levin M. E. ORCID: 0000-0002-9197-1691, Lyubavina N. A. ORCID: 0000-0002-8914-8268, Magdeyeva N. A. ORCID: 0000-0002-6397-3542, Mazalov K. V. ORCID: none, Majseenko V. I. ORCID: 0000-0003-2133-4360, Makarova A. S. ORCID: 0000-0002-0486-9657, Maripov A. M. ORCID: none, Marusina A. A. ORCID: 0000-0002-5301-5746, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Moiseenko N. B. ORCID: 0000-0003-2072-6370, Muradova F. N. ORCID: 0000-0002-2723-8081, Muradyan R. G. ORCID: none, Musaelian Sh. N. ORCID: none, Nikitina N. M. ORCID: 0000-0002-0313-1191, Ogurlieva B. B. ORCID: none, Odegova A. A. ORCID: 0000-0001-9691-6969, Omarova Yu. M. ORCID: 0000-0002-0942-6070, Omurzakova N. A. ORCID: 0000-0003-3970-9706, Ospanova Sh. O. ORCID: none, Pahomova E. V. ORCID: 0000-0002-8335-4626, Petrov L. D. ORCID: none, Plastinina S. S. ORCID: 0000-0002-0534-5986, Pogrebetskaya V. A. ORCID: none, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168, Ponomarenko E. V. ORCID: none, Popova L. L. ORCID: 0000-0003-0549-361X, Prokofeva N. A. ORCID: 0000-0002-7679-413X, Pudova I. A. ORCID: none, Rakov N. A. ORCID: none, Rakhimov A. N. ORCID: none, Rozanova N. A. ORCID: none, Serikbolkyzy S. ORCID: none, Simonov A. A. ORCID: 0000-0002-7915-3880, Skachkova V. V. ORCID: 0000-0001-7512-2414, Smirnova L. A. ORCID: 0000-0002-2083-0373, Soloveva D. V. ORCID: 0000-0001-5695-0433, Soloveva I. A. ORCID: 0000-0002-1999-9534, Sokhova F. M. ORCID: 0000-0002-6208-2908, Subbotin A. K. ORCID: none, Sukhominova I. M. ORCID: none, Sushilova A. G. ORCID: 0000-0002-7277-5046, Tagayeva D. R. ORCID: none, Titojkina Yu. V. ORCID: 0000-0001-9974-359X, Tikhonova E. P. ORCID: 0000-0001-6466-9609, Tokmin D. S. ORCID: none, Torgunakova M. S. ORCID: 0000-0002-5483-0048, Trenogina K. V. ORCID: 0000-0002-4137-5533, Trostianetkaia N. A. ORCID: none, Trofimov D. A. ORCID: 0000-0001-7613-7132, Tulichev A. A. ORCID: 0000-0002-3157-2218, Tupitsin D. I. ORCID: none, Tursunova A. T. ORCID: none, Tiurin A. A. ORCID: none, Ulanova N. D. ORCID: 0000-0002-5107-6051, Fatenkov O. V. ORCID: 0000-0002-4928-5989, Fedorishina O. V. ORCID: 0000-0002-0155-676X, Fil T. S. ORCID: none, Fomina I. Yu. ORCID: none, Fominova I. S. ORCID: none, Frolova I. A. ORCID: none, Tsvinger S. M. ORCID: 0000-0003-2082-9839, Tsoma V. V. ORCID: 0000-0002-0662-1217, Cholponbaeva M. B. ORCID: none, Chudinovskikh T. I. ORCID: 0000-0002-7515-2215, Shakhgil'dyan L. D. ORCID: 0000-0003-3302-4757, Shevchenko O. A. ORCID: none, Sheshina T. V. ORCID: none, Shishkina E. A. ORCID: 0000-0001-6965-7869, Shishkov K. Yu. ORCID: 0000-0003-2942-6200, Sherbakov S. Y. ORCID: none, Yausheva E. A. ORCID: none.

*Corresponding author: arut@ossn.ru

Received: 20.02.2021 **Revision Received:** 27.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Belenkov Y. N., Konradi A. O., Lopatin Y. M., Rebrov A. P., Tereshchenko S. N., Chesnikova A. I.,

Hayrapetyan H. G., Babin A. P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Balykova L. A., Blagonravova A. S., Boldina M. V., Vaisberg A. R., Galyavich A. S., Gomonova V. V., Grigorieva N. U., Gubareva I. V., Demko I. V., Evzerikhina A. V., Zharkov A. V., Kamilova U. K., Kim Z. F., Kuznetsova T. Yu., Lareva N. V., Makarova E. V., Malchikova S. V., Nedogoda S. V., Petrova M. M., Pochinka I. G., Protasov K. V., Protsenko D. N., Ruzanov D. Yu., Sayganov S. A., Sarybaev A. Sh., Selezneva N. M., Sugraliev A. B., Fomin I. V., Khlynova O. V., Chizhova O. Yu., Shaposhnik I. I., Schukarev D. A., Abdrahmanova A. K., Avetisian S. A., Avoyan H. G., Azarian K. K., Aimakhanova G. T., Ayipova D. A., Akunov A. Ch., Alieva M. K., Aparkina A. V., Aruslanova O. R., Ashina E. Yu., Badina O. Y., Barisheva O. Yu., Batchayeva A. S., Bitieva A. M., Bikhteyev I. U., Borodulina N. A., Bragin M. V., Budu A. M., Burygina L. A., Bykova G. A., Varlamova D. D., Vezikova N. N., Verbitskaya E. A., Vilкова O. E., Vinnikova E. A., Vustina V. V., Galova E. A., Genkel V. V., Gorshenina E. I., Gostishev R. V., Grigorieva E. V., Gubareva E. Yu., Dabylova G. M., Demchenko A. I., Dolgikh O. Yu., Duvanov I. A., Duyshobayev M. Y., Evdokimov D. S., Egorova K. E., Ermilova A. N., Zheldybayeva A. E., Zarechnova N. V., Ivanova S. Yu., Ivanchenko E. Yu., Ilina M. V., Kazakovtseva M. V., Kazymova E. V., Kalinina Yu. S., Kamardina N. A., Karachenova A. M., Karetnikov I. A., Karoli N. A., Karpov O. V., Karsiev M. Kh., Kaskaeva D. S., Kasymova K. F., Kerimbekova Zh. B., Kerimova A. Sh., Kim E. S., Kiseleva N. V., Klimenko D. A., Klimova A. V., Kovalishena O. V., Kolmakova E. V., Kolchinskaya T. P., Kolyadich M. I., Kondriakova O. V., Konoval M. P., Konstantinov D. Yu., Konstantinova E. A.,

Kordukova V. A., Koroleva E. V., Kraposhina A. Yu., Kriukova T. V., Kuznetsova A. S., Kuzmina T. Y., Kuzmichev K. V., Kulchoreeva Ch. K., Kuprina T. V., Kouranova I. M., Kurenkova L. V., Kurchugina N. Yu., Kushubakova N. A., Levankova V. I., Levin M. E., Lyubavina N. A., Magdeyeva N. A., Mazalov K. V., Majsenko V. I., Makarova A. S., Maripov A. M., Marusina A. A., Melnikov E. S., Moiseenko N. B., Muradova F. N., Muradyan R. G., Musaelian Sh. N., Nikitina N. M., Ogurlieva B. B., Odegova A. A., Omarova Yu. M., Omurzakova N. A., Ospanova Sh. O., Pahomova E. V., Petrov L. D., Plastinina S. S., Pogrebetskaya V. A., Polyakov D. S., Ponomarenko E. V., Popova L. L., Prokofeva N. A., Pudova I. A., Rakov N. A., Rakhimov A. N., Rozanova N. A., Serikbolkyzy S., Simonov A. A., Skachkova V. V., Smirnova L. A., Soloveva D. V., Soloveva I. A., Sokhova F. M., Subbotin A. K., Sukhomlinova I. M., Sushilova A. G., Tagayeva D. R., Titojkina Yu. V., Tikhonova E. P., Tokmin D. S., Torgunakova M. S., Trenogina K. V., Trostianetckaia N. A., Trofimov D. A., Tulichev A. A., Tupitsin D. I., Tursunova A. T., Tiurin A. A., Ulanova N. D., Fatenkov O. V., Fedorishina O. V., Fil T. S., Fomina I. Yu., Fominova I. S., Frolova I. A., Tsvinger S. M., Tsoma V. V., Cholponbaeva M. B., Chudinovskikh T. I., Shakhgildyan L. D., Shevchenko O. A., Sheshina T. V., Shishkina E. A., Shishkov K. Yu., Sherbakov S. Y., Yausheva E. A. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4358

Организатором регистров "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ) и "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных SARS-CoV-2" период второй волны (АКТИВ 2) является Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ). Эксперты ЕАТ полагают, что влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), на течение коморбидных состояний в отдаленном периоде становится актуальной проблемой для здравоохранения. Отсутствие популяционного иммунитета, быстрое распространение вируса, относительно высокая частота тяжелых форм болезни (~10-20% случаев, особенно у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания), полиорганность поражения, выраженность системной воспалительной реакции, наличие локального сосудистого поражения, с преимущественным повреждением сосудов микроциркуляторного русла, позволяют считать, что инфицирование SARS-CoV-2 может увеличить вероятность прогрессирования имеющейся сопутствующей патологии. В настоящее время в Евразийском регионе не существует клинических регистров, предназначенных для сбора и анализа информации об отдаленных последствиях в отношении течения сопутствующих коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19. Создание регистра для оценки влияния COVID-19 на динамику хронических неинфекционных заболеваний в отдаленном периоде является важной научно-практической работой.

Главной задачей регистра АКТИВ является получение информации о влиянии коморбидности на тяжесть течения COVID-19 и оценка динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3, 6, 12 мес. после выздоровления

(выписка из стационара или выписка после амбулаторного лечения). Кроме этого, в момент создания регистра АКТИВ было не ясно будет ли "вторая волна" пандемии, однако высокую вероятность такого события предполагали эксперты. Потому возник вопрос: "будут ли отличаться факторы риска инфицирования, распределение фенотипов больных и исходы болезни у госпитализированных пациентов "первой волны" и "второй волны"? Анализ госпитализированных пациентов возможной "второй волны" запланирован в регистре "АКТИВ 2".

В регистр АКТИВ будут включены как госпитализированные пациенты, так и получавшие амбулаторное лечение. В ходе заполнения регистра АКТИВ будет получена следующая важная информация:

- вновь возникшие неинфекционные, инфекционные и онкологические заболевания (срок наблюдения: 12 мес. с момента обращения за медицинской помощью по поводу COVID-19);
- динамика тяжести уже существовавших хронических заболеваний (срок наблюдения: 12 мес. с момента обращения за медицинской помощью по поводу COVID-19);
- динамика традиционных факторов риска: общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, глюкоза крови, уровень артериального давления, индекс массы тела (срок наблюдения: 12 мес. с момента обращения за медицинской помощью по поводу COVID-19);
- степень тяжести COVID-19 в зависимости от ранее существовавших заболеваний и факторов риска основных неинфекционных заболеваний;
- появление новых случаев инвалидности/изменение степени инвалидности (срок наблюдения: 12 мес. с момента обращения за медицинской помощью по поводу COVID-19);

- частота летальных исходов (срок наблюдения: 12 мес. с момента обращения за медицинской помощью по поводу COVID-19).

Популяция пациентов. В регистр будут включаться мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии), находящиеся на лечении в стационаре или получающие лечение на дому.

Территория выполнения регистра. Территория выполнения регистра — 25 центров в 5 федеральных округах Российской Федерации (РФ), центры в Республике Армения, в Республике Казахстан, в Республике Кыргызстан, в Республике Беларусь, в Республике Молдова, в Республике Узбекистан. Расчетная мощность регистра не менее 5400 пациентов.

Определения. Хронические неинфекционные заболевания определялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Мультиморбидным считали пациента, имеющего 2 и более верифицированных заболеваний и получавшего лечение по поводу этих заболеваний.

Дизайн исследования. Дизайн исследования: многоцентровой регистр с двумя непересекающимися ветвями (амбулаторная ветвь и госпитальная ветвь). В обеих ветвях регистра предусмотрено 6 визитов (табл. 1). Продолжительность наблюдения 12 мес. Планируется анализировать данные медицинского обследования пациента (первичным документом является история болезни или амбулаторная карта) и данные, полученные с помощью телефонных опросов по стандартной анкете через 3, 6, 12 мес. после выздоровления от COVID-19.

Организация регистра. Начало набора пациентов 29 июня 2020г, завершение набора 29 ноября 2020г. Завершение регистра 29 ноября 2021г. Организуют и контролируют работу регистра 3 комитета: организационный, наблюдательный и комитет по анализу конечных точек и контролю заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК). ИРК и документооборот только электронные. Регистр формируют 140 врачей в 25 центрах. Каждая ИРК проходит контроль мониторов.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза осуществлена Этическим комитетом Pirogov Russian National Research Medical University для центров в РФ и локальными этическими комитетами в других странах, участвующих в работе регистра. Регистрация регистра: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384.

Сайт регистра. Информация о Регистре располагается на сайте Евразийской ассоциации терапевтов или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>, доступной со стационарных и мобильных устройств.

Сбор данных. В случае соответствия пациента критериям включения (см. раздел “Популяция пациентов”), он включается в одну из ветвей регистра: либо амбулаторную, либо госпитальную. На пациента заполняется деперсонифицированная ИРК с фиксацией последующих дат визитов пациента. Вся информация, получаемая о пациенте, согласно правилам качественной клинической практики носит конфиденциальный характер, в ИРК вносится только присвоенный автоматически уникальный номер (идентификатор) пациента.

Регистр АКТИВ 2

Цель регистра АКТИВ 2: изучить различия популяций, сопутствующих заболеваний, схем лечения, полученные в ходе статистического сравнения основных показателей АКТИВ и АКТИВ 2 у пациентов во время госпитального периода.

Популяция пациентов. В регистр будут включены мужчины и женщины с диагнозом COVID-19 старше 18 лет с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии), находящиеся на лечении в стационаре в период с 01.10.2020.

Территория выполнения регистра. Территория выполнения регистра — 18 центров в 5 федеральных округах РФ и в Республике Беларусь. Расчетная мощность регистра 2500 пациентов.

Дизайн исследования. Многоцентровой регистр. Продолжительность наблюдения — время пребывания в стационаре. Планируется проанализировать ретроспективно историю болезни и исход болезни.

Таблица 1

Дизайн регистра АКТИВ SARS-CoV-2

№	Визиты	Амбулаторная ветвь Регистра	Госпитальная ветвь Регистра
1	Включение	Ретроспективные данные из амбулаторной карты	Ретроспективные данные из истории болезни
2	7-12 сут.	Ретроспективные данные из амбулаторной карты	Ретроспективные данные из истории болезни
3	Исход (выписка/смерть)	Ретроспективные данные из амбулаторной карты	Ретроспективные данные из истории болезни
4	Через 3 мес. после выписки	Телефонный звонок	Телефонный звонок
5	Через 6 мес. после выписки	Телефонный звонок	Телефонный звонок
6	Через 12 мес. после выписки	Телефонный звонок	Телефонный звонок

Организация регистра. Начало набора пациентов 01 октября 2020г, завершение набора 30 марта 2021г.

Регистрация регистра: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04709120.

Сайт регистра. Информация о Регистре располагается на сайте Евразийской ассоциации терапевтов или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>, доступной со стационарных и мобильных устройств.

Методы статистического анализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2. Обработка данных в рамках регистра будет осуществляться с применением статистического пакета IBM SPSS Statistics 25. Работа будет проводиться в несколько этапов.

Этап 1. Подготовка данных. Основной 1 этапа является вычистка количественных наблюдений (результаты лабораторной и инструментальной диагностики, дозировки препаратов и прочее) от ошибок ввода и использования разных шкал (например, нг/мл, мкг/мл, мкг/л для D-димера). В рамках данного этапа будет также проведено конструирование новых признаков, таких как наличие конкретных интересующих вариантов полиморбидности, наличие значимой отрицательной динамики отдельных показателей (данных компьютерной томографии, D-димера и C-реактивного белка), расчет комбинированных переменных (индекс массы тела, скорость клубочковой фильтрации и прочее). Наконец, для целей моделирования и кластеризации (этап 4) будет проведена регуляризация количественных переменных методом Z-масштабирования.

Этап 2. Разведочный анализ. В первую очередь будет проведена проверка количественных переменных на нормальность с применением критерия согласия Шапиро-Уилка ($p=0,05$) и графического анализа. Подавляющее большинство числовых переменных не имеют нормального распределения, вследствие чего этап 3 (см. ниже) будет реализован преимущественно с применением непараметрических тестов.

С помощью логистической регрессии (сначала однофакторной, затем многофакторной методом пошагового построения) будут выявлены переменные, наиболее значимо влияющие на интересующие исходы (летальность, перевод на искусственную вентиляцию легких, развитие цитокинового шторма и прочее).

Наконец, для избежания мультиколлинеарности и некорректной интерпретации взаимосвязей будут построены корреляционные матрицы и многоходовые таблицы частот. На основе этих данных и результатов логистической регрессии будет проведена финальная корректировка гипотез в рамках регистра.

Этап 3. Проверка гипотез. Подавляющее большинство гипотез будет проверяться с помощью непараметрических критериев:

- Гипотезы о взаимосвязи количественных переменных — с применением ранговой корреляции Пирсона;

- Гипотезы об отличии количественных показателей интересующих групп (клинические параметры, степень оксигенации) — с применением критерия Краскелла-Уоллиса/критерия Манна-Уитни;

- Гипотезы о различной частоте событий в группах (смертность, госпитализации и пр.) — с применением критерия Хи-Квадрат Пирсона. В группах 2×2 с малым количеством наблюдений — с помощью поправки на непрерывность Йейтса.

Для всех гипотез будет рассчитано отношение шансов. В ряде случаев отношение шансов планируется корректировалось на значимые сопутствующие факторы, выявленные в рамках этапа 2: возраст, число заболеваний в анамнезе и прочее с применением многофакторной логистической регрессии.

Все гипотезы тестировались на уровне значимости $p=0,05$. Апостериорные межгрупповые сравнения проводились с применением поправки Бонферрони.

Этап 4. Моделирование и кластеризация. На финальном этапе регистра планируется:

А) Моделирование неблагоприятных исходов пациентов: логистическая регрессия методом “пошагово вверх” с контролем коллинеарности предикторов и итеративным построением (бэггинг).

Б) Кластеризация пациентов по демографическим (пол-возраст) параметрам и анамнезу (сопутствующие заболевания) с дальнейшим сравнением исходов между кластерами: “фенотипизация” пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2. Планируется применение как метода K-средних, так и иерархических методов кластеризации.

Обсуждение

За последние 20 лет четыре крупных вспышки вирусных инфекционных заболеваний стали причиной большого количества смертей во всем мире: SARS, грипп H1N1, MERS и COVID-19. Все они изначально клинически проявляются как инфекции верхних и нижних дыхательных путей, но могут прогрессировать до полиорганной недостаточности [1]. В исследовании Chu KH, et al. было изучено отдаленное влияние инфицирования SARS на функциональное состояние почек: среди 536 пациентов с SARS у 36 (6,7%) развилось нарушение функции почек, которое проявлялось в среднем через 20 дней (диапазон 5-48 дней) после начала вирусной инфекции, несмотря на исходный нормальный уровень креатинина в плазме [2]. Согласно исследованию Wu Q, et al. у пациентов, переболевших SARS-CoV, обнаружены нарушения метаболизма липидов и глюкозы с повышенными уровнями phosphatidylinositol and lysophosphatidylinositol [3]. Другое исследование Yang JK, et al. показало, что коронавирус SARS может вызывать повреждение почек, сердца, легких и эндокринной части поджелудочной железы [4].

В исследовании Leow MK, et al. из 61 пациента, перенесших SARS-CoV, у 39,3% пациентов наблюдались признаки гипокортицизма. Дисфункция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у большинства разрешилась в течение года. Двое (3,3%) из когорты пациентов с гипокортицизмом имели преходящий субклинический тиреотоксикоз, а четыре (6,7%) имели биохимический гипотиреоз [5]. Существует небольшое количество исследований, анализирующих поражение сердечно-сосудистой системы в результате инфекции SARS-CoV-1 и MERS. Так описаны острый коронарный синдром, преходящая диастолическая дисфункция, гипотензия, брадикардия, преходящая кардиомегалия [6-11]. Таким образом, проблема отдаленных изменений у пациентов, перенесших инфицирование коронавирусами, становится актуальной проблемой современной медицины, изучение которой, бесспорно, должно начинаться с регистров.

По данным сайта Trials.gov в настоящее время в мире выполняется 91 регистр, посвященный анализу пациентов, заболевших COVID-19. Классификация регистров представляется сложной и трудно выполнимой задачей, тем не менее, необходимой для того, чтобы знать на какие клинические значимые вопросы мы сможем ожидать ответы в недалеком будущем. Нам представляется целесообразным деление регистров по следующему принципу: *изучающие течение*

COVID 19 в особых популяциях пациентов (больные онкологическими заболеваниями [12], больные хронической обструктивной болезнью легких [13], больные онко-гематологическими заболеваниями [14], больные ревматологическими заболеваниями [15] и больные сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]); *изучающие осложнения, зафиксированные у больных COVID-19* (тромбоэмболией легочной артерии [17], миокардитом [18], нарушениями ритма сердца [19], с острой сердечной недостаточностью [20], с артериальными и венозными тромбозами [21]); *изучающие влияние отдельных лекарственных средств и воздействий на течение COVID-19* (аэробных нагрузок [22], различных режимов лекарственной терапии [23]); *изучающие возникшие изменения у пациентов, перенесших COVID-19* (состояние системы иммунитета [24], качество жизни [25]).

Отдельный вид регистров составляют исследования, оценивающие динамику клинического состояния полиморбидных пациентов, перенесших COVID-19. Не оспаривая ценность для реальной практики данных, которые планируется получить в краткосрочных регистрах продолжительностью до 1 года [26] и малочисленных (до 1 тыс. пациентов [27]), от 1 тыс. до 3 тыс. пациентов [28] — считаем, что исходная многогранность полиморбидных пациентов и трудности в оценке динамики исходного состояния требуют для решения поставлен-

Таблица 2

Регистры с периодом наблюдения 1 год и более

Название регистра (№ в библиографии статьи)	Количество пациентов/ период наблюдения (годы)	Цель регистра
Cardiopulmonary Inflammation and Multi-System Imaging During the Clinical Course of COVID-19 Infection in Asymptomatic and Symptomatic Persons	180/1	Понимание различий степени заболевания, вызванных вирусом COVID-19.
A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity	900/3	Получение информации о любых долгосрочных медицинских проблемах, которые могут возникнуть у людей, перенесших COVID-19, и о том, развивают ли они иммунный ответ на SARS-CoV-2, обеспечивающий защиту от повторного заражения.
Austrian COVID-19 Registry	1000/2	Регистр AGMT-COVID-19 представляет собой многоцентровую наблюдательную когорту пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2. Данные будут собираться со всех сайтов в Австрии, желающих принять участие. Из-за неоперативного характера регистра AGMT_COVID-19 в eCRF передаются только общепринятые данные, которые уже были записаны в медицинской карте пациента.
Prospective Hospital Registry of Patients With Suspected or Confirmed Coronavirus Infection (COVID-19) and Community-acquired Pneumonia (TARGET-VIP)	1124/2	Перспективный медицинский регистр таких пациентов (подтвержденных или подозреваемых в тяжелой форме COVID-19 или внебольничной пневмонии), госпитализированных в Национальный медико-хирургический центр, предназначен для анализа и сравнения их клинических и инструментальных данных, сопутствующих заболеваний, лечения, краткосрочных и долгосрочных результатов в реальной клинической практике.
COVID-19 Recovered Volunteer Research Participant Pool Registry	10000/20	Это проспективный наблюдательный регистр пациентов, перенесших COVID-19, у которых больше нет симптомов. Данный регистр предназначен для проведения исследований, связанных с серологическим тестированием, характеристикой иммунитета и иммунного ответа, разработкой вакцины и донорами плазмы выздоровевших лиц.
Natural History of Post-Coronavirus Disease 19 Convalescence at the National Institutes of Health	1200/3	В этом исследовании исследователи будут использовать данные опроса в целях описания различных способов лечения от COVID-19. Они также будут использовать эти данные в целях оказания помощи в проведении будущих исследований, чтобы понять, почему некоторые люди выздоравливают частично.

Таблица 2. Продолжение

Название регистра (№ в библиографии статьи)	Количество пациентов/ период наблюдения (годы)	Цель регистра
The McMaster Multi-Regional COVID-19 Hospital Case Registry (COREG)	1500/1	Регистр McMaster Multi-Regional Hospital Coronavirus (COREG) – это платформа, которая собирает подробные данные о случаях лабораторно подтвержденных стационарных и амбулаторных пациентов с COVID-19. Платформа COREG предоставит быстрые высококачественные доказательства для улучшения профилактики и клинического ведения COVID-19 у пожилых людей в Канаде и за рубежом. Платформа COREG также предоставит исследователям и партнерам полные клинические данные на региональном уровне о случаях COVID-19 в целях информирования о быстром принятии решений и прогнозов, дополнительных исследований, расширений и связей по всем затронутым популяциям.
COVID-19 Survivorship Registry	350/1	Цели исследования включают предоставление структурной и функциональной информации о легких и сердце с использованием визуализации грудной клетки, МРТ, ЭхоКГ, спирометрии и маркеров крови для оценки тяжести сердечно-легочного поражения и краткосрочных и долгосрочных последствий инфекции COVID-19, а также оценки показателей психического здоровья и качества жизни.
Innovative Support for Patients With SARS-COV2 Infections (COVID-19) Registry (INSPIRE)	4800/1,5	В исследовании будет использоваться цифровая платформа для длительного отслеживания исчерпывающей информации, включая самоотчет пациентов, а также данные, описывающие процесс и результат лечения в электронной медицинской карте (ЭМК) большой репрезентативной выборки пациентов, обследуемых по SARSCOV2.
Behavior, Environment And Treatments for Covid-19 (BEAT19)	100000/1	Цель исследования – понять на популяционном уровне симптоматическое течение заболевания у пациентов с COVID-19 или с подозрением на COVID-19 при самоизоляции или в условиях карантина. Симптомы будут измеряться с использованием ежедневного отчета, полученного от STCAE-PRO, а также открытого ответа. Исходы будут оцениваться на основе продолжительности и тяжести инфекции, госпитализации, отсутствия наблюдения или смерти. В регистре, ориентированном на пациента, пациенты сами могут предполагать, предлагать и/или представлять доказательства или идеи для соответствующего сбора.
Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)	5400/1	Некоммерческое деперсонализированное мультицентровое реестровое исследование по анализу динамики хронических неинфекционных заболеваний после заражения SARS-CoV-2 в когорте взрослых пациентов России. Ретроспективный анализ историй болезни и исходов у взрослых с ранее существовавшими состояниями после инфекции SARS-CoV-2 и проспективный мониторинг состояния здоровья в течение 3, 6 и 12 месяцев после выписки. Сопутствующие заболевания, усугубляющие факторы риска, измеряются путем оценки ряда показателей, таких как динамика диабета, ХБП, ХОБЛ, бронхиальной астмы, частота гипертонических кризов, сосудистых осложнений и др.

ных задач как большего количества пациентов (например, предполагающие включение >5 тыс. пациентов), так больших сроков наблюдения (табл. 2). Представляемый нами регистр АКТИВ является международным, включающим данные о пациентах 7 стран евразийского региона, рассчитан на включение не менее 5400 пациентов, тяжесть состояния которых потребовала либо госпитализации, либо позволила оставить пациента для лечения в амбулаторных условиях. В рамках регистра планируется проспективное наблюдение за пациентами на протяжении года, при этом сохраняется возможность продления исследования при соответствующем решении наблюдательного комитета. Публикация данных, полученных в ходе наблюдения за пациентами 12 мес., является обязательной. Будет проведена оценка таких показателей, как обращаемость за экстренной и плановой медицинской помощью, необходимость в госпитализации, возникновение инвалидности, анализ течения коморбидных заболеваний, заболеваемость неинфекционными заболеваниями

(например, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, декомпенсации сердечной недостаточности), что позволит сформировать представление о динамике имевшихся хронических заболеваний и оценить прогноз этих пациентов в пост COVID-19 период. Для сравнения — в COVID-19 Recovered Volunteer Research Participant Pool Registry (США) [29] предусматривается только периодическое серологическое тестирование выздоровевших пациентов. В регистре Behavior, Environment And Treatments for Covid-19 (BEAT19) (США) [30] предполагается наблюдение только за не госпитализированными пациентами с COVID-19. В Innovative Support for Patients With SARS-COV2 Infections (COVID-19) Registry (INSPIRE) (США) [31], в который предполагается включить 4800 пациентов, предполагается проанализировать заболеваемость миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости, а также частоту обращений за амбулаторной и стационарной медицинской помощью и летальность, но не предусмотрен анализ течения коморбидных

заболеваний и заболеваемость неинфекционными заболеваниями. Не менее важен вопрос: отличается ли течение COVID-19 в период первой волны (весна — начало осени 2020г) от второй волны (осень — зима 2020-2021гг)? Сравнению клинических особенностей течения болезни в период первой и второй волны у госпитализированных пациентов посвящен регистр АКТИВ 2.

Таким образом, для оптимизации лечебного процесса в реальной практике необходима принципиально новая информация, полученная в ходе

длительного проспективного наблюдения за пациентами, перенесшими инфицирование SARS-CoV-2. Эта задача является главной в международном регистре АКТИВ. Регистр АКТИВ 2 позволит сравнить особенности клинического течения первой и второй волны COVID-19 у госпитализированных пациентов.

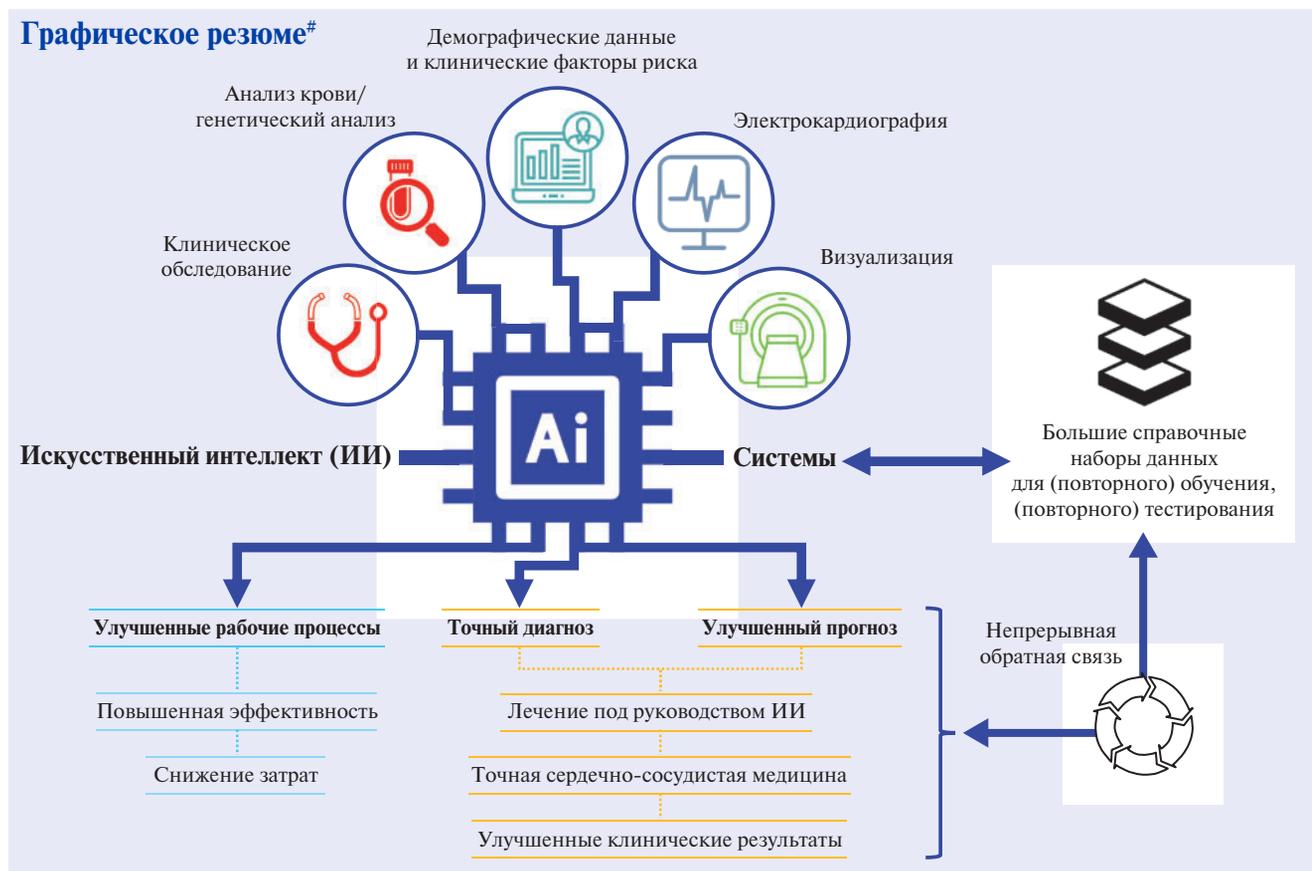
Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lombardi AF, Afsahi AM, Gupta A, Gholamrezanezhad A. Severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), influenza, and COVID-19, beyond the lungs: a review article [published online ahead of print, 2020 Nov 26]. *Radiol Med.* 2020;1-9. doi:10.1007/s11547-020-01311-x.
- Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005;67(2):698-705. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
- Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):9110. doi:10.1038/s41598-017-09536-z.
- 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):193-9. doi:10.1007/s00592-009-0109-4.
- Leow MK, Kwek DS, Ng AW, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(2):197-202. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-72. doi:10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
- Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(2):195-204. doi:10.1043/1543-2165(2004)128<195:Aod dts>2.0.Co;2.
- Yu CM, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):140-4. doi:10.1136/pgmj.2005.037515.
- Li SS, Cheng CW, Fu CL, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003;108(15):1798-803. doi:10.1161/01.Cir.0000094737.21775.32.
- Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:129-33. doi:10.1016/j.ijid.2016.06.015.
- Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80. doi:10.5144/0256-4947.2016.78.
- Prospective Cohort Study to Describe the Clinical Characteristics of COVID-19, the Acquired Immune Response and the Biological and Clinical Parameters of Patients Followed in Oncology by the Saint-Joseph Hospital Group for a Period of 6 Months During the COVID-19 Pandemic (OBVIONCO). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04437719*
- Chronic Lung Disease and COVID-19: Understanding Severity, Recovery and Rehabilitation Needs (LAUREL). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04628039*
- Multicentric Registry of Patients With Acute Leukemia Infected by COVID-19 (COVLA). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04452604*
- COVID-19 in a Single Large UK Rheumatology Centre and Impact on QOL. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04542031*
- The Global PCHF-COVICAV Registry (PCHF-COVICAV). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04390555*
- Registry of the Evolution of Diagnosed and/or Hospitalized Patients for Pulmonary Embolism During the Covid-19 Pandemic (COVID-EP). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04465656*
- Hospital Registry of Acute Myocarditis: Evolution of the Proportion of Positive SARS-COV-2 (COVID19) Cases (MYOCOVID). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04375748*
- COVIDAR — Arrhythmias in COVID-19 (COVIDAR). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04437901*
- Impact of COVID-19 Outbreak in Cardiac Acute Care (CCU-COVID19). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04344912*
- COVID-19 Registry to Assess Frequency, Risk Factors, Management, and Outcomes of Arterial and Venous Thromboembolic Complications (CORONA-VTE NET). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04535128*
- COVID-19, Chronic Adaptation and Response to Exercise (COVID-CARE). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04595773*
- Observational Study of Follow-up of Hospitalized Patients Diagnosed With COVID-19 to Evaluate the Effectiveness of the Drug Treatment Used to Treat This Disease. COVID-19 Registry (RegCOVID19). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04347278*
- A COVID-19 Symptom, Exposure and Immune Response Registry. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348942*
- Post Acute COVID-19 Quality of Life (PAC-19QoL) Tool Development and Patient Registry (PAC-19QoLReg). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04586413*
- CORONA Germany- Clinical Outcome and Risk in Hospitalized COVID-19 Patients — A Registry From Germany (CORONA Germany). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04659187*
- Cardiopulmonary Inflammation and Multi-System Imaging During the Clinical Course of COVID-19 Infection in Asymptomatic and Symptomatic Persons. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04401449*
- Natural History of Post-Coronavirus Disease 19 Convalescence at the National Institutes of Health. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04573062*
- COVID-19 Recovered Volunteer Research Participant Pool Registry. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04359602*
- Behavior, Environment And Treatments for Covid-19 (BEAT19). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04321811*
- Innovative Support for Patients With SARS-COV2 Infections (COVID-19) Registry (INSPIRE). 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04610515*

Год в сердечно-сосудистой медицине, 2020 г.: цифровое здравоохранение и инновации

Antoniades Ch.^{1,2}, Asselbergs F. W.^{3,4}, Vardas P.^{5,6}



Ключевые слова: искусственный интеллект, технология глубокого обучения, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, машинное обучение, цифровое здравоохранение, массив данных.

Отношения и деятельность: да. Информация указана в тексте статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность доктору Christos Kotanidis за его технический вклад в составление графического резюме.

¹Центр неотложной сосудистой визуализации, Оксфордский университет, Клиника Джона Рэдклиффа, Оксфорд, Великобритания; ²Отделение кардиоваскулярной медицины, Медицинский факультет Рэдклиффа, Оксфордский университет, Клиника Джона Рэдклиффа, Оксфорд, Великобритания; ³Отделение кардиологии, отделел сердца и легких, Университетский медицинский центр Утрехта, Университет Утрехта, Утрехт, Нидерланды; ⁴Институт сердечно-сосудистых наук и Институт информатики здравоохранения, факультет наук о здоровье населения, университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; ⁵Отдел кардиологии, Группа больниц HYGIEIA, Афины, Греция; ⁶Кафедра кардиологии, Медицинская школа, Университет Крита, Ираклион, Греция.

Antoniades Ch.* ORCID: 0000-0002-6983-5423, Asselbergs F.W. ORCID: 0000-0002-1692-8669, Vardas P. ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Tel.: +44 1865228340, e-mail: charalambos.antoniades@cardiov.ox.ac.uk

Оригинальная публикация: Antoniades C, Asselbergs FW, Vardas P. The year in cardiovascular medicine 2020: digital health and innovation. *European Heart Journal* (2021);42:732-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1065

© Автор(ы) 2021 г. Все права защищены; запрещается полное или частичное воспроизведение или передача настоящего издания в любом виде и любыми средствами, включая фотокопирование и любую электронную форму, без письменного разрешения держателя авторского права. Для получения разрешений обращаться по эл. почте: journals.permissions@oup.com.

Настоящая статья находится в Открытом доступе, распространяется на условиях лицензии Creative Commons "С указанием авторства — некоммерческая" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), которая разрешает некоммерческое повторное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии правильного цитирования оригинальной работы. Для коммерческого повторного использования обращаться по эл. почте: contactjournals.permissions@oup.com.

Мнения, выраженные в статье Журнала, воспроизведенной в качестве настоящей перепечатки, принадлежат авторам и соавторам и не обязательно отра-

жают мнения Европейского общества кардиологов (ЕОК), редакторов, редакционного совета, Издательства Оксфордского университета (Oxford University Press, OUP) или организации, к которой принадлежат авторы.

Упоминание торговых названий, коммерческих продуктов или организаций, а также включение рекламных объявлений в переиздание не дает основания на одобрения Журнала, редакторов, редакционной коллегии, OUP или организации, к которой принадлежат авторы. Редакторы и издатели приняли все разумные меры предосторожности для проверки названий и доз лекарственных препаратов, результатов экспериментальных работ и клинических результатов, опубликованных в Журнале. Окончательная ответственность за использование и дозировку лекарственных препаратов, упомянутых в настоящем издании, а также за интерпретацию опубликованных материалов лежит на практикующем враче, а редакторы и издатели не несут ответственность за ущерб, возникший в результате любой ошибки или упущения в Журнале или в настоящем издании. Просьба сообщать редакторам о любых ошибках.

OUP, OPL и EOK не несут никакой ответственности за точность переведенного издания, за любые ошибки, упущения или неточности, а также за любые вытекающие из этого последствия. Российское кардиологическое общество несет полную ответственность за перевод и настоящее переиздание.

Печатается с разрешения OUP от имени EOK: Графическое резюме — Antoniadou C, Asselbergs FW, Vardas P. Год в сердечно-сосудистой медицине,

2020 г.: цифровое здравоохранение и инновации, Европейский кардиологический журнал, 2021 г.: doi:10.1093/eurheartj/ehaa1065; рисунки: Alfonso F, Gonzalo N, Rivero F, Escaned J. Год в сердечно-сосудистой медицине, 2020 г.: интервенционная кардиология. Европейский кардиологический журнал, 2021 г.: doi:10.1093/eurheartj/ehaa1096.

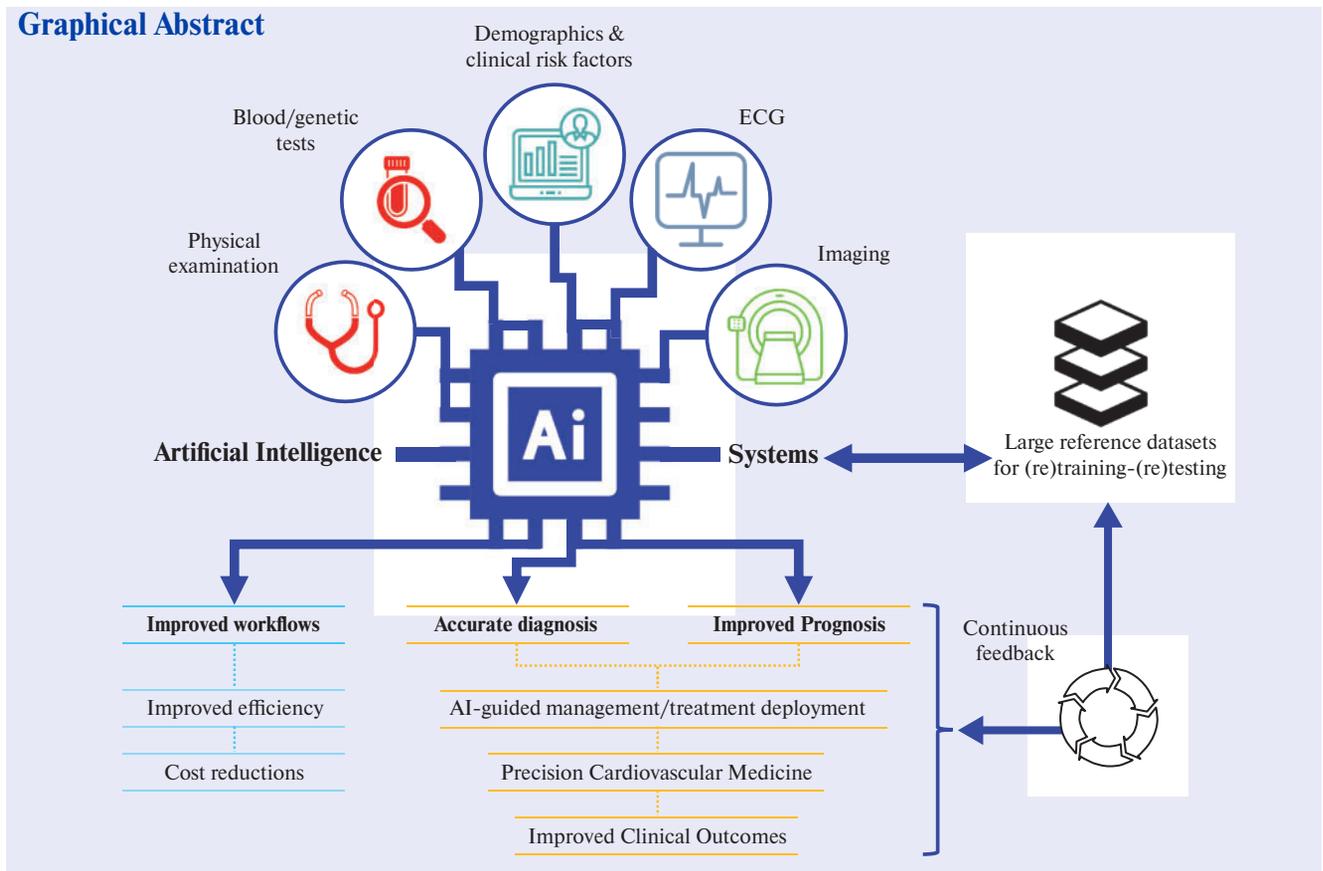
EOK — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — искусственный интеллект, ККА — кальциноз коронарных артерий, КМ — кардиоваскулярная медицина, КТ — компьютерная томография, КТА — компьютерная томографическая ангиография, СН — сердечная недостаточность, СНС — сверточные нейронные сети, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, ЕНЖ — Европейский кардиологический журнал, FAI — индекс аттенуации жира, FRP — Fat Radiomic Profile/индекс жирового радиомического профиля, OUP — Oxford University Press.



Для цитирования: Antoniadou C, Asselbergs FW, Vardas P. Год в кардиоваскулярной медицине, 2020 г.: цифровое здравоохранение и инновации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4425. doi:10.15829/1560-4071-2021-4425

The year in cardiovascular medicine 2020: digital health and innovation

Antoniadou Ch.^{1,2}, Asselbergs F. W.^{3,4}, Vardas P.^{5,6}



Keywords: artificial intelligence, deep learning, atherosclerosis, cardiovascular diseases, machine learning, digital health, big data.

Relationships and Activities: yes. The information is given in the text of the article.

Acknowledgements. The authors are grateful to Dr. Christos Kotanidis for his technical contribution in drafting the graphical abstract.

Corresponding author. Tel.: +44 1865228340,
e-mail: charalambos.antoniades@cardiov.ox.ac.uk

¹Acute Vascular Imaging Centre, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ²Division of Cardiovascular Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ³Department of Cardiology, Division Heart & Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; ⁴Institute of Cardiovascular Science and Institute of Health Informatics, Faculty of Population Health Sciences, University College London, London, UK; ⁵Heart Sector, Hygeia Hospitals Groups, Athens, Greece; ⁶Cardiology Department, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece.

©Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. VC The Author(s) 2021. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

Original publication: Antoniades C, Asselbergs FW, Vardas P. The year in cardiovascular medicine 2020: digital health and innovation. *European Heart Journal* (2021);42:732-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1065

For citation: Antoniades C, Asselbergs FW, Vardas P. The year in cardiovascular medicine 2020: digital health and innovation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4425. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4425

Received 6 October 2020; revised 26 November 2020; editorial decision 14 December 2020; accepted 18 December 2020; online publish-ahead-of-print 3 January 2021.

Введение

Достижения в области цифрового здравоохранения, в особенности в области искусственного интеллекта (ИИ), очень приблизили нас к истинному внедрению персонализированной медицины. В 2020г произошел стремительный рост исследований с использованием различных форм ИИ, от контролируемого машинного обучения до неконтролируемого глубокого обучения, с применением во всех областях кардиоваскулярной медицины (КМ). В настоящее время ИИ переходит от исследований к внедрению, затрагивая все аспекты клинической кардиологии. Исследования, приближающие ИИ к клинической практике, охватывают широкий диапазон от анализа клинических и биохимических данных в реальном масштабе времени и расшифровки результатов до анализа снимков, расшифровки электрокардиограммы (ЭКГ), обнаружения аритмии или даже использования распознавания лиц в целях диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Мы рассмотрим несколько самых интересных разработок в области ИИ в кардиологии, опубликованных с осени 2019г по настоящее время. Исследования, освещенные в данной статье, дают лишь небольшое представление об этой бурно развивающейся области, создавая больше ожиданий в отношении того, что будет существовать в клинической практике в ближайшие годы.

В последние несколько лет цифровое здравоохранение, и в особенности ИИ, стремительно развиваются в области сердечно-сосудистой диагностики и терапии [1]. Действительно, с 2010 по 2020г число публикаций, использующих различные методы ИИ, увеличилось в >20 раз. После прошлогоднего конгресса Европейского общества кардиологов (ЕОК) роль ИИ в КМ была выделена в качестве нового рубежа в сердечно-сосудистой диагностике, открывающего путь к реализации персонализированных стратегий в сердечно-сосудистой терапии [1]. Аналогичным образом на последнем заседании Американской кардиологической ассоциации 2020г также была проведена сессия под названием

“Рекламная шумиха или надежда? Искусственный интеллект и машинное обучение в области визуализации”, напомнившая нам о том значении, которое придают этой области крупнейшие клинические общества КМ. Действительно, такие вопросы, как прозрачность алгоритмов и прозрачность свободного доступа к данным, являлись ключевыми. Концепция использования цифровых инноваций, в частности ИИ и больших данных, в целях оптимизации лечения при проведении клинических исследований и в конечном итоге в клинической практике рассматривалась в качестве основополагающего аспекта цифрового здравоохранения в будущем.

Внедрение ИИ в научные исследования, а также в клиническую практику в основном обусловлено технологическим прогрессом в области обработки и анализа больших данных. ИИ способен выполнять задачи машиной, свойственные для человеческого интеллекта, такие как решение проблем или распознавание образов, и обычно состоит из элементов положительного или отрицательного закрепления материала как части образовательного процесса, аналогичного тому, как обычно происходит человеческое обучение. Действительно, машинное обучение имеет способность улучшать свои знания посредством компьютера без программирования на это; таким образом, машины могут определять закономерности в цифровых данных и делать обобщения, извлекая уроки из своих наблюдений [2]. Неконтролируемое глубокое обучение используется для построения свёрточных нейронных сетей (СНС), которые распознают особенности цифровых данных, невидимые человеческому глазу. Такие данные могут являться клинической информацией, изображениями, ЭКГ или даже обычными “селфи”, сделанными с помощью камер смартфонов.

ИИ как инструмент прогнозирования и управления аритмиями

Лечение аритмии всегда было сложной задачей, особенно когда мы имеем дело с субклиническим

состоянием, таким как пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП), которое может впервые проявиться инсультом. Действительно, недавно было обнаружено, что включение клинических факторов риска (ФР) в алгоритм машинного обучения позволяет идентифицировать пациентов с риском развития ФП в популяции первичной медицинской помощи, состоящей из >600 человек в великобританском регистре “DISCOVER” [3]. Этот алгоритм может достичь отрицательной прогностической значимости 96,7% и чувствительности 91,8% к обнаружению ФП. В другом знаковом исследовании, опубликованном клиникой Мэйо в прошлом году [4], утверждается, что мы можем при использовании СНС в скрининге ЭКГ в 12 стандартных отведениях для получения данных, не видимых клиницистом, обнаружить субклиническую пароксизмальную ФП по ЭКГ синусового ритма с площадью AUC до 0,9. Данное исследование было проведено в популяции из >180 тыс. человек с >450 тыс. ЭКГ, включенных в обучающий набор, >64 тыс. ЭКГ во внутреннем валидационном наборе данных и >130 тыс. ЭКГ в тестовом наборе данных. Подобные алгоритмы могут полностью изменить популяционный скрининг ФП и, скорее всего, позволят своевременно назначать антикоагулянтное лечение для предотвращения кардиоэмболического инсульта. Поразительный размер этого набора данных приводит наглядный пример того, как следует проводить глубокое обучение для получения воспроизводимых, изменяющих практику инструментов. Подобные алгоритмы скоро будут доступны на наших портативных электрокардиографах в клинике. Одной из основных проблем алгоритмов глубокого обучения, используемых для расшифровки ЭКГ, является их подверженность состязательным примерам, что приводит к последовательной неправильной классификации теста путем обнаружения ложной картины, не обнаруживаемой человеческим глазом. Исследование Han X, et al. [5] недавно предоставило инструменты, необходимые для изучения влияния этих противоречащих картин на автоматизированную классификацию ЭКГ, и предоставило новые возможности для разработки соответствующих мер по смягчению последствий.

Недавний выпуск больших общедоступных баз данных ЭКГ, таких как РТВ-XL (который включает в себя ~21 тыс. записей от ~19 тыс. пациентов) [6] или одной из клиники г. Шаосин медицинского факультета Чжэцзянского университета (~10 тыс. пациентов) [7], внушает дополнительный оптимизм в тот факт, что за счет увеличения вариативности и этнического разнообразия наборов обучающих и контрольных данных эти приложения ЭКГ находятся недалеко от клинической реализации. В дополнение к использованию ИИ при выявлении ФП недавнее исследование построило глубокую нейронную сеть

для классификации различных типов ЭКГ с использованием >2,3 млн ЭКГ от >1,6 млн пациентов, продемонстрировав великолепную способность этих сетей обеспечивать точную интерпретацию тестов [8]. Наконец, в исследовании “Apple Heart Study” [9] было доказано, что использование смартфонов является очень эффективным способом выявления пациентов с субклинической пароксизмальной ФП. Это было крупное исследование, включающее ~420 тыс. участников, наблюдавшихся в среднем 117 дней через смартфоны. Технология, разработанная Apple, выявила 0,5% пациентов с потенциально аритмичным пульсом (у 34% из них была доказана ФП, подтвержденная ЭКГ). Хотя точная природа технологии, используемой в смартфоне, неизвестна, данное исследование доказывает, что крупные объемы данных могут быть собраны даже при помощи стандартных смартфонов или портативных устройств, таких как Apple Watch, открывая новые возможности для исследований больших данных и разработки алгоритмов ИИ для своевременного выявления сердечной аритмии у людей с бессимптомным течением болезни.

ИИ в борьбе

с сердечной недостаточностью (СН)

Стратификация риска играет ведущую роль в разработке стратегии лечения СН, учитывая, что ожидаемая выживаемость неизбежно влияет на решение об имплантации устройства [10]. В настоящее время решение об имплантации дефибриллятора и/или применении сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с СН зависит от четко определенных клинических, электрофизиологических и визуализационных характеристик [10, 11]. Однако недавнее исследование, опубликованное в Европейском кардиологическом журнале (ЕНЖ) в начале текущего года [12], напомнило нам, что прогнозирование реакции на СРТ, ориентированное на среднесрочные или долгосрочные результаты, должно быть ключевым фактором при принятии решений. Действительно, Tokodi M, et al. [12] использовали машинное обучение, чтобы помочь построить оценку риска для прогнозирования смертности после СРТ. Оценка использовала информацию из анамнеза, клинического осмотра, медицинских карт, ЭКГ, эхокардиографических и лабораторных данных, обычно получаемых в рамках обычных посещений больниц пациентов с СН, и, после обучения на 1510 пациентах с использованием алгоритма под названием “случайный лес”, она достигла замечательного прогностического значения по всем причинам смертности с площадью под ROC-кривой в диапазоне от 0,77 (при прогнозе на 1 год) до 0,8 (при прогнозе на 5 лет). Калькулятор рисков готов к использованию (шкала SEMMELWEIS-CRT, <https://arguscognitive.com/crt>) (рис. 1) [12]. Как отмечают авторы, данная

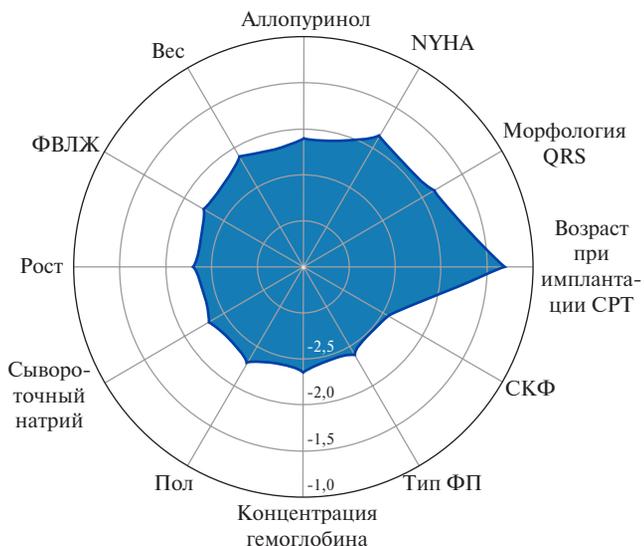


Рис. 1. 12 наиболее важных прогностических факторов летального исхода от всех причин, оцениваемых по шкале SEMMELWEIS-CRT. Важность каждого признака количественно оценивалась путем расчета снижения производительности модели (площади под ROC-кривой) после перестановки ее значений (метод важности признака перестановки). Чем выше его значение, тем важнее признак. Поскольку значения важности признаков были распределены в широком диапазоне (более десятков раз), для облегчения построения графика было выполнено логарифмическое преобразование базы-10 (Tokodi M, et al. [12], с разрешения OUP от имени EOK).

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, функциональный класс.

шкала может способствовать оперативному распознаванию пациентов высокого риска, направляя развертывание соответствующих профилактических мер [13]. Она также может помочь пациентам и их семьям в принятии предварительных решений по лечению [13], а также помочь клиницистам решить, каким пациентам в наибольшей мере подходит СРТ.

Результаты исследования согласуются с другим недавним исследованием, показывающим, что использование машинного обучения при интеграции клинических данных вместе с визуализационными характеристиками может дать значимую информацию о будущей реакции пациентов с СН на СРТ в популяции из >1,1 тыс. пациентов, взятых из исследования “MADIT-CRT” [14].

СРТ окажет ощутимое воздействие на прогноз пациента. Однако, прежде чем мы перейдем к данному этапу, необходимо понять, как лечить людей с высоким риском, выявленных с помощью таких алгоритмов, учитывая, что большинство факторов, включенных в эти модели, не поддаются лечению [15]. Для оценки клинической пользы и экономической эффективности применения таких алгоритмов в клинической практике необходимы рандомизированные клинические исследования.

Прошлый год принес также новые достижения при использовании ИИ в диагностике СН. Действительно, СНС были обучены на основе парных ЭКГ и трансторакальных эхокардиограмм от ~45 тыс. пациентов и проверены независимой когортой, состоящей из >52 тыс. пациентов [16]. ROC-кривая выявления систолической дисфункции с использованием интерпретации ЭКГ с усилением ИИ достигла площади 0,93. Этот впечатляющий результат подтверждает идею о том, что ИИ может извлекать бесценную информацию даже из простых, недорогих процедур, таких как ЭКГ, которые могут использоваться даже в виде скрининг-тестов для выявления субклинической СН в обществе.

ИИ в визуализации сердца

Этот год был выдающимся для медицинской визуализации, поскольку поставщики оборудования и производители программного обеспечения внедрились в клиническую практику широкий спектр алгоритмов на базе ИИ. Эти алгоритмы варьируются от воспроизведения изображений до автоматизированной сегментации и улучшения рабочих процессов или даже до обнаружения характеристик изображения, не видимых человеческим глазом, но помогающих при диагностике [17, 18]. 2020г рассматривается многими как год компьютерной томографической ангиографии (КТА) сердца, поскольку она с недавних пор была включена в руководящие принципы ЕОК как необходимая при проведении исследования по лечению боли в области сердца [19]. Данный подход появился через несколько лет после публикации аналогичной рекомендации в британских руководящих принципах “NICE”, подход до сих пор является продвинутым по сравнению с американским стандартом клинической практики [20]. Учитывая стандартизированный способ получения изображений с помощью компьютерной томографии (КТ), этот метод более приемлемый при использовании машинного обучения в целях улучшения сегментации и интерпретации. Действительно, в исследовании Al’Aref SJ, et al. [21] в работе по оценке регистра CONFIRM, исследовали популяцию из более чем 13 тыс. пациентов, подверженных измерениям степени кальциноза коронарных артерий (ККА), на предмет того, может ли включение оценки ККА в модель машинного обучения вместе с клиническими ФР улучшить стратификацию риска. Действительно, добавление ККА в базовую модель, включающую клинические ФР, привело к ~9% улучшению способности оценивать предтестовую вероятность обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) с выдающейся диагностической точностью. Особенно у молодых пациентов (<65 лет) алгоритм улучшил способность выявлять ИБС на ~17%. Однако еще предстоит доказать, что машинное

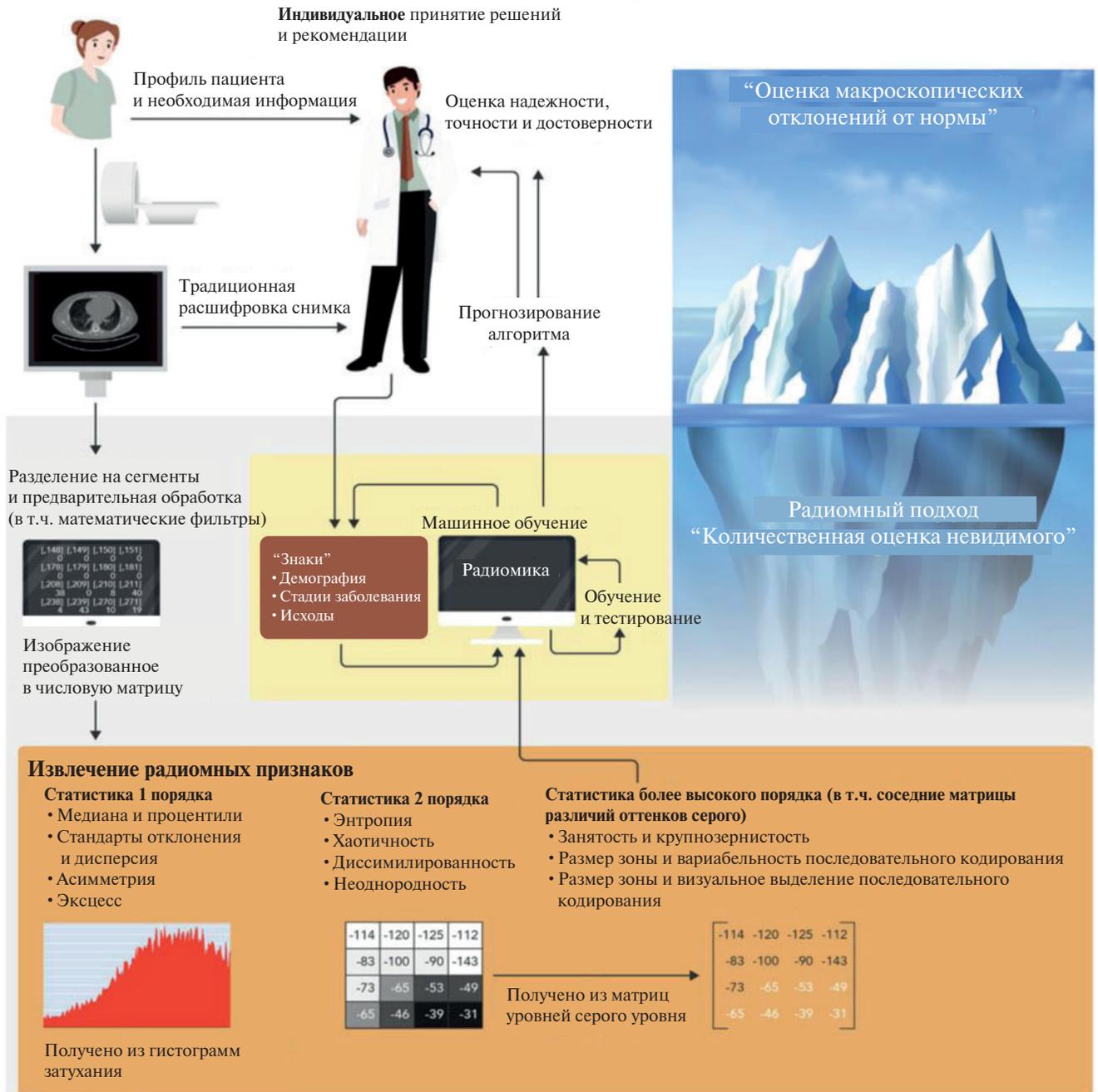


Рис. 2. ИИ может использоваться в целях объединения различных типов информации — от клинических и лабораторных данных до изображений или любого другого типа информации — для помощи в клинической диагностике и принятии решений (Oikonomou EK, et al. [18], с разрешения OUP от имени EOK).

обучение работает лучше, чем простые модели статистической регрессии, когда ФР сочетаются с результатами таких тестов, как оценка ККА [22]. Помимо использования машинного обучения для интеграции изображений с другими наборами данных, практическая ценность ИИ заключается в улучшении процессов анализа изображений [18]. Автоматизированная сегментация коронарных атеросклеротических бляшек, ККА или даже эпикардального жира при КТ делает интерпретацию изображений более быстрой

и точной и устраняет зависящую от пользователя вариативность [23].

Однако истинная сила ИИ заключается в его способности “видеть невидимое”. Область, называемая радиомикой, позволяет извлекать тысячи различных фрагментов информации из изображений, которые дают информацию о текстуре и составе визуализируемой ткани (рис. 2). Действительно, после анализа состава и объема коронарных атеросклеротических бляшек в настоящее время широко признано,

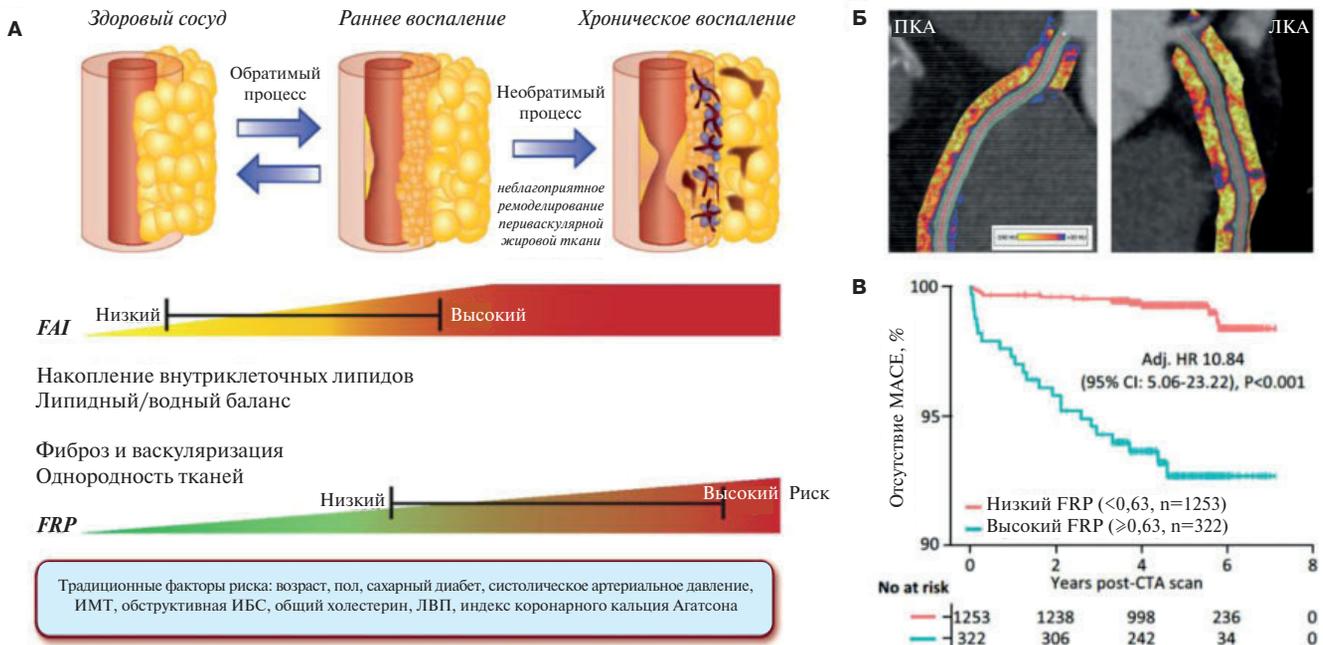


Рис. 3. (А) Коронарное воспаление сначала приводит к изменению размера околокоронарных адипоцитов, а на более поздней стадии — к периваскулярному фиброзу и ангиогенезу. (Б) Эти изменения могут быть визуализированы при стандартной коронарной КТ-ангиографии с помощью FAI. Используя радиотранскриптомный подход, Oikonomou EK, et al. [27] создали сигнатуру визуализации, которая фиксирует эти изменения (FRP). (В) Данная сигнатура имеет поразительную прогностическую ценность по сравнению с ФР, включая степень кальциноза коронарных артерий, поскольку она была подтверждена в популяции “SCOT-HEART” (Bartelt A, et al. [29], с разрешения OUP от имени ЕОК).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛКА — левая коронарная артерия, ПКА — правая коронарная артерия, FAI — индекс аттенуации жира, FRP — Fat Radiomic Profile, MACE — фатальное (тяжелое) нежелательное сердечно-сосудистое явление.

что воспаление сосудов вызывает изменения в составе и текстуре периваскулярного жира, который активирует липолиз и увеличивает его гидрофильное содержание вокруг воспаленных сосудистых структур [24]. Визуализация периваскулярного жира с использованием стандартного КТА позволяет рассчитать метрику этих изменений, обусловленную 3D-изменениями в аттенуации периваскулярного жира. Полученный ИИ биомаркер, который фиксирует эту биологию, индекс аттенуации жира (FAI), имеет выраженную прогностическую значимость [25], выходящую за рамки характеристик атеросклеротической бляшки [26], как и было продемонстрировано у ~4 тыс. пациентов результатами исследования CRISP-СТ. В недавней работе, опубликованной Oikonomou EK, et al. [27] в ENJ, тот же принцип, т.е. способность периваскулярного жира изменять свою текстуру и состав в ответ на воспалительные сигналы, поступающие от стенки сосуда, был перенесен в область радиомики. Понятие радиотранскриптомики было внесено в словарь кардиоваскулярных терминов, т.к., используя профиль геной экспрессии жировой ткани в биоптатах жира, полученных от 167 пациентов, перенесших кардиохирургические операции, они создали молекулярные классификаторы воспаления, фиброза и ангиогенеза, все призна-

ки, характеризующие периваскулярный жир после длительного воздействия васкулярного воспаления. Затем они извлекли радиомические признаки из КТ-изображений той же жировой ткани и с помощью машинного обучения построили радиомическую сигнатуру для обнаружения хронического васкулярного воспаления (сбор данных по периваскулярному фиброзу, ангиогенезу и воспалению). В исследовании SCOT-HEART была протестирована эффективность сгенерированного нового радиотранскриптомного показателя — индекса жирового радиомического профиля (Fat Radiomic Profile (FRP)) (рис. 3) на 1575 пациентах, которые наблюдались в течение 5 лет после КТА [26, 28]. Действительно, FRP имел важную прогностическую значимость, т.к. у людей с отклоняющимся FRP риск фатального или нефатального сердечного события был в >10 раз выше, а площадь AUC для выявления тех, у кого оно может появиться, составляет 0,88. При сочетании отклоняющегося FRP с наличием бляшки высокого риска относительный риск сердечного события у пациента был в >43 раза выше, чем в контрольной группе (рис. 3). Как обсуждалось в редакционной статье [29], данная технология могла бы давать направления терапевтическим вмешательствам; это можно осуществить в будущем либо в форме сопутствующей диа-

гностики, позволяющей целенаправленно использовать дорогостоящие методы лечения, либо в качестве дополнительного инструмента для клинических исследований. Другие работы, опубликованные в этом году [30], по-видимому, подтверждают обоснованность такого подхода, в то время как стратегии визуализации остаточного воспалительного риска были представлены в недавнем обзоре, опубликованном в ЕНЖ [31]. Этот метод нуждается в дальнейшем утверждении в некавказских этнических группах наряду с тем, что его перевод в клинически применимый инструмент затруднен из-за сложности анализа, который затрудняет выполнение на стандартных клинических рабочих станциях.

С точки зрения ультразвуковых исследований 2020г стал годом консолидации более ранних технических разработок методов обучения нейронных сетей обрабатывать исходные изображения и видеопетли из эхокардиограмм для сегментации и извлечения полезных показателей, таких как фракция выброса и деформация миокарда [32]. Исследование, проведенное Ouyang D, et al. [33], вероятно, является самым значительным достижением в области ИИ в 2020г. В этом исследовании они перенесли эхокардиографический анализ от сегментации неподвижных кадров к подходу глубокого обучения на основе видео путем разработки специального алгоритма EchoNet-Dynamic, который объединяет временную и пространственную информацию в нейронной сети. Сеть средств обучения оценки сегментации и количественной оценки достигает приемлемой точности в оценке фракции выброса при каждом сокращении сердца, что может помочь в выявлении СН. Следующим интересным этапом будет применение таких подходов к более масштабным наборам данных в целях повышения точности прогнозирования заболеваний в больших базах данных, таких как Биобанк Великобритании (“UK Biobank”) [34]. Данный подход может открыть новые горизонты в применении глубокого обучения в расшифровке изображений для прогнозирования рисков. Действительно, в этом году результаты деятельности Биобанка Великобритании подтвердили его потенциал стимулирования инноваций на долгие годы. В только что опубликованном исследовании [35] в Биобанке Великобритании >26 тыс. МРТ-снимков сердца были использованы в алгоритмах машинного обучения, что позволило выявить >2 тыс. взаимодействий между фенотипами с визуализацией и фенотипами без визуализации, обеспечивая новое понимание влияния факторов в начальном периоде и влияние диабета на структуру и функцию сердца и аорты, связывая их также с когнитивными фенотипами.

ИИ и новая коронавирусная инфекция

Прежде всего, 2020г запомнится как год, когда новая коронавирусная инфекция (COVID-19) пере-

вернула мир с ног на голову [36]. По мере накопления наших знаний об этой болезни становится ясно, что COVID-19, в конечном счете, является заболеванием эндотелия сосудов [37, 38]. Потребность в быстрой интеграции больших объемов данных, собранных со всего мира, для облегчения безотлагательной разработки методов лечения болезни, раскрыла возможности ИИ, позволяющие быстро и точно находить решения [39]. Действительно, быстрый и точный сбор данных был в центре усилий по борьбе с заболеванием. Европейские регистры, такие как “CAPACITY-COVID” [40], активно собирают данные об этом заболевании, работая вместе с Международным консорциумом по тяжелым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям и Всемирной организацией здравоохранения. Ожидается, что использование ИИ для объединения наборов данных улучшит наше понимание частоты и характера сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19, а также оценит уязвимость и клиническое течение пациентов с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В дополнение к этому, для того чтобы быстро диагностировать COVID-19 были использованы алгоритмы ИИ для интеграции результатов КТ грудной клетки с клиническими симптомами, лабораторных исследований и истории заражения. В совсем недавнем исследовании [41], включавшем 905 пациентов (419 из которых имели положительный результат на SARS-CoV-2), система ИИ достигла площади под кривой 0,92 для диагностики заболевания без необходимости использования метода полимеразной цепной реакции [41]. Недавно было обнаружено, что использование вычислительных методов обучения для интеграции биомаркеров воспаления и повреждения миокарда (например, С-реактивный белок, N-концевой промозговой натрийуретический пептид типа В, миоглобин, D-димер, прокальцитонин, креатинкиназа миокарда и сердечный тропонин I) при COVID-19 позволяет прогнозировать смертность с площадью 0,94 [42]. Первоначальные модели могут привести к созданию систем оценки степени тяжести в местах оказания медицинской помощи и могут оказать серьезное влияние на принятие клинических решений в ближайшие месяцы. Ожидается, что в период после COVID-19 опыт, накопленный при применении машинного обучения для интеграции мульти-омических и клинических данных [43], в корне изменит методы кардиологической диагностики.

ИИ: от распознавания паттерна до анализа “селфи”!

ИИ и отдельные СНС обвиняются в том, что они являются “черными ящиками”, которые объединяют бессмысленные по отдельности функции в алгоритмы, дающие осмысленные прогнозы.

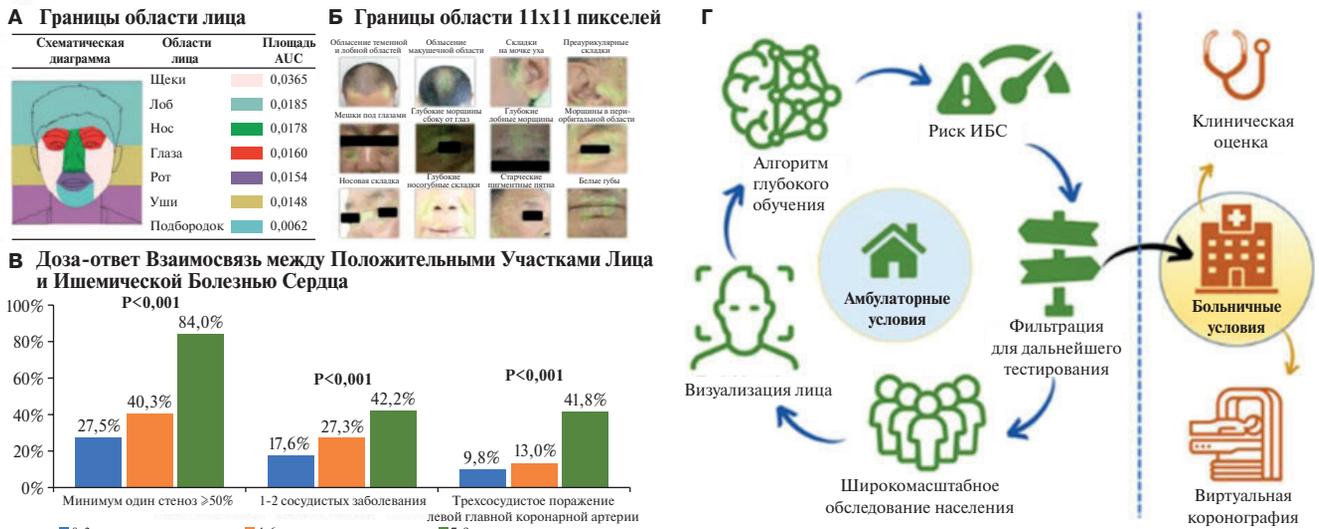


Рис. 4. Области на лице, помогающие прогнозировать ИБС. В тестах с границей лицевых областей (А), площадь AUC определялась как снижение производительности алгоритма после перекрытия определенной области лица. В тестах с границей 11x11 пикселей (Б) зеленые области были выделены алгоритмом как важные для обнаружения ИБС. В тесте зависимости “доза-ответ” (В) положительные области лица оценивались на основе изменения производительности алгоритма после закрытия. Наличие 7-9 положительных зон было связано с наличием ИБС в 84% случаев, в то время как в ~42% случаев имелось >1 заболевания сосудов (В) (Lin S, et al. [44]). Технология может быть использована для скрининга в амбулаторных условиях (Г) (Kotanidis CP, Antoniadis C [45]).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Действительно, в знаковом исследовании, только что опубликованном в ЕНЖ [44], китайская группа ученых разработала глубокую СНС, которая обнаруживает ИБС (со стенозом >50%, документированным ангиографией), анализируя фотографии лица пациента (рис. 4). Они включили >5 тыс. пациентов в свой обучающий набор данных и 580 — в тестовый. Алгоритм имел чувствительность 80% и специфичность 54% для выявления значимой ИБС по лицам пациентов с площадью 0,73. Может ли этот факт свидетельствовать о генетической предрасположенности к атеросклерозу? Может ли он демонстрировать вторичное воздействие на кожу и структуру лица из-за ФР или самого заболевания? Или это просто результат обучения алгоритму в этнически однородной популяции, которая не выдержит испытания временем? [45]. Если концепция, лежащая в основе этого исследования, подтвердится, то врачебная тайна может оказаться под угрозой; вход на железнодорожный вокзал или вход в двери страховой компании (где работает видеонаблюдение) может уже выдать проблемы со здоровьем, которые вы хотели бы сохранить в тайне (нарушение индивидуальной конфиденциальности), или сообщить вам о проблемах со здоровьем, о которых вы не знаете (спасая вашу жизнь). Эти вопросы, безусловно, в ближайшие годы вызовут большие дебаты.

Проблемы применения ИИ в клинической практике

В дополнение к огромным возможностям, предоставляемым ИИ, эти технологии также порождают

значительный скептицизм. Результаты, полученные большинством алгоритмов машинного обучения, часто не могут быть обобщены в различных популяциях. Поскольку эти алгоритмы часто имеют форму “черного ящика”, трудно понять (следовательно, критиковать и редактировать) их содержание, а это порождает неизбежную предвзятость. Такая предвзятость может привести к результатам, применимым только к конкретным группам населения, конкретному техническому оборудованию или конкретным клиническим практикам, включенным в наборы данных обучения. Многие алгоритмы глубокого обучения также подвержены конфликтным примерам, что приводит к последовательной неправильной классификации измеряемого параметра (параметров) путем обнаружения ложных паттернов, не обнаруживаемых человеческим глазом.

Ограниченная обобщаемость в машинном обучении (т.е. плохая адаптивность этих моделей к ранее невидимым данным) ограничивает применимость данных алгоритмов в клинической практике. Эта проблема устраняется за счет применения помимо обучения и внутренней валидации (что неизбежно приводит к завышению производительности модели), независимого тестирования. Для надлежащей оценки генерализуемости независимый тестовый набор данных должен представлять интересующую популяцию, но в наборе данных, полностью независимом от обучающего (как правило, от независимых учреждений и/или географически удаленных популяций). Обучающая часть должна использоваться для уменьшения размерности, разработки модели

и настройки гиперпараметров (и может использовать такие методы, как перекрестная валидизация, случайная выборка или вложенная перекрестная валидизация). Чтобы предотвратить предвзятость при оценке производительности, перед независимым тестированием модель должна быть закрыта. Отсутствие прозрачности в отношении истинных связей между обучением и независимым валидационным набором данных часто затрудняет оценку качества опубликованной литературы. Прозрачная отчетность может быть гарантирована соблюдением конкретных принципов [46], в то время как открытый обмен данными позволил бы проводить независимые тесты воспроизводимости, обеспечивая высокие стандарты публикации.

Заключение

Нет никаких сомнений в том, что 2020г был экстраординарным годом, в котором доминировал COVID-19. В этих трудных для человечества условиях, когда большинство областей сердечно-сосудистых исследований оказались под угрозой из-за карантина, наука о данных выстояла. Способность ИИ извлекать и анализировать большие объемы данных удаленно позволила области КМ продолжить свое развитие, и мы стали свидетелями крупных открытий, трансформирующих многие аспекты клинической помощи. От улучшения рабочего процесса до автоматизированной сегментации изображений, точного прогнозирования сердечно-сосудистого риска или распознавания лиц с сердечными заболеваниями. ИИ в настоящее время является основной частью КМ. Исследования, освещенные в данной статье, дают лишь небольшое представление об этой бурно развивающейся области, создавая больше ожиданий в отношении того, что будет существовать в клинической практике в ближайшие годы.

ЕОК рано осознало важность быстро развивающейся области цифровых технологий здравоохранения и сделало ее стратегической областью КМ. ЕНУ находится на передовой линии международной деятельности по установлению высоких стандартов

публикации исследований ИИ, активно продвигая перевод технологий ИИ в клинические приложения. Недавно в ЕНУ был включен новый раздел о цифровом здоровье в целях развития культуры оцифровки в полном спектре КМ. Кроме того, в ЕНУ был добавлен новый журнал (Цифровое здравоохранение ЕНУ). Наконец, Европейский союз недавно предпринял усилия по регулированию использования алгоритмов ИИ в качестве медицинских устройств, особенно для прогнозирования рисков. Алгоритмы ИИ должны получить знак соответствия европейским стандартам медицинских устройств с мая следующего года [47]. Подход принят Управлением по контролю за продуктами и лекарствами и Европейским управлением по лекарственным средствам и будет иметь прямое влияние на клиническое внедрение недавно разработанных калькуляторов сердечно-сосудистого риска ИИ, которые в будущем будут включены в клинические руководства.

Благодарности. Авторы выражают благодарность доктору Christos Kotanidis за его технический вклад в составление графического резюме.

Отношения и деятельность. С.А. является основателем, акционером и директором Caristo Diagnostics, компании “Oxford Spinout”; также возглавляет Оксфордскую академическую кардиоваскулярную КТ-лабораторию и является изобретателем интеллектуальной собственности, имеющей отношение к данной работе (GB2015/052359, GB2016/162049.3, GB2018/1818049.9, GR2018/0100490, GR2018/0100510).

С.А. поддерживается Британским кардиологическим фондом (FS/16/15/32047 и TG/19/2/34831), Национальным институтом медицинских исследований (NIHR) Оксфордского биомедицинского исследовательского центра и инновационным агентством “Innovate UK”. F.W.A. поддерживается UCL Hospitals NIHR Biomedical Research Centre и EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking, BigData@Heart grant n° 116074. P.V. поддерживается Hygeia Hospitals Group, Афины, Греция. P.V. поддерживается Hygeia Hospitals Group, Афины, Греция.

Литература/References

- Nicholls M. Machine learning-state of the art. *Eur Heart J.* 2019;40:3668-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz801.
- Lamata P. Teaching cardiovascular medicine to machines. *Cardiovascular Research.* 2018;114:e62-e64. doi:10.1093/cvr/cvy127.
- Sekelj S, Sandler B, Johnston E, et al. Detecting undiagnosed atrial fibrillation in UK primary care: validation of a machine learning prediction algorithm in a retrospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;20:47487320942338. doi:10.1177/2047487320942338. Epub ahead of print.
- Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet.* 2019;394(10201):861-7. doi:10.1016/S0140-6736(19)31721-0.
- Han X, Hu Y, Foschini L, et al. Deep learning models for electrocardiograms are susceptible to adversarial attack. *Nat Med.* 2020;26(3):360-3. doi:10.1038/s41591-020-0791-x.
- Wagner P, Strodthoff N, Bousseljot RD, et al. PTB-XL, a large publicly available electrocardiography dataset. *Sci Data.* 2020;7(1):154. doi:10.1038/s41597-020-0495-6.
- Zheng J, Zhang J, Danioko S, et al. A 12-lead electrocardiogram database for arrhythmia research covering more than 10,000 patients. *Sci Data.* 2020;7(1):48. doi:10.1038/s41597-020-0386-x.
- Ribeiro AH, Ribeiro MH, Paixao GMM, et al. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nat Commun.* 2020;11(1):1760. doi:10.1038/s41467-020-15432-4. Erratum in: *Nat Commun.* 2020 May 1;11(1):2227.
- Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al.; Apple Heart Study I. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1909-17. doi:10.1056/NEJMoa1901183.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; Group ESCSD. 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. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016 Dec 30.
11. Gutman SJ, Costello BT, Papapostolou S, et al. Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J.* 2019;40(6):542-50. doi:10.1093/eurheartj/ehy437.
 12. Tokodi M, Schwertner WR, Kovács A, et al. Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J.* 2020;41(18):1747-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz902.
 13. Tokodi M, Schwertner WR, Kosztin A, Merkely B. The ongoing quest for improving machine learning-based risk stratification. *Eur Heart J.* 2020;41(30):2914-5. doi:10.1093/eurheartj/ehaa449.
 14. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, et al. Machine learning-based phenotyping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):74-85. doi:10.1002/ehfj.1333.
 15. Kim WH, Kim JT. Machine learning-based mortality prediction: how to be connected to daily clinical practice? *Eur Heart J.* 2020;41(30):2913. doi:10.1093/eurheartj/ehaa264.
 16. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med.* 2019;25(1):70-4. doi:10.1038/s41591-018-0240-2.
 17. Commandeur F, Slomka PJ, Goeller M, et al. Machine learning to predict the long-term risk of myocardial infarction and cardiac death based on clinical risk, coronary calcium, and epicardial adipose tissue: a prospective study. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2216-25. doi:10.1093/cvr/cvz321.
 18. Oikonomou EK, Siddique M, Antoniadou C. Artificial intelligence in medical imaging: a radiomic guide to precision phenotyping of cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116(13):2040-54. doi:10.1093/cvr/cvaa021.
 19. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020;ehaa575. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
 20. Taylor A, Yang E. Comparing American and European guidelines for the initial diagnosis of stable ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 2020;41(7):811-5. doi:10.1093/eurheartj/ehaa057.
 21. Al'Aref SJ, Maliakal G, Singh G, et al. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: analysis from the CONFIRM registry. *Eur Heart J.* 2020;41(3):359-67. doi:10.1093/eurheartj/ehz565.
 22. Sengupta PP, Shrestha S, Zeb I. Solving coronary risk: time to feed machines some calcium (score) supplements. *Eur Heart J.* 2020;41(3):368-70. doi:10.1093/eurheartj/ehz708.
 23. Pennell D, Delgado V, Knuuti J, et al. The year in cardiology: imaging. *Eur Heart J.* 2020;41(6):739-47. doi:10.1093/eurheartj/ehz930.
 24. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med.* 2017;9(398):eaal2658. doi:10.1126/scitranslmed.aal2658.
 25. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet.* 2018;392(10151):929-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
 26. Oikonomou EK, Desai MY, Marwan M, et al. Perivascular fat attenuation index stratifies cardiac risk associated with high-risk plaques in the CRISP-CT study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):755-7. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.078.
 27. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J.* 2019;40(43):3529-43. doi:10.1093/eurheartj/ehz592.
 28. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2018;379(10):924-33. doi:10.1056/NEJMoa1805971.
 29. Bartelt A, Leipsic J, Weber C. The new age of radiomic risk profiling: perivascular fat at the heart of the matter. *Eur Heart J.* 2019;40(43):3544-6. doi:10.1093/eurheartj/ehz717.
 30. Lin A, Kolossvary M, Yuvaraj J, et al. Myocardial Infarction Associates With a Distinct Pericoronary Adipose Tissue Radiomic Phenotype: A Prospective Case-Control Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2371-83. doi:10.1016/j.jcmg.2020.06.033.
 31. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(6):748-58. doi:10.1093/eurheartj/ehz474.
 32. Leeson P, Fletcher AJ. Combining artificial intelligence with human insight to automate echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(9):e009727. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009727.
 33. Ouyang D, He B, Ghorbani A, et al. Video-based AI for beat-to-beat assessment of cardiac function. *Nature.* 2020;580(7802):252-6. doi:10.1038/s41586-020-2145-8.
 34. Littlejohns TJ, Holliday J, Gibson LM, et al. The UK Biobank imaging enhancement of 100,000 participants: rationale, data collection, management and future directions. *Nat Commun.* 2020;11(1):2624. doi:10.1038/s41467-020-15948-9.
 35. Bai W, Suzuki H, Huang J, et al. A population based phenome-wide association study of cardiac and aortic structure and function. *Nat Med.* 2020;26(10):1654-62. doi:10.1038/s41591-020-1009-y.
 36. Adão R, Guzik TJ. Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):e59-e61. doi:10.1093/cvr/cvaa086.
 37. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
 38. Evans PC, Rainger G, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177-84. doi:10.1093/cvr/cvaa230.
 39. Bachtiger P, Peters NS, Walsh SL. Machine learning for COVID-19-asking the right questions. *Lancet Digit Health.* 2020;2(8):e391-e392. doi:10.1016/S2589-7500(20)30162-X.
 40. Linschoten M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: a European Registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1795-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa280.
 41. Mei X, Lee HC, Diao KY, et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(8):1224-8. doi:10.1038/s41591-020-0931-3.
 42. McRae MP, Simmons GW, Christodoulides NJ, et al. Clinical decision support tool and rapid point-of-care platform for determining disease severity in patients with COVID-19. *Lab Chip.* 2020;20(12):2075-85. doi:10.1039/d0lc00373e.
 43. Olin JW, Di Narzo AF, d'Escamard V, et al. A plasma proteogenomic signature for fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):63-77. doi:10.1093/cvr/cvz219.
 44. Lin S, Li Z, Fu B, et al. Feasibility of using deep learning to detect coronary artery disease based on facial photo. *Eur Heart J.* 2020;41(46):4400-11. doi:10.1093/eurheartj/ehaa640.
 45. Kotanidis CP, Antoniadou C. Selfies in cardiovascular medicine: welcome to a new era of medical diagnostics. *Eur Heart J.* 2020;41(46):4412-4. doi:10.1093/eurheartj/ehaa608.
 46. Collins GS, Moons KGM. Reporting of artificial intelligence prediction models. *Lancet.* 2019;393(10181):1577-9. doi:10.1016/S0140-6736(19)30037-6.
 47. Minssen T, Gerke S, Abov M, et al. Regulatory responses to medical machine learning. *J Law Biosci.* 2020;7(1):1-18. doi:10.1093/jlb/lsaa002.

Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST

Авторы/члены Рабочей группы: Jean-Philippe Collet* (Председатель) (Франция), Holger Thiele* (Председатель) (Германия), Emanuele Barbato (Италия), Olivier Barthélémy (Франция), Johann Bauersachs (Германия), Deebak L. Bhatt (США), Paul Dendale (Бельгия), Maria Dorobantu (Румыния), Thor Edvardsen (Норвегия), Thierry Folliguet (Франция), Chris P. Gale (Соединенное Королевство), Martine Gilard (Франция), Alexander Jobs (Германия), Peter Jüni (Канада), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Basil S. Lewis (Израиль), Julinda Mehilli (Германия), Emanuele Meliga (Италия), Béla Merkely (Венгрия), Christian Mueller (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Frans H. Rutten (Нидерланды), Dirk Sibbing (Германия), George C. M. Siontis (Швейцария).

Рецензенты: Adnan Kastrati (CPG координатор рецензирования) (Германия), Mamas A. Mamas (CPG координатор рецензирования) (Соединенное Королевство), Victor Aboyans (Франция), Dominick J. Angiolillo (США), Hector Bueno (Spain), Raffaele Bugiardini (Италия), Robert A. Byrne (Ирландия), Silvia Castelletti (Италия), Alaide Chieffo (Италия), Veronique Cornelissen (Бельгия), Filippo Crea (Италия), Victoria Delgado (Нидерланды), Heinz Drexel (Австрия), Marek Gierlotka (Польша), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Kristina Hermann Haugaa (Норвегия), Ewa A. Jankowska (Польша), Hugo A. Katus (Германия), Tim Kinnaird (Соединенное Королевство), Jolanda Kluin (Нидерланды), Vijay Kunadian (Соединенное Королевство), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Leena Menila (Финляндия), Darren Mylotte (Ирландия), Gjin Ndrepera (Германия), Elmir Omerovic (Швеция), Roberto F.E. Pedretti (Италия), Steffen E. Petersen (Соединенное Королевство), Anna Sonia Petronio (Италия), Gianluca Pontone (Италия), Bogdan A. Popescu (Румыния), Tatjana Potpara (Сербия), Kausik K. Ray (Соединенное Королевство), Flavio Luciano Ribichini (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Евгений Шляхто (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Соединенное Королевство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Robert F. Storey (Соединенное Королевство), Rhian M. Touyz (Соединенное Королевство), Marco Valgimigli (Швейцария), Pascal Vranckx (Бельгия), Robert W. Yeh (США).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Дополнительные данные, включающие справочную информацию и подробное обсуждение данных, послуживших основой для этих Рекомендаций, см. в разделе European Heart Journal online.

*Адреса для переписки: Jean-Philippe Collet, Sorbonne Université, ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) (AP-HP), 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Tel: +33 01 42 16 29 62, E-mail: jean-philippe.collet@aphp.fr
Holger Thiele, Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. Tel: +49 341 865 1428, Fax: +49 341 865 1461, E-mail: holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de

ESC Комитет по Практическим Рекомендациям (CPG), список рецензентов от Национальных кардиологических сообществ и члены Рабочей группы представлены в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Советы: Council for Cardiology Practice.

Рабочие группы: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis.

Содержание данных Рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), опубликова-

но исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую *European Heart Journal* и официально уполномоченную ESC рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oup.com).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между ESC Рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться ESC Рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. ESC Рекомендации не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежа-

щих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

©Европейское общество кардиологов 2020. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4418 doi:10.15829/1560-4071-2021-4418

Ключевые слова: руководства, помощь при остром коронарном синдроме, острый коронарный синдром, ангиопластика, антикоагуляция, антитромбоцитарные, аликсабан, аспирин, атеротромбоз, бета-блокаторы, кровотечения, бивалирудин, коронарное шунтирование, кангрелор, отделение грудной бо-

ли, клопидогрел, дабигатран, диабет, двойная антитромботическая терапия, ранняя инвазивная стратегия, эдоксабан, эноксапарин, Европейское общество кардиологов, фондапаринукс, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, гепарин, высокочувствительный тропонин, MINOCA, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, нитраты, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, антитромбоцитарные препараты, прасугрел, рекомендации, реваскуляризация, мониторинг ритма, ривароксабан, стент, тикагрелор, тройная терапия, нестабильная стенокардия.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2020) 00, 1-79, doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

Адаптированный перевод на русский язык: Российское кардиологическое общество. 

2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3):4418 doi:10.15829/1560-4071-2021-4418

Keywords: Guidelines, acute cardiac care, acute coronary syndrome, angioplasty, anticoagulation, antiplatelet, apixaban, aspirin, atherothrombosis, betablockers, bleedings, bivalirudin, bypass surgery, cangrelor, chest pain unit, clopidogrel,

dabigatran, diabetes, dual antithrombotic therapy, early invasive strategy, edoxaban, enoxaparin, European Society of Cardiology, fondaparinux, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, heparin, high-sensitivity troponin, minoca, myocardial ischaemia, myocardial infarction, nitrates, non-ST-elevation myocardial infarction, platelet inhibition, prasugrel, recommendations, revascularization, rhythm monitoring, rivaroxaban, stent, ticagrelor, triple therapy, unstable angina.

Оглавление

Таблицы с рекомендациями	129
Список таблиц.....	129
Список рисунков.....	129
Список сокращений и условных обозначений.....	130
1. Преамбула.....	132
2. Введение.....	132
2.1. Определения	132
2.1.1. Универсальное определение ИМ	133
2.1.1.1. ИМ тип 1	133
2.1.1.2. ИМ тип 2.....	133
2.1.1.3. ИМ 3-5 типов.....	133
2.1.2. Нестабильная стенокардия в эру определения вч-сТн	133
2.2. Эпидемиология	134
2.3. Что нового в рекомендациях?.....	134
2.4. Количество и градация классов рекомендаций (Дополнительные материалы).....	136
3. Диагностика.....	136
3.1. Клиническая картина (Дополнительные материалы)	136
3.2. Физикальное обследование (Дополнительные материалы).....	136
3.3. Методы диагностики	136
3.3.1. ЭКГ	136
3.3.2. Биомаркеры: вч-сТн.....	136
3.3.2.1. Лабораторное исследование: клинические лаборатории или экспресс-диагностика?	137
3.3.2.2. Другие биомаркеры	139
3.3.3. Алгоритмы постановки и исключения диагноза.....	139
3.3.4. Наблюдение	141
3.3.4.1. Предостережения об использовании быстрых алгоритмов	142
3.3.4.2. Факторы, влияющие на концентрацию тропонина.....	142
3.3.4.3. Практические рекомендации по применению алгоритма ESC 0 ч/1 ч	142

3.3.4.4. Как избежать недоразумений: время принятия решений = время взятия крови + время обработки результата.....	142
3.3.5. Неинвазивная визуализация	142
3.3.5.1. Функциональная оценка	142
3.3.5.2. Анатомическая оценка	144
3.4. Дифференциальный диагноз.....	145
4. Оценка риска и исходы	146
4.1. Изменения на электрокардиограмме (Дополнительные материалы)	146
4.2. Биомаркеры.....	146
4.3. Клинически шкалы оценки риска (Дополнительные материалы)	147
4.4. Оценка риска кровотечений.....	147
4.5. Интегративные шкалы оценки ишемического и геморрагического рисков	149
5. Фармакотерапия.....	149
5.1. Антитромботическая терапия	149
5.1.1. Антиагреганты и предварительная терапия	149
5.1.1.1. Антиагреганты и двойная антитромбоцитарная терапия	149
5.1.1.2. Предварительная терапия	153
5.1.2. Периинтервенционная терапия антикоагулянтами	154
5.1.3. Периинтервенционная антитромбоцитарная терапия.....	155
5.1.4. Постинтервенционная и поддерживающая терапия	155
5.2. Фармакологическое лечение ишемии (Дополнительные материалы)	159
5.2.1. Дополнительная фармакотерапия (Дополнительные материалы)	159
5.2.2. Нитраты и ББ (Дополнительные материалы).....	159
5.3. Назначение ОАК у пациентов, требующих длительного приема ОАК.....	159
5.3.1. Пациенты с ФП, перенесшие ЧКВ или после медикаментозного ведения ОКСбпСТ, без механического клапана сердца, без стеноза митрального клапана умеренной или тяжелой степени тяжести (Дополнительные материалы)	159
5.3.2. Пациенты принимающие АВК или перенесшие КШ.....	162
5.4. Лечение острых кровотечений	163
5.4.1. Общие поддерживающие меры (Дополнительные материалы)	163
5.4.2. Кровотечения при приеме антиагрегантов (Дополнительные материалы)	163
5.4.3. Кровотечения при приеме АВК (Дополнительные материалы).....	163
5.4.4. Кровотечения при приеме ОАК, не относящихся к АВК (Дополнительные материалы).....	163
5.4.5. Кровотечения, не связанные с местом пункции (Дополнительные материалы).....	163
5.4.6. Кровотечения, связанные с ЧКВ (Дополнительные материалы).....	163
5.4.7. Кровотечения, связанные с шунтированием коронарных артерий (Дополнительные материалы)	163
5.4.8. Трансфузионная терапия (Дополнительные материалы)	163
5.4.9. Рекомендации по лечению кровотечений и переливанию крови у пациентов с ОКСбпСТ	163
6. Инвазивное лечение.....	163
6.1. ИКА и реваскуляризация	163
6.1.1. Сравнение рутинной инвазивной стратегии с селективным инвазивным подходом (Дополнительные материалы)	163
6.1.2. Сроки проведения инвазивной стратегии	164
6.1.2.1. Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч)	164
6.1.2.2. Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч)	164
6.1.2.3. Селективная инвазивная стратегия	166
6.1.3. Характер ИБС при ОКСбпСТ (Дополнительные данные)	166
6.1.4. Как определить причину поражения? (Дополнительные данные)	166
6.1.5. Спонтанная диссекция коронарной артерии.....	166
6.1.6. Методы исследования фракционного и моментального резерва кровотока и другие индексы состояния покоя (Дополнительные материалы)	167
6.1.6.1. Фракционный резерв кровотока	167
6.1.6.2. Моментальный резерв кровотока и другие методы оценки	167
6.1.7. Интракоронарная визуализация.....	168
6.2. Консервативная терапия	168
6.2.1. Пациенты, не являющиеся кандидатами на КАГ	168
6.2.2. ИБС, не подлежащая реваскуляризации	168
6.3. Технические аспекты ЧКВ.....	169
6.3.1. Технические аспекты и проблемы.....	169
6.3.2. Сосудистый доступ	169
6.3.3. Стратегии реваскуляризации	169
6.4. Коронарное шунтирование	170
6.5. ЧКВ в сравнении с КШ	170
6.6. Особые ситуации.....	170
6.6.1. Ведение пациентов с продолжающейся ишемией миокарда.....	170
6.6.2. Ведение пациентов после остановки сердца	170
6.7. Рекомендации по реваскуляризации.....	171
7. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий и альтернативные диагнозы	171
8. Особые подгруппы пациентов	174
8.1. Сердечная недостаточность и кардиогенный шок	174

8.2. Сахарный диабет	176
8.3. Хроническая почечная недостаточность.....	176
8.4. Анемия.....	177
8.5. Тромбоцитопения (Дополнительные материалы).....	177
8.5.1. Тромбоцитопения, связанная с ингибиторами GP IIb/IIIa (Дополнительные материалы).....	177
8.5.2. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (Дополнительные материалы).....	177
8.6. Пожилые люди	177
8.7. “Хрупкость”	178
8.8. Гендерные особенности.....	178
9. Длительное лечение	179
9.1. Контроль образа жизнь (Дополнительные материалы).....	179
9.1.1. Курение (Дополнительные материалы).....	179
9.1.2. Диета и алкоголь (Дополнительные материалы)	179
9.1.3. Контроль веса (Дополнительные материалы)	179
9.1.4. Физическая активность (Дополнительные материалы).....	179
9.1.5. Кардиологическая реабилитация (Дополнительные материалы).....	179
9.1.6. Психосоциальные факторы (Дополнительные материалы).....	179
9.1.7. Факторы окружающей среды (Дополнительные материалы)	179
9.1.8. Сексуальная активность (Дополнительные материалы)	179
9.1.9. Приверженность к терапии (Дополнительные материалы).....	179
9.1.10. Вакцинация против гриппа (Дополнительные материалы)	179
9.2. Фармакотерапия.....	179
9.2.1. Антиангинальные препараты	179
9.2.1.1. ББ (Дополнительные материалы).....	179
9.2.2. Антитромботическая терапия	179
9.2.3. Ингибиторы протонной помпы (Дополнительные материалы).....	179
9.2.4. Статины и другие липид-снижающие препараты	179
9.2.5. Гипогликемическая терапия у пациентов с СД	180
9.2.6. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Дополнительные материалы).....	180
9.2.7. Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов (Дополнительные материалы)	180
9.2.8. Антигипертензивная терапия (Дополнительные материалы)	180
9.2.9. Заместительная гормональная терапия (Дополнительные материалы)	180
10. Оценка качества оказания помощи	181
11. Стратегия ведения.....	184
12. Ключевые положения	185
13. Пробелы в доказательной базе лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и будущие исследования.....	186
14. Чему нужно следовать и чему не нужно следовать?	188
15. WEB-дополнения.....	192
16. Приложение	192

Таблицы с рекомендациями

Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и мониторингу ритма у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ ...	145
Рекомендации по измерению биомаркеров для определения прогноза	148
Рекомендации по анти тромботическому лечению пациентов с ОКСбпСТ без ФП, перенесших ЧКВ.....	153
Рекомендации по послеоперационной и поддерживающей терапии пациентов с ОКСбпСТ	158
Рекомендации по применению антиагрегантных препаратов в острой фазе ОКСбпСТ.....	159
Рекомендации по комбинированию антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпСТ, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов	162
Рекомендации по лечению кровотечений и переливанию крови у пациентов с ОКСбпСТ.....	163
Рекомендации по реваскуляризации	171
Рекомендации по лечению ИМ с необструктивными коронарными артериями	174
Рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпСТ с СН или кардиогенным шоком.....	175
Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ с СД	176
Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ и ХБП	177
Рекомендации по лечению пожилых пациентов с ОКСбпСТ	178
Рекомендации по ведению образа жизни после ОКСбпСТ	179
Рекомендации по длительной фармакотерапии после ОКС (за исключением анти тромботической терапии).....	180

Список таблиц

Таблица 1 Классы рекомендаций	132
Таблица 2 Уровни доказательности.....	132
Таблица 3 Клиническое значение анализа на вч-сТн.....	138
Таблица 4 Состояния помимо острого ИМ 1 типа, связанные с повышением сТн.....	139
Таблица 5 Пороговые уровни вчТ в нг/л для алгоритмов 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч	141
Таблица 6 Дифференциальная диагностика ОКС при наличии острой боли в грудной клетке	145
Таблица 7 Большие и малые критерии ВРК согласно Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) во время ЧКВ (риск кровотечения высокий если имеется хотя бы один большой или два малых критерия)	148
Таблица 8 Дозирование анти тромботических препаратов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпСТ	151
Таблица 9 Ингибиторы рецептора P2Y ₁₂ у пациентов с ОКСбпСТ	151
Таблица 10 Схемы продленной ДАТ или ДАТТ	156
Таблица 11 Критерии риска продленной терапии со вторым анти тромботическим препаратом	156
Таблица 12 Предлагаемые стратегии по снижению риска кровотечения, связанного с ЧКВ	159
Таблица 13 РКИ с участием пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в длительной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии	160
Таблица 14 Диагностические критерии ИМ с необструктивными коронарными артериями.....	172
Таблица 15 Показатели качества оказания помощи пациента с ОКСбпСТ.....	181

Список рисунков

Рисунок 1 Диагностический алгоритм и сортировка при ОКС	137
Рисунок 2 Значение вч-сТн.....	138
Рисунок 3 0 ч/1 ч алгоритм подтверждения и исключения диагноза с использованием высокочувствительных анализов сТн у гемодинамически стабильных пациентов с подозрением на ОКСбпСТ в отделении неотложной помощи.....	140
Рисунок 4 Сроки взятия крови и клинические решения при использовании алгоритма ESC 0 ч/1 ч	143
Рисунок 5 Детерминанты анти тромботического лечения при ИБС	150
Рисунок 6 Анти тромботическая терапия пациентов с ОКСбпСТ: фармакологические мишени.....	150
Рисунок 7 Алгоритм анти тромботической терапии у пациентов с ОКСбпСТ без ФП, перенесших ЧКВ.....	152
Рисунок 8 Алгоритм анти тромботической терапии у пациентов с ОКСбпСТ и ФП, перенесших ЧКВ или после медикаментозного лечения ОКС.....	161
Рисунок 9 Выбор стратегии лечения при ОКСбпСТ и сроки, согласно стратификации начального риска	164
Рисунок 10 Время до коронарной ангиографии в группах ранней/неотложной инвазивной и отсроченной инвазивной терапии во включенных испытаниях	165
Рисунок 11 Диагностика и лечение пациентов с ОКСбпСТ, связанным со спонтанным расслоением коронарной артерии	167
Рисунок 12 Алгоритм диагностики ИМ с необструктивными коронарными артериями с использованием схемы светофора.....	173
Рисунок 13 Ключевая иллюстрация. Стратегии ведения пациентов с ОКСбпСТ	184

Список сокращений и условных обозначений

Сокращения

АСК — ацетилсалициловая кислота
 АВК — антагонисты витамина К
 БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
 БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса
 БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
 ББ — бета-адреноблокаторы
 в/в — внутривенно(-ый)
 ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация
 ВРК — высокий риск кровотечений
 ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование
 вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин
 ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения
 ДАТ — двойная анти тромботическая терапия (DAT — dual antithrombotic therapy)
 ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия (DAPT — dual antiplatelet therapy)
 ДИ — доверительный интервал
 иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИКА — инвазивная коронарная ангиография
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
 ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
 ИМС — индекс микроциркуляторного сопротивления
 КАГ — коронарная ангиография
 КФК — креатинкиназа
 КФК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы
 ККТА — коронарная компьютерная томография-ангиография
 КТ — компьютерная томография
 КШ — коронарное шунтирование
 ЛЖ — левый желудочек
 МНО — международное нормализованное отношение
 МРК — моментальный резерв кровотока
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 НД — нагрузочная доза
 НМГ — низкомолекулярный гемоглобин
 НОАК — новые пероральные антикоагулянты (не являющиеся антагонистами витамина К)
 НФГ — нефракционированный гепарин
 ОАК — пероральные антикоагулянты
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
 ОКСПST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
 ОКТ — оптическая когерентная томография
 ОПЗ — отрицательная прогностическая значимость
 ОР — отношение рисков
 ОСН — острая сердечная недостаточность
 ОФЭКТ — однофотонная-эмиссионная томография
 ОШ — отношение шансов
 ПД — поддерживающая доза
 ПЖ — правый желудочек
 ППЗ — положительная прогностическая значимость
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СЛП — стент с лекарственным покрытием
 СН — сердечная недостаточность
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 сТн — сердечный тропонин
 ст-ЖКСП — сердечный тип протеина, связывающего жирные кислоты
 ТАТ — тройная анти тромботическая терапия
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
 ФВ — фракция выброса

ФП — фибрилляция предсердий
 ФРК — фракционный резерв кровотока
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ХКС — хронический коронарный синдром
 ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография
 ACCF/AHA — Фонд Американской коллегии кардиологов/
 Американская ассоциация сердца
 BNP — натрийуретический пептид В типа
 ARC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk
 CHA₂DS₂-VASc — Cardiac failure, Hypertension, Age \geq 75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points) —Vascular disease, Age 65-74, Sex category (Шкала оценки тромботического риска (застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст старше 75 лет дважды, диабет, инсульт дважды, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и женский пол))
 CPG — Committee for Practice Guidelines (комитет по разработке практических рекомендаций)
 CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (Шкала ускоренной стратификации рисков у пациентов с нестабильной стенокардией для снижения нежелательных событий с помощью раннего применения рекомендаций ACC/AHA)
 ESC — Европейское общество кардиологов
 GP IIb/IIIa — гликопротеины IIb/IIIa
 MACE — большое сердечно-сосудистое нежелательное событие
 MINOCA — инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий
 NT-proBNP — N-концевой про-BNP пептид
 PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинного типа 9
 RR — относительный риск
 VALIDATE-SWEDEHEART — Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies

Клинические исследования

ACCOAST — Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction (Исследование прасугрела во время ЧКВ или в качестве пре-терапии на момент диагноза у пациентов с ИМбпST)
 ACUITY — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (Стратегия выбора острой катетеризации и неотложного вмешательства)
 AGRIS — Australian GRACE Risk score Intervention Study (Интервенционное исследование шкалы рисков GRACE в Австралии)
 ATLAS ACS 2-TIMI 51 — Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 (Терапия антагонистами Ха для снижения сердечно-сосудистого риска в дополнение к АСК с или без терапии тиенопиридинами у лиц с ОКС — Тромболитис у лиц с инфарктом миокарда 51)
 AUGUSTUS — Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (Анти тромботическая терапия после ОКС или ЧКВ у пациентов с ФП)
 BEST — Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (Рандомизированное исследование сравнения КШ и ЧКВ с использованием эверлиму-элюирующего стента в лечении пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий)

- CHAMPION — Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (Кангрелор против стандартной терапии для достижения оптимального эффекта в ингибировании функции тромбоцитов)
- COACT — Coronary Angiography after Cardiac Arrest (Коронарография после остановки сердца)
- COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies (Сердечно-сосудистые исходы при использовании антикоагулянтной стратегии)
- CULPRIT-SHOCK — Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock (Сравнение ЧКВ только инфаркт-связанной артерии и многососудистого ЧКВ у пациентов с кардиогенным шоком)
- FAMOUS-NSTEMI — Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction (Сравнение ФРК и ангиографии в ведении пациентов с ИМбпST для оптимизации исходов)
- GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events (Всемирный регистр острых коронарных событий)
- IABP-SHOCK II — Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (ВАБК при кардиогенном шоке II)
- ISAR-REACT — Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen — Rapid Early Action for Coronary Treatment (Внутрикоронарное стентирование и антитромботический режим — быстрое раннее вмешательство для лечения коронарных событий)
- ISAR-TRIPLE — Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation (Тройная терапия у пациентов на пероральной антикоагуляции после имплантации стента с лекарственным покрытием)
- MATRIX — Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (Исследование по снижению нежелательных эффектов в виде кровотечения по средством применения лучевого доступа и системного введения Ангиокса)
- OASIS-5 — Fifth Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes (Пятая организация по оценке стратегий лечения ишемического синдрома)
- PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, применяющих тикагрелор в сравнении с группой плацебо на фоне приема АСК и предшествующего тромболитика во время инфаркта миокарда 54)
- PLATO — PLATelet inhibition and patient Outcomes (Исследование ингибирования функции тромбоцитов и клинические исходы)
- PRECISE-DAPT — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy (Профилактика геморрагических осложнений у пациентов после ЧКВ и на двойной антитромбоцитарной терапии)
- PRECOMBAT — Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (Рандомизированное сравнительное исследование КШ и ЧКВ с применением сиролимус-элюирующих стентов у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии)
- REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (Исследование снижения сердечно-сосудистых событий с применением этилэйкозапентаеновой кислоты)
- RIVAL — Radial Vs femoral access for coronary intervention (Сравнение лучевого и бедренного доступов при ЧКВ)
- SCAAR — Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (Шведский регистр ангиографии и ангиопластики)
- SMILE — Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention (Влияние различных стратегий лечения при многососудистом поражении коронарных артерий у пациентов с ИМбпST: одномоментное и этапное ЧКВ)
- SYNTAX — SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (Синергизм между ЧКВ с TAXUS и кардиохирургией)
- TIMACS — Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (Сроки вмешательства у пациентов с ОКС)
- TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (Тромболитизис при инфаркте миокарда)
- TRITON-TIMI 38 — Rial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (Исследование улучшения терапевтических исходов оптимизированием блокады тромбоцитов при помощи прасургрела — протокол группы Тромболитизис при инфаркте миокарда 38)
- TROPICAL-ACS — Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (Исследования ответа на ингибирование тромбоцитов на длительной антитромбоцитарной терапии при ОКС)
- TWILIGHT — Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention (Монотерапия тикагрелором или в комбинации с АСК у пациентов высокого риска после ЧКВ)
- UKGRIS — UK GRACE Risk Score Intervention Study (Интервенционное исследование шкалы рисков GRACE в Соединенном Королевстве)
- ULTIMATE — Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in “All-Comers” Coronary Lesions (Имплантация стентов с лекарственным покрытием под контролем ВСУЗИ при различных поражениях коронарного русла)
- VERDICT — Very Early vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography (Сравнение очень ранней и отсроченной инвазивной оценки с помощью компьютерной томографии)

1. Преамбула

Руководство обобщает и анализирует имеющуюся доказательную базу с целью помочь медицинским работникам в принятии лучших стратегий лечения каждого отдельного пациента с учетом клинической ситуации. Руководство и рекомендации призваны облегчить принятие решений медицинскими работниками в их повседневной работе. Однако окончательное решение по конкретному пациенту остаётся под ответственностью специалиста(ов) в сотрудничестве с самим пациентом и лицами, осуществляющими уход за ним.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) выпущено довольно много рекомендаций, как и другими обществами и организациями. Поскольку рекомендации влияют на клиническую практику, были разработаны специальные критерии для создания рекомендаций, чтобы принятие решений было максимально прозрачным для пользователей. Подобные критерии для Рекомендаций ESC/EACTS могут быть найдены на сайте ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации отражают официальную позицию ESC по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

В дополнение к публикации Руководств ESC осуществляет программу EurObservational Research Programme в области международных регистров сердечно-сосудистых заболеваний и вмешательств, которые необходимы для оценки, диагностики/терапевтических манипуляций, использования имеющихся ресурсов и следования Руководствам. Эти ре-

гистры направлены на обеспечение лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основе высококачественных данных, собранных в ходе ежедневной клинической практики.

Кроме того, ESC разработало и включило в этот документ набор показателей качества (QIs), которые являются инструментами оценки применения данного руководства и могут использоваться ESC, лечебными учреждениями, медицинскими работниками и специалистами для оценки клинической работы, а также в образовательных программах. Наряду с ключевыми положениями руководства, эти показатели качества могут быть использованы для улучшения качества оказания медицинской помощи и результатов лечения.

В члены Рабочей Группы ESC были выбраны профессионалы, занимающиеся данной патологией. Отобранные эксперты также провели независимую оценку доступной доказательной базы по ведению данной патологии (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию), в соответствии с политикой Комитета ESC по Практическим Рекомендациям (CPG). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая оценку отношения “риск-польза”. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были оценены и ранжированы по шкалам, как описано ниже.

2. Введение

2.1. Определения

Клиническая картина острых коронарных синдромов (ОКС) обширна — от остановки сердца, элек-

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

трической или гемодинамической нестабильности с кардиогенным шоком из-за продолжающейся ишемии или механических осложнений, таких как тяжелая митральная регургитация, до тех клинических ситуаций, когда пациенты уже не испытывают боли во время приступа [1]. Ведущим симптомом, инициирующим диагностический и терапевтический каскад у пациентов с подозрением на ОКС, является *острый дискомфорт в грудной клетке*, описываемый как боль, сдавление, стеснение и жжение. Симптомы, эквивалентные боли в груди, могут включать одышку, боль в эпигастрии и боль в левой руке. На основании данных электрокардиограммы (ЭКГ) должны быть выделены две группы пациентов:

- Пациенты с острой болью в грудной клетке и сохраняющимся >20 мин подъемом сегмента ST. Это состояние определено как ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), который обычно характеризует полную окклюзию коронарной артерии. У большинства пациентов формируется инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Первичная цель лечения — быстрая, полная и стойкая немедленная реперфузия путем первичной ангиопластики или фибринолитической терапии [2].

- Пациенты с острой болью в грудной клетке без стойкого подъема сегмента ST. На ЭКГ могут быть следующие изменения: преходящая элевация сегмента ST, стойкая или преходящая депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, сглаженность зубцов T или псевдонормализация зубцов T, кроме того, изменения на ЭКГ могут отсутствовать.

Патологическим субстратом на уровне миокарда является некроз кардиомиоцитов (ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST)) или, реже, ишемия миокарда без повреждения клеток (нестабильная стенокардия). Небольшая часть пациентов может испытывать длительную ишемию миокарда, которая характеризуется одним или более из последующих проявлений: рецидивирующая или постоянная боль в грудной клетке, выраженная депрессия сегмента ST на ЭКГ, сердечная недостаточность (СН) и гемодинамическая или электрическая нестабильность [1]. Из-за поражения миокарда и риска развития злокачественных желудочковых аритмий показана неотложная коронарная ангиография (КАГ) и, при необходимости, реваскуляризация (см. Раздел 6).

2.1.1. Универсальное определение ИМ

Острый ИМ определяется как некроз кардиомиоцитов, в клинической картине соотносящийся с острой ишемией миокарда [1, 3]. Для постановки диагноза острого ИМ необходимо сочетание критериев, а именно обнаружение увеличения и/или уменьшения уровней сердечных биомаркеров, преимущественно высокочувствительного сердечного тропонина (вч-сТн), по крайней мере, на одно зна-

чение, превышающее 99 перцентиль верхнего порога референсного значения при наличии одного из следующих критериев:

- (1) Симптомы ишемии.
- (2) Новые ишемические изменения на ЭКГ.
- (3) Появление патологических зубцов Q на ЭКГ.
- (4) Визуальные данные о новых или предполагаемых новых зонах потери жизнеспособного миокарда или нарушений региональной сократительной способности стенки.
- (5) Внутрикоронарный тромбоз, выявляемый на ангиографии или при аутопсии.

2.1.1.1. ИМ тип 1

ИМ тип 1 характеризуется разрывом, изъязвлением, трещиной или эрозированием атеросклеротической бляшки, приводящим к тромбозу одной или нескольких коронарных артерий, вызывающим снижение кровотока и/или дистальной эмболизацией и последующему некрозу миокарда. У пациента может быть выраженный коронарный атеросклероз, но, в ряде случаев (5-20%), может быть необструктивный коронарный атеросклероз или ангиографически нормальные коронарные артерии, особенно у женщин [1, 3-5].

2.1.1.2. ИМ тип 2

ИМ тип 2 — это некроз миокарда, при котором состояние, отличное от нестабильности бляшки, вызывает дисбаланс между доставкой и потребностью миокарда в кислороде [3]. Механизмы включают в себя гипотензию, гипертензию, тахикардию, брадикардию, анемию, гипоксемию, а также, согласно определению, спазм коронарных артерий, спонтанную диссекцию коронарных артерий (СДКА), эмболию в коронарные артерии и микроваскулярное поражение [6-8].

2.1.1.3. ИМ 3-5 типов

Универсальное определение ИМ также включает ИМ тип 3 (ИМ, приведший к смерти, когда определение биомаркеров не было возможно) и ИМ 4 и 5 типов (связанных с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и коронарным шунтированием (КШ), соответственно).

2.1.2. Нестабильная стенокардия в эру определения вч-сТн

Нестабильная стенокардия определяется как ишемия миокарда в покое или при минимальной физической активности при отсутствии некроза/повреждения кардиомиоцитов. Среди случайных пациентов с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST), находящихся в отделении неотложной помощи, определение показателя вч-сТн в качестве стандарта привело к повыше-

нию выявляемости инфаркта (~4% по абсолютной величине и 20% по относительному повышению) и соответственному уменьшению в выявлении нестабильной стенокардии [9-13]. В сравнении с пациентами с ИМбпST, у лиц с нестабильной стенокардией нет доказанного некроза миокарда, они имеют существенно низкий риск смерти и меньше получают эффекта от интенсивной антиагрегантной терапии, а также ранней инвазивной стратегии [1, 3-5, 9-19]. Патопфизиология и эпидемиология нестабильной стенокардии подробно обсуждены в предыдущей версии рекомендаций [1].

2.2. Эпидемиология

Доля пациентов с ИМбпST в исследованиях ИМ увеличилась с одной трети в 1995г до более чем 50%

в 2015г, что в основном объясняется уточнением диагноза ИМбпST [20]. В отличие от ИМпST, в исходных характеристиках популяции с ИМбпST не наблюдалось существенных изменений в отношении возраста и курения, в то время как диабет, гипертония и ожирение существенно увеличились. Использование стратегии ранней ангиографии (≤ 72 ч от момента поступления) выросло с 9% в 1995г до 60% в 2015г (скорректированное отношение шансов (ОШ) 16,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 12,0-22,4, $P < 0,001$), а ЧКВ в первую госпитализацию увеличилось с 12,5% до 67%. Основным следствием этих изменений являются снижение 6-месячной смертности с 17,2% до 6,3%, а скорректированное отношение рисков (ОР) снизилось до 0,40 (95% ДИ 0,30-0,54) в 2010г, оставаясь стабильным на уровне 0,40 (0,30-0,52) в 2015г [20].

2.3. Что нового в рекомендациях?

Новые ключевые рекомендации
Диагностика
В качестве альтернативы 0 ч/1 ч алгоритму, рекомендуется использовать алгоритм ESC 0 ч/2 ч с забором анализов крови в 0 ч и 2 ч, если доступен тест вч-сТн с валидированным алгоритмом 0 ч/2 ч.
Для начальных диагностических целей не рекомендуется регулярно измерять дополнительные биомаркеры, такие как КФК, КФК-МВ, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты, или копептин, в дополнение к вч-сТн.
Стратификация риска
Определение концентрации BNP или NT-proBNP следует рассмотреть для получения прогностической информации.
Антитромботическая терапия
Прасугрел следует считать предпочтительнее тикагрелора для пациентов с ОКСбпST, кому выбрана стратегия ЧКВ.
Не рекомендуется назначать рутинное предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂ пациентам, у которых коронарная анатомия неизвестна и планируется раннее инвазивное лечение.
Предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂ может быть рассмотрено у пациентов с ОКСбпST, которым не планируется ранняя инвазивная стратегия, в зависимости от риска кровотечений.
Дезэскалация терапии ингибитором рецептора P2Y ₁₂ (например, с переходом с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел) может рассматриваться как альтернативная стратегия ДАТ, особенно для пациентов с ОКС, которые считаются неподходящими для применения сильного ингибитора тромбоцитов. Дезэскалация может выполняться без конкретного алгоритма на основании клинической оценки или под контролем тестирования функции тромбоцитов или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и доступности соответствующих методов диагностики.
У пациентов с ФП (баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 1 у мужчин и ≥ 2 у женщин) после короткого периода ТАТ (до 1 нед. после острого события) рекомендуется ДАТ в качестве стратегии по умолчанию с использованием НОАК в рекомендованных дозах для профилактики инсульта и один пероральный антитромбоцитарный препарат (предпочтительно клопидогрел).
Прекращение антитромбоцитарной терапии у пациентов, получающих ОАК, рекомендуется через 12 мес.
ДАТ с ОАК и тикагрелором или прасугрелом может рассматриваться как альтернатива ТАТ с ОАК, АСК и клопидогрелом у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента, независимо от типа используемого стента.
Инвазивное лечение
Ранняя инвазивная стратегия в течение 24 ч рекомендуется пациентам с любым из следующих критериев высокого риска: <ul style="list-style-type: none"> • Диагностика ИМбпST. • Динамические или предположительно новые изменения смежных сегментов ST/T, указывающие на продолжающуюся ишемию. • Преходящая элевация сегмента ST. • Оценка по шкале GRACE > 140.
Выборочная инвазивная стратегия после соответствующего обследования на наличие ишемии миокарда или обнаружения обструктивной ИБС с помощью ККТА рекомендуется пациентам, относящимся к группе низкого риска.
Отсроченную, а не экстренную, ангиографию следует рассматривать у гемодинамически стабильных пациентов без подъема сегмента ST, успешно реанимированных после остановки сердца вне стационара.

Следует рассмотреть возможность полной реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST без кардиогенного шока и с многососудистым поражением.

Полная реваскуляризация во время первичного ЧКВ может быть рассмотрена у пациентов с ОКСбпST с многососудистым поражением.

Реваскуляризация нецелевого поражения под контролем ФРК может быть использована во время первичного ЧКВ у пациентов с ОКСбпST с многососудистым поражением.

Главные изменения в рекомендациях

2015	2020
------	------

Диагностика

Быстрый протокол исключения диагноза 0 ч и 3 ч рекомендован при доступном тесте на вч-сТн.	Следует рассмотреть протокол быстрого исключения и подтверждения диагноза с забором крови через 0 ч и 3 ч, если доступен высокочувствительный (или чувствительный) тест на сТн с валидированным алгоритмом 0 ч/3 ч.
--	---

МСКТ КАГ должна рассматриваться как альтернатива инвазивной ангиографии для исключения ОКС при низкой или средней вероятности поражения коронарных артерий и когда сТн и/или ЭКГ неубедительны.	ККТА рекомендуется в качестве альтернативы ИКА для исключения ОКС, когда существует низкая или промежуточная вероятность ИБС и когда сТн и/или ЭКГ являются нормальными или неубедительными.
---	--

Мониторинг ритма до 24 ч или до ЧКВ (в зависимости от того, что наступит раньше) должен рассматриваться пациентам с ИМбпST с низким риском развития сердечных аритмий.	Мониторинг ритма до 24 ч или до ЧКВ (в зависимости от того, что наступит раньше) рекомендуется пациентам с ИМбпST с низким риском развития сердечных аритмий.
--	---

Мониторинг ритма в течение >24 ч должен рассматриваться пациентам с ИМбпST, находящимся в группе повышенного риска развития сердечных аритмий.	Мониторинг ритма в течение >24 ч рекомендуется пациентам с ИМбпST, находящимся в группе повышенного риска развития сердечных аритмий.
--	---

Оценка риска

Рекомендовано использование установленных шкал риска для оценки прогноза.	Следует рассмотреть использование моделей шкал риска GRACE для оценки прогноза.
---	---

Фармакотерапия

Бивалирудин (0,75 мг/кг в/в болюс, затем 1,75 мг/кг/ч в течение до 4 ч после процедуры) рекомендуется в качестве альтернативы НФГ + ингибиторы GP IIb/IIIa во время ЧКВ.	Бивалирудин может рассматриваться как альтернатива НФГ.
--	---

Назначение ингибитора P2Y ₁₂ в дополнение к АСК в течение более 1 года может быть рассмотрено после тщательной оценки ишемического и геморрагического риска у конкретного пациента.	Добавление второго антитромботического препарата к АСК для расширенной долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренно повышенным риском ишемических событий и без повышенного риска большого или жизнеугрожающего кровотечения.
--	--

Класс I	Класс IIa	Класс IIb
---------	-----------	-----------

Новые разделы

- MINOCA
- СДКА
- Показатели качества (QIs) в лечении ОКС

Новые/пересмотренные концепции

- Быстрые алгоритмы подтверждения и исключения диагноза
- Стратификация риска для раннего инвазивного подхода
- Определение ВРК
- Определения очень высокого и высокого ишемического риска
- Пробелы в доказательной базе и соответствующие РКИ, которые следует выполнить

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, в/в — внутривенный, ВРК — высокий риск кровотечений, вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКА — инвазивная коронарная ангиография, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ККТА — коронарная компьютерная томографическая ангиография, КАГ — коронарная ангиография, КФК — креатинкиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НОАК — новый пероральный антикоагулянт, не являющийся антагонистом витамина К, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — пероральный антикоагулянт/антикоагуляция, ОКС — острые коронарные синдромы, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СДКА — спонтанная диссекция коронарной артерии, сТн — сердечный тропонин, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ФРК — фракционный резерв кровотока, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, VNP — натрийуретический пептид В-типа, CHA₂DS₂-VASc — сердечная недостаточность, гипертония, возраст ≥75 лет (2 балла), диабет, инсульт (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74, пол (женский), ESC — Европейское общество кардиологов, GP — гликопротеин, GRACE — Всемирный регистр острых коронарных событий, MINOCA — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид, QIs — показатели качества.

2.4. Количество и градация классов рекомендаций (Дополнительные материалы)

Всего представлена 131 рекомендация. Градация согласно классам рекомендаций и уровням доказательности, утвержденная ESC, представлена в рисунке 1 Дополнительных материалов.

3. Диагностика

3.1. Клиническая картина (Дополнительные материалы)

3.2. Физикальное обследование (Дополнительные материалы)

3.3. Методы диагностики

3.3.1. ЭКГ

ЭКГ покоя в 12 отведениях — первый метод диагностики, который используют при подозрении на ОКСбпСТ (рис. 1). ЭКГ следует зарегистрировать в течение первых 10 мин после поступления в приемное отделение или, в идеале, после первого медицинского контакта службами скорой помощи на догоспитальном этапе. ЭКГ должна быть немедленно проанализирована опытным врачом [21]. Для ОКСбпСТ характерны депрессия или преходящий подъем сегмента ST и/или изменения зубца T, хотя более чем в 30% случаев ЭКГ может быть нормальной [6-8, 10-13, 22].

Если стандартные отведения не являются информативными, а пациент имеет признаки или симптомы, указывающие на продолжающуюся ишемию миокарда, должны быть записаны дополнительные отведения. Оклюзия левой огибающей артерии или ИМ правого желудочка (ПЖ) могут быть обнаружены только в отведениях V7-V9 и V3R и V4R, соответственно [3]. У пациентов с соответствующими признаками и симптомами выявление стойкого подъема сегмента ST указывает на наличие ИмпСТ, требующее немедленной реваскуляризации [2]. Важное значение имеет сравнение с предыдущими ЭКГ, особенно у пациентов с имеющимися изменениями на ЭКГ. Рекомендовано регистрировать ЭКГ в 12 отведениях в случае сохранения или возврата симптомов, а также в диагностически неясных случаях. У пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) специфические изменения на ЭКГ (критерии Старбоссы) могут помочь в отборе пациентов на экстренную коронарографию [23, 24]. Пациент с БЛНПГ на ЭКГ и с подозрением на продолжающуюся ишемию миокарда должен трактоваться как пациент с ИмпСТ, даже в тех случаях, когда о БЛНПГ было известно и раньше [2]. В то же время гемодинамически стабильные пациенты с болью за грудиной и БЛНПГ имеют несколько больший риск развития ИмпСТ в сравнении с пациентами без БЛНПГ. Следовательно, отношение Т/И вч-сТн при поступле-

нии должно учитываться при принятии решения об экстренно коронарографии [24].

У пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) подъем сегмента ST является признаком ИмпСТ, в то время как депрессия сегмента ST в отведениях I, aVL и V5-6 характерна для ОКСбпСТ [25]. У пациентов с ритмом желудочковой стимуляции, ЭКГ чаще всего не целесообразна для диагностики ОКСбпСТ. Разрабатываются новые алгоритмы с использованием цифровой ЭКГ [26-28]. В целом мы советуем выполнять интерпретацию ЭКГ с помощью телемедицинских технологий на догоспитальном этапе.

Очень важно отметить, что у >50% пациентов, поступивших в отделение экстренной помощи с острой болью за грудиной и БЛНПГ, будет диагностирована другая патология, а не ИМ [24]. Также >50% пациентов, поступивших в отделение экстренной помощи с острой болью за грудиной и БЛНПГ, будет диагностирована другая патология, а не ИМ, поэтому стоит также дождаться результатов Т/И вч-сТн [25].

3.3.2. Биомаркеры: вч-сТн

Биомаркеры дополняют клиническую оценку и ЭКГ в 12 отведениях в диагностике, стратификации риска и лечении больных с подозрением на ОКСбпСТ. Измерение биомаркеров, как показателя повреждения кардиомиоцитов, предпочтительнее вч-сТн, является обязательным у всех больных с подозрением на ОКСбпСТ [1, 3, 10-13]. Сердечные тропонины (сТн) более чувствительные и специфичные маркеры повреждения кардиомиоцитов, чем креатинкиназа (КФК) или его МБ-изофермент (МБ-КФК) и миоглобин [1, 3, 4, 10-13, 29, 30]. Если клинические проявления подозрительны на ишемию миокарда, тогда повышение сТн в динамике превышающее 99 перцентиль от нормального значения указывает на ИМ. У пациентов с ИМ уровни сТн быстро повышаются (например, обычно уже через час при использовании вч-сТн) после появления симптомов и остаются повышенными на различный период времени (обычно в течение нескольких дней) [1, 3, 4, 10-13, 29, 30]. Достижения в области технологии привели к увеличению точности определения сТн и улучшили способность выявлять и количественно оценивать повреждение кардиомиоцитов [1, 3, 4, 6-8, 10-13, 29, 30, 34-36]. Данные крупных многоцентровых исследований неизменно показывают, что определение чувствительного и вч-сТн увеличивает диагностическую точность постановки диагноза ИМ во время поступления по сравнению с обычными анализами (рис. 2), особенно в ранний период после начала болей в грудной клетке, и позволяют более быстро определиться с тактикой постановки и исключения диагноза ИМ (см. Раздел 3.3.3 и табл. 3) [1, 3, 4, 6-8, 10-13, 29, 30, 35, 36]. В целом оценка вч-сТн-Т и вч-сТн-1, по-видимому, обе-

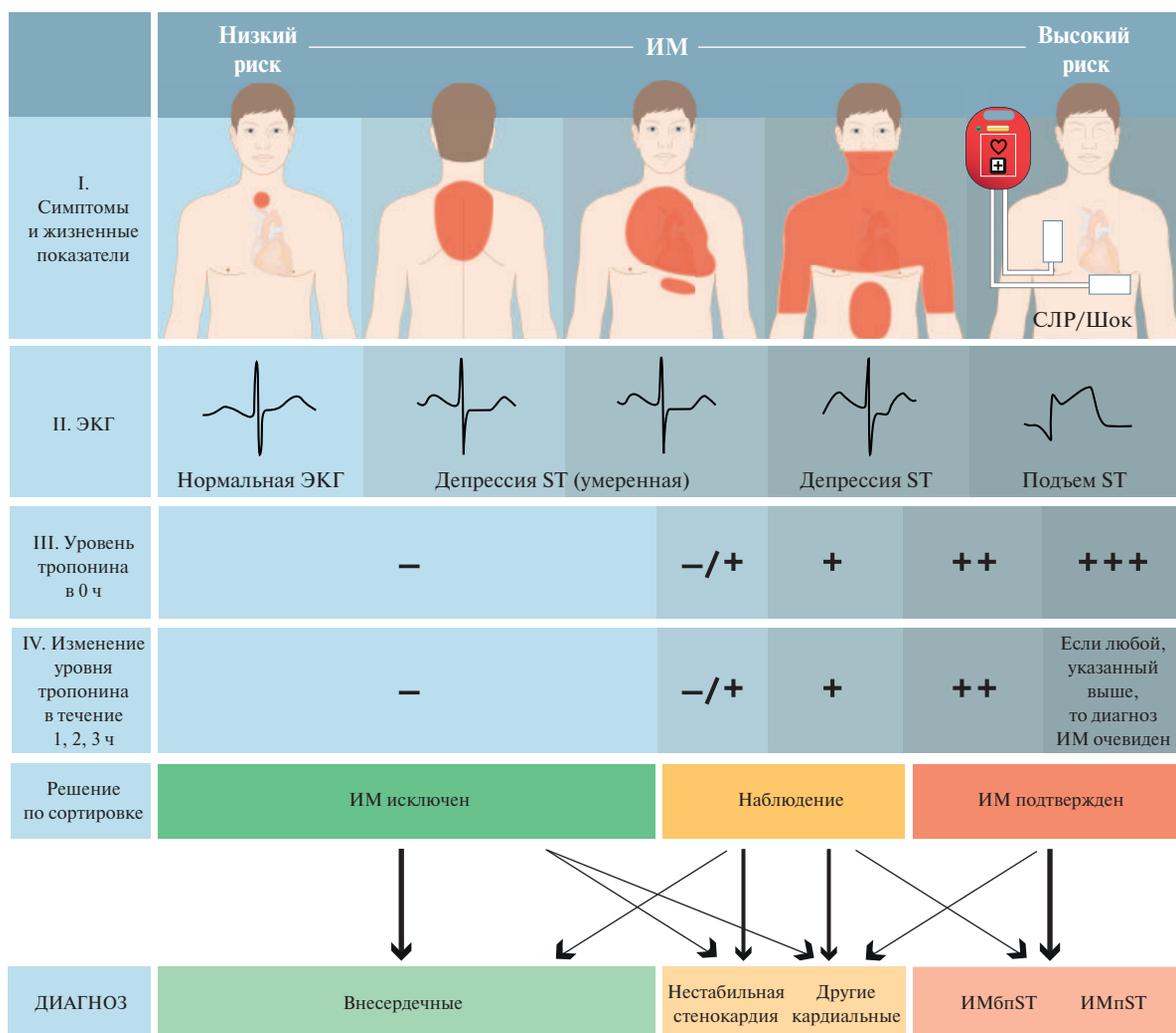


Рис. 1. Диагностический алгоритм и сортировка при ОКС.

Примечание: первоначальная оценка основывается на интеграции показателей низкой и высокой вероятности, полученных в результате оценки общей клинической картины (т.е. симптомов, жизненных показателей), ЭКГ в 12 отведениях и уровня сТн. Пропорция заключительных диагнозов, поставленных на основании интеграции этих параметров, визуально соответствует размеру соответствующего прямоугольника. Понятие “другие кардиальные” включают в себя среди других причин, такие как миокардит, кардиомиопатия такоцубо, тахикардии. Понятие “внесердечные” относится к торакальным заболеваниям, таким как пневмония или пневмоторакс. сТн и его изменение при серии заборов следует интерпретировать как количественный маркер: чем выше уровень 0 ч или абсолютное изменение при повторном анализе, тем выше вероятность наличия ИМ. У пациентов с остановкой сердца или гемодинамической нестабильностью с предполагаемым расстройством сердечно-сосудистого происхождения должна быть выполнена ЭКГ, интерпретируемая компетентным врачом сразу же после анализа ЭКГ в 12-отведениях. Если первоначальная оценка предполагает расслоение аорты или легочную эмболию, рекомендовано определение D-димера и выполнение мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии согласно указанным алгоритмам [1, 29-33].

Сокращения: СЛР — сердечно-легочная реанимация, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, сТн — сердечный тропонин.

спечивает сопоставимую диагностическую точность при ранней диагностике ИМ [37-40].

3.3.2.1. Лабораторное исследование: клинические лаборатории или экспресс-диагностика?

Большая часть анализов на вч-сТн, которые выполняются на автоматизированных анализаторах в центральных клинических лабораториях, имеют умеренную чувствительность (т.е. позволяют определить сТн у ~20-50% здоровых людей) или высокую чувствительность (т.е. позволяют определить сТн

у ~50-95% здоровых людей). Высокочувствительные методы обеспечивают высокую диагностическую точность при низкой стоимости, поэтому предпочтительно должны использоваться именно они [1, 3, 4, 6-8, 10-13, 29, 30, 33, 35, 36].

Большая часть экспресс-тестов не являются умеренно или высоко чувствительными [41]. Следовательно, очевидное преимущество экспресс-диагностики, а именно быстрое получение результата, сочетается одновременно с низкой чувствительностью, низкой диагностической точностью, низкой отри-

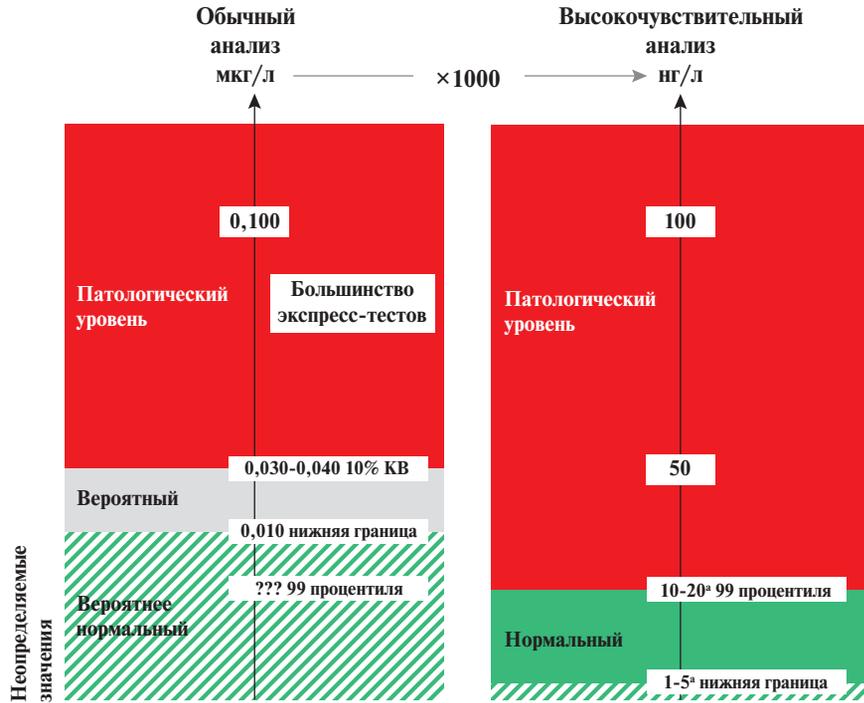


Рис. 2. Значение вч-сТн.

Примечание: анализы на вч-сТн (справа) в ng/L предоставляют ту же информацию, что и обычные анализы (слева, в $\mu\text{g/L}$), если концентрация существенно повышена, например, $>100 \text{ ng/L}$. Напротив, только вч-сТн позволяет точно различать "нормальный" и слегка повышенный уровни. Следовательно, вч-сТн выявляет соответствующую долю пациентов с ранее неопределяемыми концентрациями сТн с помощью обычного анализа, у которых концентрации вч-сТн >99 -го перцентилля, возможно, связаны с острым ИМ.

??? = неизвестно из-за невозможности измерения в нормальном диапазоне [6-8, 10-13, 29-31].

^a — порог определения варьируется в разных анализах вч-сТн от 1 ng/L до 5 ng/L . Точно так же 99-й перцентиль варьируется в разных анализах вч-сТн, в основном составляя от 10 ng/L до 20 ng/L .

Сокращения: вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ИМ — инфаркт миокарда, КВ — коэффициент вариации, сТн — сердечный тропонин.

Таблица 3

Клиническое значение анализа на вч-сТн

В сравнении со стандартным сТн, вч-сТн:
• Имеет высокую ОПЗ в диагностике ОИМ.
• Сокращает "слепой" интервал для определения сТн, что ведет к более ранней диагностике ОИМ.
• Приводит к увеличению диагностики ИМ 1 типа на ~4% в абсолютном выражении и на ~20% в относительном выражении и соответствующему снижению диагностики нестабильной стенокардии.
• Ассоциирован с 2-кратным увеличением корректной диагностики ИМ 2 типа.
Показатель вч-сТн следует интерпретировать как количественный маркер повреждения кардиомиоцитов (чем выше показатель, тем больше вероятность ИМ):
• 5-ти кратное превышение верхней границы референсного значения имеет высокую ($>90\%$) ППЗ для ИМ типа 1.
• 3-х кратное превышение верхней границы референсного значения имеет ограниченную (50-60%) ППЗ для ИМ и может быть связано с широким спектром заболеваний.
• сТн может выявляться у здоровых лиц.
Нарастающий и/или снижающийся уровень сТн позволяет дифференцировать острое повреждение кардиомиоцитов от хронического (чем более выражены изменения, тем больше вероятность ОИМ).

Сокращения: вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОПЗ — отрицательная прогностическая значимость, ППЗ — положительная прогностическая значимость, сТн — сердечный тропонин.

цательной прогностической значимостью (ОПЗ). Таким образом, в настоящее время рекомендуется использовать автоматизированные анализаторы, а не методы экспресс-диагностики [1, 3, 4, 6-8, 10-13, 29, 30, 33, 35, 36].

Поскольку указанные методы продолжают совершенствоваться, необходимо регулярно пересматривать рекомендацию по предпочтительному использованию автоматизированных анализаторов, как только высокочувствительные экспресс-методы

Таблица 4
Состояния помимо острого ИМ 1 типа, связанные с повышением сТн

Тахикардия
Сердечная недостаточность
Гипертонические кризы
Критические состояния (например, шок/сепсис/ожоги)
Миокардит ^а
Кардиомиопатия такоцубо
Клапанные болезни сердца (например, аортальный стеноз)
Расслоение аорты
Легочная эмболия, легочная гипертензия
Почечная дисфункция и ассоциированное поражение сердца
Острое неврологическое событие (например, инсульт или субарахноидальное кровоотечение)
Ушиб сердца или сердечные процедуры (КШ, ЧКВ, абляция, имплантация кардиостимулятора, кардиоверсия или эндомиокардиальная биопсия)
Гипо- и гипертиреоз
Инфильтративные заболевания (например, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, склеродермия)
Миокардиальная интоксикация препаратами или отравления (например, доксорубин, 5-фторурацил, герсептин, яды змей)
Экстремальная физическая нагрузка
Рабдомиолиз

Примечания: ^а — включает миокардиальное растяжение при эндокардите и перикардите. Жирным выделены наиболее часто встречаемые состояния.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

будут широко применяться для определения вч-сТн [42]. Недавно первый экспресс-тест на вч-сТн-I показал сопоставимые характеристики в сравнении с лабораторными автоматизированными анализаторами определения вч-сТн I/T [43, 44].

Повреждение кардиомиоцитов и, как следствие, повышение уровня тропонина (табл. 4), происходит и при других заболеваниях сердца, не только при ИМ. Наиболее частыми являются тахикардия, СН, гипертоническая болезнь, критические состояния, миокардит, синдром такоцубо и клапанные пороки сердца. Чаще всего у пожилых пациентов с почечной дисфункцией повышение уровня сТн не следует в первую очередь связывать с нарушением клиренса и считать безвредным, поскольку сердечные заболевания, такие как хронический коронарный синдром (ХКС) или гипертоническая болезнь, по-видимому, являются наиболее важным фактором повышения уровня сТн в этой ситуации [35, 45]. Другие жизнеугрожающие состояния, сопровождающиеся болью в груди, такие как диссекция аорты и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), также могут приводить к повышению концентрации сТн и должны рассматриваться в рамках дифференциального диагноза (табл. 4).

3.3.2.2. Другие биомаркеры

Среди множества дополнительных биомаркеров, используемых для диагностики ОКСбпСТ, только МБ-КФК, миозин-связывающий протеин С [46] и копептин [47-58] могут иметь клиническое значение, если определяются вместе с сТн Т/І. Уровень МБ-КФК снижается быстрее после ИМ по сравнению с сТн и может обеспечить дополнительную ценность для определения сроков повреждения миокарда и обнаружения раннего повторного инфаркта [1]. Однако важно подчеркнуть, что мало что известно о том, как лучше всего диагностировать ранний повторный инфаркт. Рекомендуется детальная клиническая оценка, включающая характеристики боли в груди (те же характеристики, что и первое событие), ЭКГ в 12 отведениях для выявления новых изменений сегмента ST или инверсии зубца Т, а также последовательное измерение сТн Т/І и КФК/МВ-фракции креатинкиназы (КФК-МВ). Миозин-связывающий протеин С более распространен, чем сТн, и поэтому может представлять ценность в качестве альтернативы сТн или в комбинации с ним [46]. Оценка копептина, С-концевой части прогормона вазопрессина, может количественно отразить уровень эндогенного стресса при нескольких состояниях, включая ИМ. Поскольку уровень эндогенного стресса, как известно, попеременно возрастает в начале ИМ, дополнительная ценность копептина вместе с обычным (менее чувствительным) анализом на определение сТн является существенной [49, 50, 53]. Поэтому оценка копептина в рутинной практике в качестве дополнительного биомаркера для раннего исключения диагноза ИМ рекомендуется тогда, когда не доступны анализы на чувствительный или вч-сТн. Однако копептин не имеет дополнительной ценности для учреждений, использующих один из хорошо валидированных экспресс-протоколов на основе вч-сТн в ранней диагностике ИМ [47, 48, 51, 52, 54-58]. Другие широко доступные лабораторные показатели, такие как расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), глюкоза и натрийуретический пептид В типа (BNP), дают дополнительную прогностическую информацию и поэтому могут помочь в стратификации риска [59]. Определение D-димера рекомендуется у амбулаторных пациентов/пациентов отделений неотложной помощи с низкой или средней клинической вероятностью или у тех, у кого маловероятна ТЭЛА, чтобы уменьшить необходимость ненужной визуализации и облучения. Определение уровня D-димера является ключевым диагностическим элементом при подозрении на ТЭЛА [32, 60].

3.3.3. Алгоритмы постановки и исключения диагноза

Из-за высокой чувствительности и диагностической точности для постановки диагноза остро-

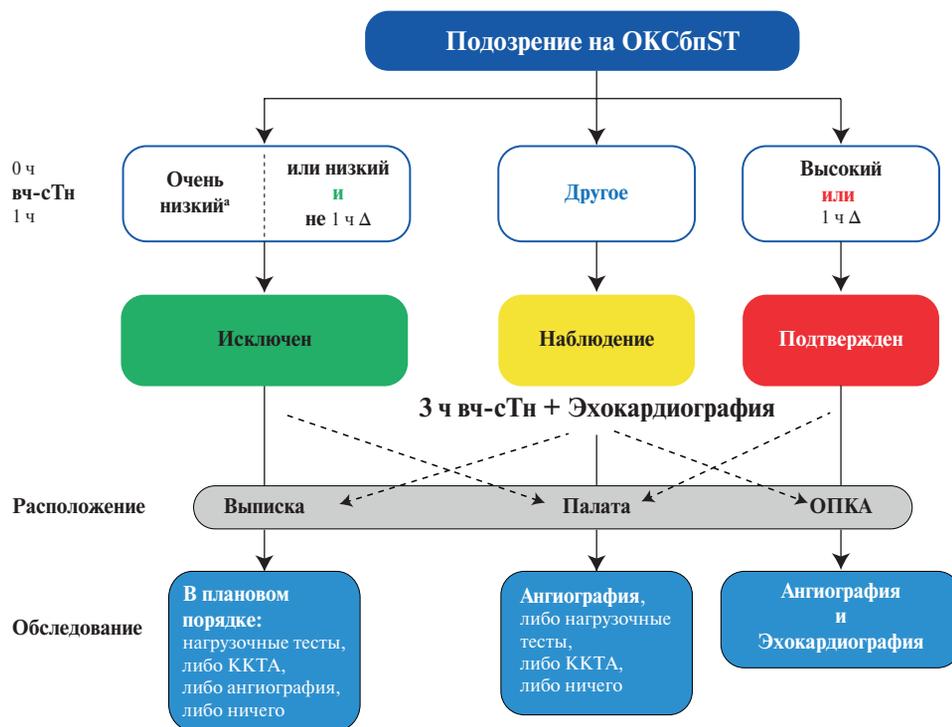


Рис. 3. 0 ч/1 ч алгоритм подтверждения и исключения диагноза с использованием высокочувствительных анализов сТн у гемодинамически стабильных пациентов с подозрением на ОКСбпСТ в отделении неотложной помощи.

Примечание: 0 ч и 1 ч относятся к времени после первого анализа крови. ИМбпСТ можно исключить при поступлении, если концентрация вч-сТн очень низкая. ИМбпСТ также можно исключить по сочетанию низких исходных уровней и отсутствия значимого повышения в течение 1 часа (по 1 ч Δ). Пациенты имеют высокую вероятность ИМбпСТ, если концентрация вч-сТн при поступлении, по крайней мере, умеренно повышена или концентрации вч-сТн демонстрируют явный рост в течение первого часа [1, 6-8, 10-13, 29-31, 33]. Пороговые значения зависят от конкретного анализа (см. табл. 3) и рассчитаны по заранее определенным критериям чувствительности и специфичности для ИМбпСТ.

^a — применимо, если НБГ >3 ч.

Сокращения: вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ККТА — коронарная компьютерная томографическая ангиография, НБГ — начало боли в груди, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПКА — отделение патологии коронарных артерий.

го ИМ на момент поступления временной интервал вторичной оценки сТн может быть сокращен с использованием вч-сТн. Это может существенно уменьшить задержку в диагностике, привести к более коротким срокам пребывания в отделении неотложной помощи и снизить стоимость [11, 56, 61-66]. Рекомендуется использовать алгоритм 0 ч/1 ч (лучший подход, забор крови в 0 ч и через 1 ч) или 0 ч/2 ч (второй метод выбора, забор крови в 0 ч и через 2 ч) (рис. 3). Они были получены и хорошо валидированы в крупных многоцентровых диагностических исследованиях с использованием постановки окончательного диагноза для всех доступных в настоящее время анализов вч-сТн [33, 35, 36, 39, 67-69]. Оптимальные пороговые значения для исключения были выбраны таким образом, чтобы обеспечить минимальную чувствительность и ОПЗ в размере 99%. Оптимальные пороговые значения для подтверждения диагноза были выбраны таким образом, чтобы обеспечить минимальную положительную прогностическую значимость (ППЗ) в размере 70%. Алгоритмы были разработаны в больших тестовых

когортах, а затем валидированы в больших независимых валидированных когортах. В качестве альтернативы следует рассмотреть предыдущий алгоритм ESC 0 ч/3 ч [1, 70]. Однако три недавних крупных диагностических исследования показали, что алгоритм ЕОК 0 ч/3 ч, по-видимому, менее хорошо балансирует эффективность и безопасность по сравнению с более быстрыми протоколами, использующими более низкие концентрации исключения, включая алгоритм ESC 0 ч/1 ч [71-73]. Кроме того, очень высокая безопасность и высокая эффективность применения алгоритма ESC 0 ч/1 ч недавно была подтверждена в трех реальных исследованиях, включая одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) [66, 73, 74].

Алгоритмы 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч основаны на двух концепциях: во-первых, вч-сТн является непрерывной переменной, и вероятность ИМ возрастает с увеличением значений вч-сТн [35, 36, 39, 68, 69, 75, 76], во-вторых, ранние абсолютные изменения уровней в течение 1 ч или 2 ч могут быть использованы в качестве суррогатов абсолютных изменений в течение

Таблица 5

Пороговые уровни вчТ в нг/л для алгоритмов 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч

0 ч/1 ч алгоритм	Очень низкий	Низкий	Не 1 ч Δ	Высокий	1 ч Δ
вч-сТн Т (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
вч-сТн I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
вч-сТн I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
вч-сТн I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
вч-сТн I (Clarity; Singulex)	<1	<2	<1	≥30	≥6
вч-сТн I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
вч-сТн I (Pathfast; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
вч-сТн I (TriageTrue; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
0 ч/2 ч алгоритм	Очень низкий	Низкий	Не 1 ч Δ	Высокий	1 ч Δ
вч-сТн Т (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
вч-сТн I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
вч-сТн I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
вч-сТн I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
вч-сТн I (Clarity; Singulex)	<1	TBD	TBD	≥30	TBD
вч-сТн I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	TBD	TBD	≥40	TBD
вч-сТн I (Pathfast; LSI Medience)	<3	TBD	TBD	≥90	TBD
вч-сТн I (TriageTrue; Quidel)	<4	TBD	TBD	≥60	TBD

Примечания: эти пороговые значения применяются независимо от возраста и функции почек. Оптимизированные уровни для пациентов старше 75 лет и пациентов с почечной дисфункцией были также исследованы, но не доказано, что они обеспечивают лучший баланс между безопасностью и эффективностью по сравнению с перечисленными универсальными пороговыми значениями [35, 36, 69]. Алгоритмы дополнительных анализов находятся в стадии разработки.

Сокращения: вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, TBD — to be determined — в стадии разработки [35-37, 39, 40, 68, 69, 75-84].

3 ч или 6 ч и обеспечивают дополнительную диагностическую ценность для оценки сТн при поступлении [33, 35, 36, 39, 68, 69, 75, 76]. Предельные концентрации в пределах алгоритмов 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч являются специфичными для анализа (табл. 5) [33, 35, 36, 39, 68, 69, 75, 76]. ОПЗ у пациентов, где диагноз ИМ был исключен, превысила 99% в нескольких крупных валидированных когортах [35, 36, 39, 68, 69, 77]. Использование в сочетании с клиническими и ЭКГ-данными алгоритма 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч позволяет выявить подходящих кандидатов для ранней выписки и амбулаторного ведения. Даже после исключения ИМ может быть показана плановая неинвазивная или инвазивная визуализация в соответствии с клинической оценкой. Инвазивная коронарная ангиография (ИКА) по-прежнему будет лучшим вариантом у пациентов с очень высокой клинической вероятностью нестабильной стенокардии, даже после исключения ИМбпСТ. Напротив, стресс-тест с визуализацией или коронарной компьютерной томографией-ангиографией (ККТА) будет лучшим вариантом у пациентов с низкой клинической вероятностью нестабильной стенокардии. У пациентов с четким альтернативным диагнозом тестирование не требуется.

ППЗ для ИМ у пациентов с подтвержденным в итоге диагнозом составляет ~70-75% [35, 36, 39, 69]. У большинства пациентов с диагнозами, отличными от ИМ, все-таки имеются такие состояния, которые, как правило, по-прежнему требуют магнитно-

резонансной томографии (МРТ) сердца для точной диагностики, в т.ч. синдрома такоцубо и миокардита [35, 36, 39, 68, 69, 75, 76]. Поэтому подавляющее большинство пациентов, которые прошли алгоритм подтверждения диагноза, являются кандидатами для ранней ИКА и поступления в кардиологическое отделение.

Эти алгоритмы всегда должны быть рассмотрены вкпе с детальной клинической оценкой и ЭКГ в 12 отведениях, а повторный забор крови является обязательным в случае продолжающейся или рецидивирующей боли в груди.

Та же концепция применима и к алгоритму 0 ч/2 ч. Пороговые значения соответствуют конкретным анализаторам и указаны в таблице 5. Пороговые значения для других тестов на вч-сТн находятся в разработке.

3.3.4. Наблюдение

Пациенты, которых не вошли ни в одну из групп — подтверждения или исключения диагноза — переводятся под наблюдение. Они представляют собой гетерогенную группу, которая обычно требует третьего измерения сТн через 3 ч и эхокардиографии (ЭхоКГ) в качестве следующих шагов [85]. ИКА следует рассматривать у пациентов, у которых имеется высокая степень вероятности ОКСбпСТ (например, относительное повышение сТн с момента поступления до 3 ч), в то время как у пациентов с низкой или промежуточной вероятностью этого состояния по кли-

ническому представлению следует рассматривать неинвазивную визуализацию с использованием ККТА или стресс-тест (стресс-ЭхоКГ, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная-эмиссионная томография (ОФЭКТ) или МРТ сердца для выявления признаков ОКС (отек, отсроченное усиление гадолинием, дефект перфузии и т.д.)) после выписки из отделения неотложной помощи в палату. Дальнейшее диагностическое исследование не показано, если были выявлены альтернативные состояния, такие как быстрая реакция желудочков на фибрилляцию предсердий (ФП) или гипертонический криз.

3.3.4.1. Предостережения об использовании быстрых алгоритмов

При использовании любого алгоритма следует помнить о трех главных обстоятельствах:

1. Алгоритмы должны быть использованы только с учетом всей возможной клинической информации, включая детальную оценку характеристик боли в грудной клетке и ЭКГ.

2. Алгоритмы ESC 0 ч/1ч и 0 ч/2 ч применимы ко всем пациентам независимо от начала боли в груди. Безопасность (количественно определяемая ОПЗ) и чувствительность очень высоки (>99%), в т.ч. в подгруппе пациентов, поступивших в отделение очень рано (например, <2 ч от начала симптомов) [69]. Однако из-за временной зависимости высвобождения тропонина и только умеренного количества пациентов, поступивших ранее 1 ч после начала боли в груди в предыдущих исследованиях, следует рассмотреть возможность получения анализа сТн через 3 ч у пациентов, поступивших менее чем через 1 ч от начала симптомов и определенных в группу исключения диагноза.

3. Позднее повышение сТн описано у ~1% пациентов, при сохранении клинических подозрений или рецидиве болей в грудной клетке должно проводиться серийное определение тропонина [35, 36, 39, 68, 69, 75, 76, 86].

3.3.4.2. Факторы, влияющие на концентрацию тропонина

У пациентов с подозрением на ОКСбпСТ помимо наличия или отсутствия ИМ четыре клинические переменные влияют на концентрацию вч-сТн [35, 36, 39, 69, 79, 87-93]:

1. Возраст (в значительной степени как суррогат ранее существовавшего сердечного заболевания).

2. Почечная дисфункция (в значительной степени как суррогат ранее существовавшего сердечного заболевания).

3. Время от начала боли в груди.

4. Пол.

Влияние возраста (различия в концентрации между здоровыми очень молодыми и здоровыми очень старыми людьми до 300%), почечной дисфунк-

ции (различия в концентрации между здоровыми пациентами с очень высокой и очень низкой СКФ до 300%) и начала боли в груди (>300%) является существенным и скромным для пола (~40%) [11, 35, 36, 39, 69, 79, 88-93]. До тех пор, пока не будут доступны инструменты информационных технологий, позволяющие учитывать влияние всех четырех переменных, использование однородных концентраций среза должно оставаться стандартом медицинской помощи при ранней диагностике ИМ [35, 36, 39, 68, 69, 75, 76].

3.3.4.3. Практические рекомендации по применению алгоритма ESC 0 ч/1 ч

Чтобы максимально повысить безопасность и осуществимость этого процесса, сестринская бригада должна, как правило, получать образцы крови для вч-сТн через 0 ч и 1 ч независимо от других клинических деталей и ожидаемых результатов. Это приводит к ненужным измерениям сТн, возможно, у 10-15% пациентов с очень низкими концентрациями в 0 ч и началом боли в груди >3 ч, но существенно облегчает процесс и, тем самым, еще больше повышает безопасность пациента. Документирование времени взятия крови через 0 ч позволяет точно определить временное окно (± 10 мин) взятия крови через 1 ч. Если забор крови через 1 ч (± 10 мин) был невозможен, то кровь должна быть взята через 2 ч и применен алгоритм ESC 0 ч/2 ч.

3.3.4.4. Как избежать недоразумений: время принятия решений = время взятия крови + время обработки результата

Использование алгоритма ESC 0 ч/1 ч должно осуществляться независимо от местного времени обработки результатов. 0 ч и 1 ч относятся к моменту времени, в который берется кровь (рис. 4).

Клиническая и экономическая эффективность алгоритмов ESC 0 ч/1 ч, ESC 0 ч/3 ч или иных алгоритмов с повторным анализом крови на вч-сТн не зависит от факторов времени получения результатов анализа в конкретном учреждении [61].

3.3.5. Неинвазивная визуализация

3.3.5.1. Функциональная оценка

Трансторакальная ЭхоКГ должна быть постоянно доступна в отделениях неотложной помощи и отделениях “болей в грудной клетке” и выполняться/интерпретироваться специально подготовленными врачами у всех пациентов с ОКСбпСТ во время госпитализации. Данный метод визуализации используется для выявления аномалий, предполагающих ишемию миокарда или некроз (участки сегментарного гипокинеза или акинеза). При отсутствии значимой патологии движения стенки, нарушенная перфузия миокарда, выявленная с помощью контрастной ЭхоКГ, или сниженная региональная функция по данным

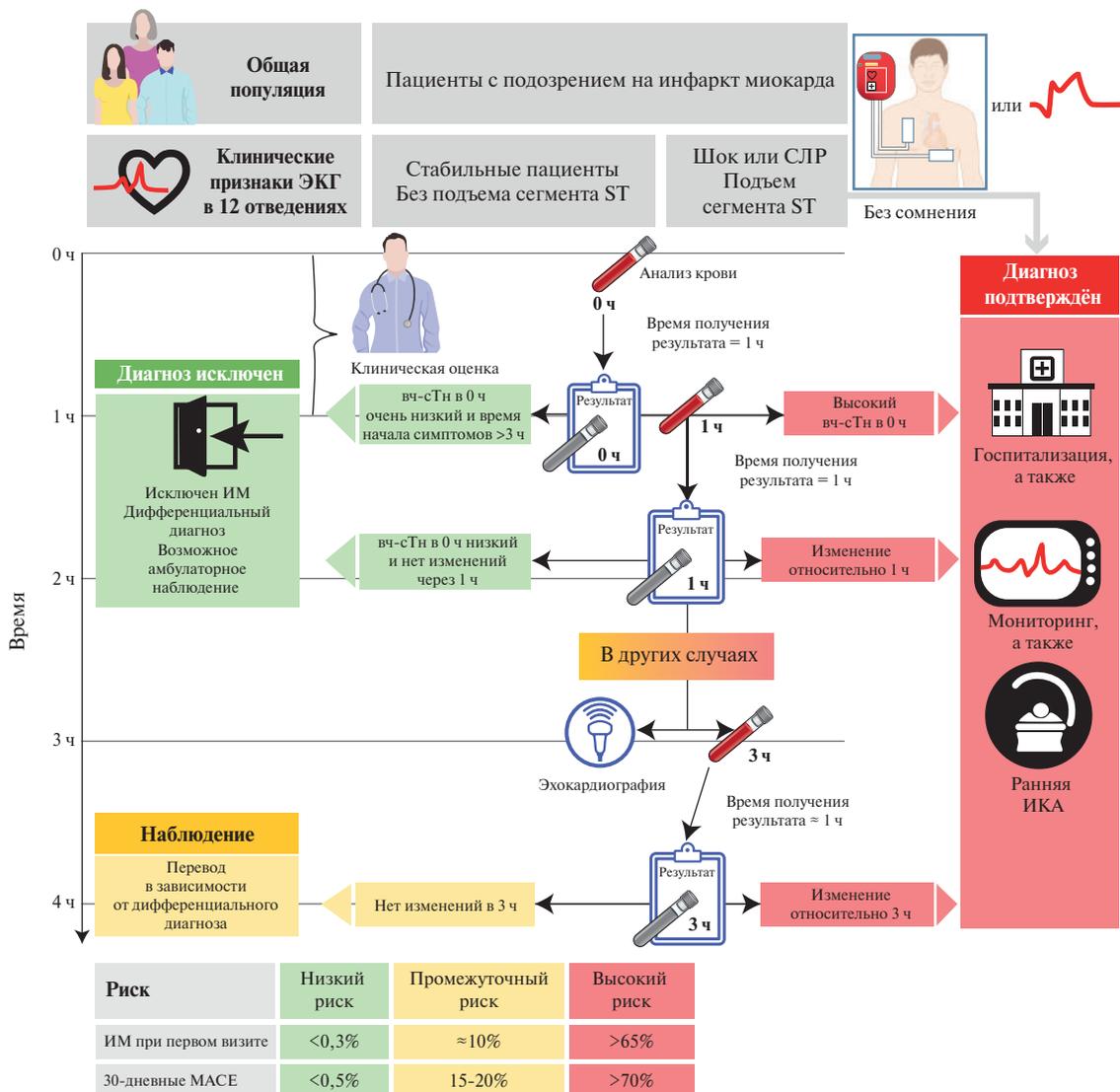


Рис. 4. Сроки взятия крови и клинические решения при использовании алгоритма ESC 0 ч/1 ч.

Примечание: 0 ч и 1 ч относятся к временным точкам, в которые берется кровь. Время получения результата — это период времени от взятия крови до сообщения результатов клиницисту. Обычно это занимает около 1 часа с использованием автоматизированной платформы в центральной лаборатории. Она включает в себя транспортировку пробирки с кровью в лабораторию, сканирование анализа, центрифугирование, помещение плазмы на автоматизированную платформу, сам анализ и сообщение результата теста в больничную информационную систему/электронную историю болезни пациента. Время получения результата идентично при использовании анализа вч-сТн по сравнению с обычным анализом, если оба они выполняются на автоматизированной платформе. Добавление местного времени получения результата к времени взятия крови определяет самый ранний момент времени для принятия клинических решений на основе концентрации вч-сТн, то есть для точки времени 0 ч время до принятия решения составляет 1 ч, если местное время получения результата составляет 1 ч. Для крови, взятой в 1 ч, результаты сообщаются через 2 ч (1 ч + 1 ч), если местное время получения результата составляет 1 ч. Соответствующие изменения в 1 ч зависят от анализа и перечислены в таблице 3.

Сокращения: вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ИКА — инвазивная коронарная ангиография, ИМ — инфаркт миокарда, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, MACE — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

визуализации деформации и скорости деформации могут улучшить диагностическое и прогностическое значение обычной ЭхоКГ [94-96]. Также ЭхоКГ может помочь в выявлении других заболеваний, сопровождающихся болью в грудной клетке, таких как острое расслоение аорты, гидроперикард, клапанный стеноз устья аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, пролапс митрального клапана или дилатация ПЖ вследствие острой ТЭЛА. Точно так

же ЭхоКГ является методом выбора для пациентов с гемодинамической нестабильностью предположительно кардиального генеза [96, 97]. Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) не позднее времени выписки из стационара важна для оценки прогноза, а ЭхоКГ (также, как и другие методы визуализации) может предоставить эту информацию.

У пациентов без ишемических изменений на ЭКГ в 12 отведениях и нормальными показателями сТн

(предпочтительно высокочувствительного), у которых нет боли в грудной клетке в течение нескольких часов, может быть проведена стресс-ЭхоКГ при поступлении или сразу же после выписки. Стресс-ЭхоКГ предпочтительна перед стресс-ЭКГ из-за ее большей диагностической точности [98]. Различные исследования показали, что стресс-ЭхоКГ с применением добутина или дипиридамола имеет высокое отрицательное предсказательное значение для выявления ишемии и ассоциирована с хорошими исходами у пациентов [99, 100]. Кроме того, стресс-ЭхоКГ продемонстрировала превосходную предсказательную ценность по сравнению со стресс-ЭКГ [101]. Если акустическое окно не позволяет оценить региональные нарушения движения стенки, для повышения точности подобной оценки и облегчения выявления ишемии рекомендуется использовать эхокардиографический контраст [98, 101-103].

МРТ сердца позволяет оценить перфузию миокарда и выявить нарушения локальной сократимости. Пациенты с острой болью в грудной клетке и нормальными данными стресс-МРТ сердца имеют благоприятный кратко- и среднесрочный прогноз [104]. МРТ сердца также позволяет выявить рубцовую ткань (с использованием позднего усиления гадолинием) и дифференцировать рубец от недавнего инфаркта (с помощью T2-взвешенных изображений для разграничения отека миокарда) [98]. Кроме того, МРТ сердца может облегчить дифференциальную диагностику между инфарктом и миокардитом или кардиомиопатией такоцубо [98]. В недавних РКИ с участием пациентов с диагнозом ИМбпST предварительное выполнение МРТ сердца снизило количество выполняемых ИКА и облегчило постановку альтернативного диагноза в соответствующей когорте пациентов [105].

Точно так же перфузионная сцинтиграфия миокарда может быть использована для стратификации риска у пациентов с острой болью в грудной клетке при подозрении на ОКС. Сцинтиграфия миокарда в состоянии покоя, выявляя фиксированные дефекты перфузии, наводящие на мысль о некрозе миокарда, может быть полезна для первоначальной сортировки пациентов с болью в груди без изменений ЭКГ или повышенного уровня сТн [98]. Комбинированная визуализация состояния покоя и при нагрузке и/или только при нагрузке может еще больше улучшить оценку ишемии, в то время как обычное исследование ассоциируется с отличным исходом [106, 107]. Методы визуализации состояния покоя и при нагрузке обычно не широко доступны в местах оказания экстренной помощи, а некоторые (например, ОФЭКТ) связаны со значительным радиационным воздействием.

3.3.5.2. Анатомическая оценка

ККТА позволяет визуализировать коронарные артерии, а нормальное сканирование исключает ише-

мическую болезнь сердца (ИБС). ККТА имеет высокое ОПЗ для исключения ОКС (за счет исключения коронарной болезни сердца) и отличный результат у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с низкой или средней предтестовой вероятностью ОКС и нормальной ККТА [108]. Семь РКИ сравнили ККТА со стандартным подходом при сортировке пациентов низкого и среднего риска с острой болью в груди в отделениях неотложной помощи без признаков ишемии на ЭКГ и нормальных значениях сТн [109]. Однако в большинстве исследований использовались только обычные, менее чувствительные анализы [110-113]. При последующем наблюдении в течение 1-6 мес. летальных исходов не было, и метаанализ продемонстрировал сопоставимые результаты с этими двумя подходами (т.е. отсутствие различий в частоте ИМ, посещений отделений неотложной помощи после выписки или повторных госпитализаций) и показал, что ККТА была связана с сокращением расходов отделений неотложной помощи и продолжительности пребывания [114]. Однако ни в одном из этих исследований не использовались анализы вч-сТн, которые также сокращают пребывание в стационаре. В рандомизированном исследовании, в котором стандарт медицинской помощи включал вч-сТн, ККТА больше не смогла улучшить поток пациентов [115]. Было также отмечено, что ККТА была связана с увеличением использования ИКА [114]. Напротив, в недавнем рандомизированном исследовании неясного диагноза ИМбпST, предварительная визуализация с ККТА снижала потребность в ИКА [105]. Аналогичные результаты наблюдались в суб-анализе исследования Very Early vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography (VERDICT), где предварительная ККТА у пациентов с ОКСбпST ОПЗ составила 90,9% [116]. Однако относительно большая группа пациентов не вошла в выборку по определенным причинам и ОПЗ на 90,9% не является полностью достоверной [116]. Таким образом, ККТА может быть использовано для исключения коронарной болезни сердца и, следовательно, менее полезна у пациентов с подтвержденной ИБС. Другие факторы, ограничивающие ККТА, включают тяжелый кальциноз (высокий кальциевый индекс) и повышенную или нерегулярную частоту сердечных сокращений; кроме того, в настоящее время широко не доступна в местах оказания экстренной помощи. Наконец, использование ККТА в острых условиях у пациентов со стентами или предыдущим КШ не было валидировано. Важно отметить, что компьютерная томография (КТ) может эффективно исключить другие причины острой боли в груди, которые, если их не лечить, связаны с высокой смертностью, а именно ТЭЛА и диссекцию аорты.

Таблица 6

Дифференциальная диагностика ОКС при наличии острой боли в грудной клетке

Сердечные	Легочные	Сосудистые	Желудочно-кишечные	Ортопедические	Другие
Миокардиты Кардиомиопатии ^a	Легочная эмболия	Расслоение аорты	Эзофагиты, рефлюкс или спазм	Скелетно-мышечные заболевания	Тревожные расстройства
Тахикардии	(Напряженный) пневмоторакс	Симптомная аневризма аорты	Язва желудка, гастриты	Травма сердца	Герпес Zoster
Острая сердечная недостаточность	Бронхиты, пневмония	Инсульт	Панкреатиты	Повреждение мышц/ воспаление	Анемия
Гипертонические кризы	Плевриты		Холециститы	Остеохондроз	
Стеноз аортального клапана				Патология шейного отдела позвоночника	
Кардиомиопатия такоцубо					
Коронарный спазм					
Травма сердца					

Примечание: ^a — дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии могут вызвать стенокардию или дискомфорт в груди. Жирным выделены наиболее часто встречаемые и/или важные дифференциальные диагнозы.

3.4. Дифференциальный диагноз

Среди случайных пациентов, поступивших с острой болью в грудной клетке в отделение неотложной помощи, распределение заболеваний может быть примерно следующим: 5-10% — ИМпСТ, 15-20% — ИМбпСТ, 10% — нестабильная стенокардия, 15% — другие сердечные состояния и 50% несердечные заболевания [35, 36, 39, 69, 79, 87-93]. Ряд сердечных и внесердечных состояний могут имитировать ОКСбпСТ (табл. 6).

Состояния, которые всегда должны быть рассмотрены в плане дифференциальной диагностики ОКСбпСТ, в связи с тем, что являются жизнеугрожающими, но поддающиеся лечению, включают расслоение аорты, ТЭЛА и напряженный пневмоторакс. ЭхоКГ должна быть выполнена в срочном порядке у всех пациентов с гемодинамической нестабильностью предположительно кардиального генеза. Синдром такоцубо был не так давно определен как

самый частый дифференциальный диагноз и часто требует выполнения КАГ для исключения ОКС [117].

Рентгенография органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам, у которых ОКСбпСТ считается маловероятным в случае выявления пневмонии, пневмоторакса, перелома ребер или других торакальных заболеваний. Инсульт может сопровождаться изменениями на ЭКГ, нарушениями локальной сократимости стенок и повреждением кардиомиоцитов (= повышение концентрации сТн). Большинство пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с острой болью в грудной клетке, имеют некардиальные причины дискомфорта [35, 36, 39, 69, 79, 87-93]. Во многих случаях боль мышечно-скелетная и, следовательно, доброкачественная, проходящая самостоятельно, не требующая госпитализации. Определение характеристик боли в грудной клетке может помочь в какой-то степени в раннем выявлении этих пациентов.

Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и мониторингу ритма у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Диагностика и стратификация риска		
Рекомендуется основывать диагноз и первоначальную краткосрочную стратификацию риска на сочетании клинического анамнеза, симптомов, жизненно важных показателей, других физических данных, ЭКГ и лабораторных результатов, включая вч-сТн [3].	I	B
Рекомендуется измерять сТн с помощью высокочувствительных анализов сразу после поступления и получать результаты в течение 60 мин после забора крови [3, 10-13, 29-31, 34].	I	B
Рекомендуется выполнить ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 мин после первого медицинского контакта и немедленно провести ее интерпретацию опытным специалистом [21].	I	B
Рекомендуется выполнить дополнительную ЭКГ в 12 отведениях в случае рецидива симптомов или диагностической неопределенности.	I	C
Алгоритм ESC 0 ч/1 ч с забором крови через 0 ч и 1 ч рекомендуется использовать, если доступен тест вч-сТн с валидированным алгоритмом 0 ч/1 ч [30, 33, 35, 36, 39, 68, 69, 75, 76].	I	B
Дополнительное тестирование через 3 ч рекомендуется проводить, если первые два измерения сТн по алгоритму 0 ч/1 ч не являются окончательными и клиническое состояние все еще наводит на мысль об ОКС [85].	I	B

В качестве альтернативы 0 ч/1 ч алгоритму, рекомендуется использовать алгоритм ESC 0 ч/2 ч с забором анализов крови в 0 ч и 2 ч, если доступен тест вч-сТн с валидированным алгоритмом 0 ч/2 ч [33, 39, 75, 78, 84].	I	B
Дополнительные ЭКГ-отведения (V3R, V4R, V7-V9) рекомендуются при подозрении на продолжающуюся ишемию, когда стандартные отведения неубедительны.	I	C
В качестве альтернативы алгоритму ESC 0 ч/1 ч следует рассмотреть протокол быстрого исключения и подтверждения диагноза с забором крови через 0 ч и 3 ч, если доступен высокочувствительный (или чувствительный) тест на сердечный тропонин с валидированным алгоритмом 0 ч/3 ч [70, 73].	IIa	B
Следует рассмотреть возможность использования установленных шкал риска для оценки прогноза.	IIa	C
Для начальных диагностических целей не рекомендуется регулярно измерять дополнительные биомаркеры, такие как ст-ЖКСП или копептин, в дополнение к вч-сТн [47, 48, 51, 52, 54, 118].	III	B
Визуализация		
У пациентов с остановкой сердца или гемодинамической нестабильностью предполагаемого сердечно-сосудистого происхождения рекомендуется эхокардиография, которая должна выполняться квалифицированными врачами сразу после ЭКГ в 12 отведениях.	I	C
У пациентов без рецидива боли в груди, нормальных результатов ЭКГ и нормальных уровней сердечного тропонина (предпочтительно высокой чувствительности), но все еще с подозрением на ОКС, рекомендуется неинвазивный стресс-тест (предпочтительно с визуализацией) на провоцируемую ишемию или ККТА перед принятием решения об инвазивном подходе [91, 92, 98, 101, 105-108].	I	B
Эхокардиография рекомендуется для оценки регионарной и глобальной функции ЛЖ и для подтверждения или исключения дифференциальных диагнозов ^c	I	C
ККТА рекомендуется в качестве альтернативы ИКА для исключения ОКС, когда существует низкая или промежуточная вероятность ИБС и когда сТн и/или ЭКГ являются нормальными или неубедительными [105, 108, 110-114].	I	A
Мониторинг		
Рекомендуется непрерывный мониторинг ритма до тех пор, пока не будет установлен или исключен диагноз ИМбпСТ.	I	C
Рекомендуется госпитализировать пациентов с ИМбпСТ в отделение с возможностью постоянного мониторинга ритма.	I	C
Мониторинг ритма до 24 ч или до ЧКВ (в зависимости от того, что наступит раньше) рекомендуется пациентам с ИМбпСТ с низким риском развития сердечных аритмий. ^d	I	C
Мониторинг ритма в течение >24 ч рекомендуется пациентам с ИМбпСТ, находящимся в группе повышенного риска развития сердечных аритмий. ^e	I	C
При отсутствии признаков или симптомов продолжающейся ишемии у отдельных пациентов может быть рассмотрен мониторинг ритма при нестабильной стенокардии (например, подозрение на коронарный спазм или сопутствующие симптомы, указывающие на аритмические события).	IIb	C

Примечания: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — не применяется к пациентам, выписанным в тот же день, у которых ИМбпСТ был исключен, ^d — ни один из следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, жизнеугрожающие аритмии, ФВ ЛЖ <40%, неудачная реперфузия, дополнительные критические стенозы крупных коронарных сосудов, осложнения, связанные с ЧКВ, или оценка риска GRACE >140, ^e — если присутствует один или несколько из вышеперечисленных критериев. 0 ч — время первого анализа крови; 1 ч, 2 ч, 3 ч — 1, 2 или 3 ч после первого анализа крови.

Сокращения: вч-сТн — высоко чувствительный тест на сердечный тропонин, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКА — инвазивная коронарная ангиография, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ККТА — коронарная компьютерная томографическая ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ст-ЖКСП — сердечный тип протеина, связывающего жирные кислоты, сТн — сердечный тропонин, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ESC — Европейское общество кардиологов, GRACE — Всемирный регистр острых коронарных событий.

4. Оценка риска и исходы

4.1. Изменения на электрокардиограмме (Дополнительные материалы)

4.2. Биомаркеры

Помимо диагностической пользы, изначальные уровни сТн добавляют прогностическую информацию с точки зрения краткосрочной и долгосрочной смертности к клиническим и ЭКГ-переменным. В то время как вч-сТн Т и I имеют сопоставимую диагностическую точность, вч-сТн Т имеет большую прогностическую точность [38, 119]. Серийные измерения полезны для выявления пиковых уровней сТн в целях стратификации риска у пациентов с установленным ИМ. Чем выше уровень вч-сТн, тем выше риск смерти [12, 76, 120]. Однако данные относительно оптимальных временных точек последовательного измерения вч-сТн ограничены. Сывороточный креа-

тинин и СКФ также должны определяться у всех пациентов с ОКСбпСТ, поскольку они влияют на прогноз и являются ключевыми элементами Всемирного регистра риска острых коронарных событий (Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)) (см. Раздел 4.3). Аналогичным образом натрийуретические пептиды (BNP и N-концевой про-BNP (NT-proBNP)) обеспечивают прогностическую информацию относительно риска смерти, острой СН (ОСН), а также развития ФП в дополнение к сТн [121]. Кроме того, количественная оценка наличия и тяжести гемодинамического стресса и СН с использованием концентраций BNP или NT-proBNP у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии или трехсосудистым поражением без ОКСбпСТ может помочь кардиохирургической бригаде выбрать либо ЧКВ, либо КШ в качестве стратегии выбора [122-124]. Однако это требует подтверждения в ран-

доминированных исследованиях и до сих пор не было проверено у пациентов с ОКСбпСТ. Аналогичным образом натрийуретические пептиды обеспечивают прогностическую информацию на верхней части сТн [121, 125, 126]. Другие биомаркеры, такие как высокочувствительный С-реактивный белок, средне-региональный про-адреномедуллин, ростовой фактор дифференцировки 15, сердечный тип протеина, связывающего жирные кислоты, и копептин, также могут иметь определенное прогностическое значение [50, 118, 127-132]. Однако оценка этих маркеров до сих пор не показала себя с позиции улучшения менеджмента пациентов и их ценность в оценке риска на верхних показателях шкалы GRACE и/или BNP/NT-proBNP кажется незначительной. В настоящее время рутинное использование этих биомаркеров в прогностических целях не рекомендуется.

4.3. Клинически шкалы оценки риска (Дополнительные материалы)

Был разработан ряд прогностических моделей, направленных на оценку будущего риска смертности от всех причин или комбинированного риска смертности от всех причин или ИМ. Эти модели были сформулированы в виде клинических оценок риска, и среди них шкала риска GRACE предлагает наилучшие дискриминативные характеристики [133-135]. Однако важно признать, что существует несколько шкал риска GRACE, и каждая из них относится к разным группам пациентов и предсказывает разные исходы [136-139]. Модели шкалы риска GRACE были внешне валидированы с использованием данных наблюдений [140]. Дополнительная информация о баллах риска GRACE представлена в разделе дополнительных данных 4.3, дополнительной таблице 1 и дополнительном рисунке 3. Номограмма для расчета первоначальной шкалы риска GRACE, которая оценивает риск смерти в стационаре, показана на дополнительном рисунке 3, а онлайн-калькуляторы риска доступны для других шкал риска GRACE: https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx для шкалы риска GRACE 1.0 и www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html для шкалы риска GRACE 2.0.

Учитывая, что шкала риска GRACE предсказывает клинические исходы, можно стратифицировать пациентов в соответствии с их предполагаемым риском будущих ишемических событий. Было установлено, что оценка риска, основанная на баллах GRACE risk score, превосходит (субъективную) оценку врача в отношении наступления смерти или ИМ [141, 142]. Более того, хорошо известно, что оказание ориентированной на рекомендации помощи обратно связано с предполагаемым риском пациента с ОКСбпСТ [143], так называемым “парадоксом риска-лечения” [144, 145]. Ориентированная на рекомендации помощь ассоциируется с про-

порционально большим увеличением выживаемости среди лиц с более высоким исходным риском, поэтому объективная оценка риска может помочь выявить пациентов с ОКСбпСТ, которые выиграли бы от вмешательств, связанных с риском [144, 145]. Австралийское исследование Grace Risk score Intervention Study (AGRIS) [146] и продолжающееся британское исследование GRACE Risk score Intervention Study (UKGRIS) [147] впервые исследовали или исследуют влияние использования шкалы риска GRACE на исходы пациентов с ОКСбпСТ рандомизированным способом. Кластерное рандомизированное исследование AGRIS не продемонстрировало никакой дополнительной ценности, особенно для лечения, основанного на Рекомендациях, с рутинным внедрением шкалы риска GRACE. Это во многом объяснялось более высокими, чем ожидалось, показателями лечебных учреждений. Учитывая временное улучшение ранней смертности от ОКСбпСТ [148], прогнозирование долгосрочного риска имеет важное значение. Летальные исходы в ранней фазе после ОКСбпСТ в большей степени связаны с ишемией/тромбозом, тогда как в более поздней фазе они с большей вероятностью связаны с прогрессированием атеросклероза и не сердечно-сосудистыми причинами [149-152].

4.4. Оценка риска кровотечений

Большие кровотечения ассоциированы с повышенной смертностью при ОКСбпСТ [157]. Для оценки риска кровотечений в этой ситуации были разработаны такие шкалы, как быстрая стратификация риска CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (Шкала ускоренной стратификации рисков у пациентов с нестабильной стенокардией для снижения нежелательных событий с помощью раннего применения рекомендаций ACC/AHA); <https://www.mdcalc.com/crusade-score-post-mi-bleeding-risk>) и Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY). В целом эти две шкалы имеют разумную прогностическую ценность для больших кровотечений у пациентов с ОКС, которым выполняется коронарография, причем CRUSADE имеет более селективный характер [155-157]. Изменения в интервенционной практике, такие как использование радиального доступа для коронарографии и ЧКВ, а также в антитромботической терапии, могут изменить прогностическую ценность шкал риска. Кроме того, у пациентов, получавших медикаментозное лечение или пероральные антикоагулянты (ОАК), прогностическая ценность этих шкал не была определена. Учитывая эти ограничения, использование шкалы риска кровотечений CRUSADE может быть рассмотрено у пациентов, которым выполня-

ется коронарография, для количественной оценки риска кровотечений.

Альтернативой этим шкалам может быть оценка риска кровотечения согласно данным Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) (табл. 7) [158]. Это консенсусное определение пациентов с высоким риском кровотечений (ВПК) недавно было разработано для обеспечения согласованности клинических испытаний, оценивающих безопасность и эффективность устройств и схем лечения пациентов, перенесших ЧКВ [158]. Этот алгоритм ARC-HBR

представляет собой прагматический подход, который включает в себя самые последние исследования, проведенные у пациентов с ВПК, которые ранее были исключены из клинических исследований двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) по продолжительности или интенсивности (табл. 7) [159-161]. Однако оценка риска кровотечений на основе критериев ARC-HBR может быть трудной для применения в рутинной клинической практике, поскольку некоторые из критериев достаточно детализированы, и до сих пор этот алгоритм не был валидирован.

Рекомендации по измерению биомаркеров для определения прогноза

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Не смотря на роль в диагностике, рекомендовано измерение вч-сТн для определения прогноза [12, 13, 119, 120].	I	B
Определение концентрации BNP или NT-proBNP следует рассмотреть для получения прогностической информации [121, 125, 126].	Ila	B
Измерение дополнительных биомаркеров, таких как среднерегиональный про-А-тип натрийуретического пептида, высокочувствительный С-реактивный белок, среднерегиональный про-адрианомедуллин, GDF-15, ст-ЖКСП, и копептин, не рекомендуется для рутинной оценки риска или прогноза [50, 127, 129].	III	B
Шкалы стратификации риска при ОКСбпСТ		
Следует рассмотреть шкалу риска GRACE для оценки прогноза [137-139].	Ila	B
Можно рассмотреть возможность использования шкал риска, предназначенных для оценки преимуществ и рисков различных длительностей ДАТТ [153, 154].	Ilb	A
Для оценки риска кровотечения можно рассмотреть возможность использования шкал у пациентов, которым выполняется коронарография [155, 156].	Ilb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: BNP — натрийуретический пептид В типа, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, NT-proBNP — N-отрезок мозгового натрийуретического пептида, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки 15, вч-сТн — высокочувствительный тест на сердечный тропонин, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ст-ЖКСП — сердечный тип протеина, связывающего жирные кислоты, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Таблица 7

Большие и малые второстепенные критерии ВПК по данным Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) во время ЧКВ (риск кровотечения высокий, если имеются хотя бы один большой или два малых критерия)

Большие	Малые
• Предполагается длительный прием ОАК ^a	• Возраст ≥75 лет
• Тяжелая или терминальная стадия ХБП (СКФ <30 мл/мин)	• Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин)
• Гемоглобин <11 г/дл	• Гемоглобин 11-12,9 г/дл для мужчин или 11-11,9 г/дл для женщин
• Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или переливания крови в течение последних 6 мес. или в любое время, если оно рецидивирует	• Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или переливания крови в течение последних 12 мес., не отвечающее основному критерию
• Умеренный или тяжелый исходный тромбоцитопения ^b (количество тромбоцитов <100×10 ⁹ /л)	• Длительное применение пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов или стероидов
• Хронический геморрагический диатез	• Любой ишемический инсульт в любое время, не соответствующий основному критерию
• Цирроз печени с портальной гипертензией	
• Активное злокачественное новообразование ^c (исключая немеланомный рак кожи) в течение последних 12 мес.	
• Предшествующее спонтанное внутричерепное кровоизлияние (в любое время)	
• Предшествующее травматическое внутричерепное кровоизлияние в течение последних 12 мес.	
• Наличие артериовенозной мальформации головного мозга	
• Умеренный или тяжелый ишемический инсульт ^d в течение последних 6 мес.	
• Недавняя крупная операция или серьезная травма в течение 30 дней до ЧКВ	
• Большое хирургическое вмешательство, которое нельзя отложить, на ДАТТ	

Примечание: ^a — за исключением ангиопротективных доз [162], ^b — исходная тромбоцитопения определяется как тромбоцитопения перед ЧКВ, ^c — активная злокачественная опухоль определяется как диагностированная в течение 12 мес. и/или постоянная потребность в лечении (включая хирургическое вмешательство, химиотерапию или лучевую терапию), ^d — оценка по шкале инсульта NIHSS >5.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОАК — пероральная антикоагуляция/антикоагулянт, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale score.

4.5. Интегративные шкалы оценки ишемического и геморрагического рисков

Большие кровотечения влияют на прогноз точно так же, как и спонтанные ишемические осложнения [163, 164]. Учитывая необходимость баланса между риском ишемии и кровотечения для любого антитромботического режима, использование шкал может оказаться полезным для адаптации длительности антитромботического лечения, а также её интенсивности, с целью максимизировать защиту от ишемии и минимизировать риск кровотечения у отдельного пациента. Были разработаны конкретные оценки риска для пациентов, получающих ДАТТ после ЧКВ, как при ХКС, так и при ОКС. На сегодняшний день оценка риска не была проверена у пациентов, нуждающихся в длительной антикоагуляции. Шкалы DAPT и PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy (PRECISE-DAPT) были разработаны для принятия решений о продолжительности ДАТТ [153, 154]. Шкала PRECISE-DAPT применяется при выписке пациента, в то время как шкала DAPT — это оценка риска кровотечения, рассчитываемая через 1 год после первоначального события. Полезность шкалы PRECISE-DAPT была ретроспективно оценена у пациентов, рандомизированных по разной длительности ДАТТ (n=10081) для выявления влияния на кровотечение и ишемию длительного (12-24 мес.) или короткого (3-6 мес.) лечения в зависимости от исходного риска кровотечений [154]. Среди пациентов с ВПК по данным шкалы PRECISE-DAPT (т.е. PRECISE-DAPT \geq 25), длительная ДАТТ была ассоциирована с большей вероятностью кровотечений, но не снижала риска ишемических событий [154]. И наоборот, более длительное лечение у пациентов без ВПК (т.е. PRECISE-DAPT <25) было ассоциировано с отсутствием повышения риска кровотечения и значительным снижением вероятности наступления комбинированной ишемической конечной точки ИМ, определяемой тромбозом стента, инсультом и реваскуляризацией целевого сосуда. Полученные результаты оставались достоверными при анализе, ограниченном пациентами с ОКС. Однако для большинства пациентов в исследовании ДАТТ состояла ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела. Внешняя валидизация шкалы PRECISE-DAPT у 4424 пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ и получавших прасугрел или тикагрелор, показала скромную прогностическую ценность в контексте крупных кровотечений при медиане наблюдения 14 мес. (c-statistic =0,653) [165]. Кроме того, ни одна из этих моделей прогнозирования риска не была проспективно протестирована в РКИ, поэтому их значение в улучшении исходов лечения пациентов остается неясным. Исследование ДАТТ было менее хорошо валидировано, с ретроспективным анализом 1970

пациентов и подсчетом баллов по шкале в другие моменты времени (6 vs 12 мес.), чем в тестовой когорте, использованной для разработки шкалы [166].

5. Фармакотерапия

5.1. Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия является обязательным у пациентов с ОКСбпСТ с инвазивным лечением и без него. Его выбор, комбинация, время начала и продолжительность лечения зависят от различных внутренних и внешних (процедурных) факторов (рис. 5). Примечательно, что как ишемические, так и геморрагические осложнения существенно влияют на исход пациентов с ОКСбпСТ и общий риск смертности [167]. Таким образом, выбор лечения должен в равной степени отражать ишемические и геморрагические риски пациента.

Рекомендуемые антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты и их дозировка (для применения во время и после ОКСбпСТ) приведены на рисунке 6 и в таблице 8.

5.1.1. Антиагреганты и предварительная терапия

5.1.1.1. Антиагреганты и двойная антитромбоцитарная терапия

Активация тромбоцитов крови и каскад коагуляции играют ключевую роль в начальной фазе и дальнейшем течении ОКСбпСТ. Следовательно, достаточное ингибирование тромбоцитов и (временная) антикоагуляция имеют важное значение у пациентов с ОКСбпСТ, особенно у тех, кто проходит реваскуляризацию миокарда посредством ЧКВ. АСК считается краеугольным камнем лечения ингибирования генерации тромбосана A_2 (рис. 6), которое обычно завершается дозой \geq 75 мг/сут. Лечение АСК начинают с нагрузочной дозы (НД) с последующим поддерживающим лечением (табл. 8). Современные данные подтверждают поддерживающую дозу (ПД) 75-100 мг 1 раз/сут. [169]. Основываясь на результатах фазы III PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) и исследования TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38) [170, 171], ДАТТ, включая АСК и мощный ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$ (тикагрелор или прасугрел), является рекомендуемым стандартным лечением пациентов с ОКСбпСТ. Клопидогрел, характеризующийся менее мощным и вариабельным ингибированием тромбоцитов [172, 173], следует применять только в тех случаях, когда прасугрел или тикагрелор противопоказаны, недоступны или не могут быть назначены из-за неприемлемого уровня ВПК. Ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ различаются по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. В таблице 9 обобщены основные характеристики доступных пероральных и внутривенных (в/в) препаратов. Для получения более подроб-

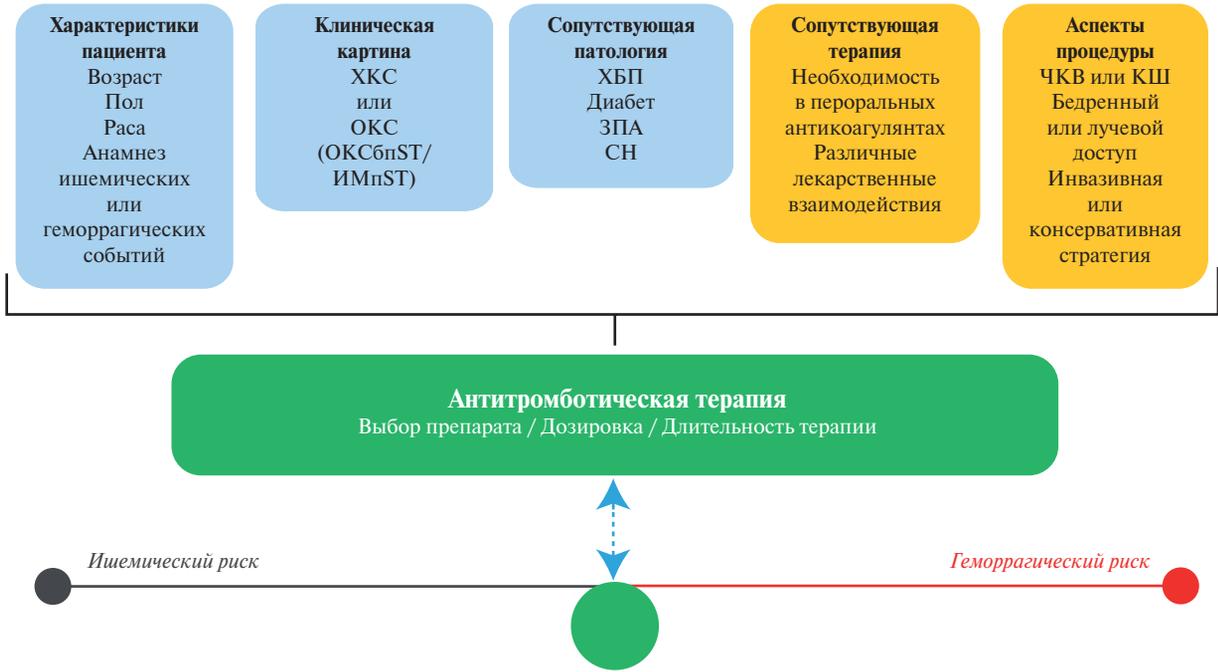


Рис. 5. Детерминанты антитромботического лечения при ИБС.

Примечание: внутренние (синим цветом — характеристики пациента, клиническая картина и сопутствующие заболевания) и внешние (желтым цветом — сопутствующие медикаментозные и процедурные аспекты) переменные, влияющие на выбор, дозировку и продолжительность антитромботической терапии.

Сокращения: ЗПА — заболевания периферических артерий, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронические коронарные синдромы, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

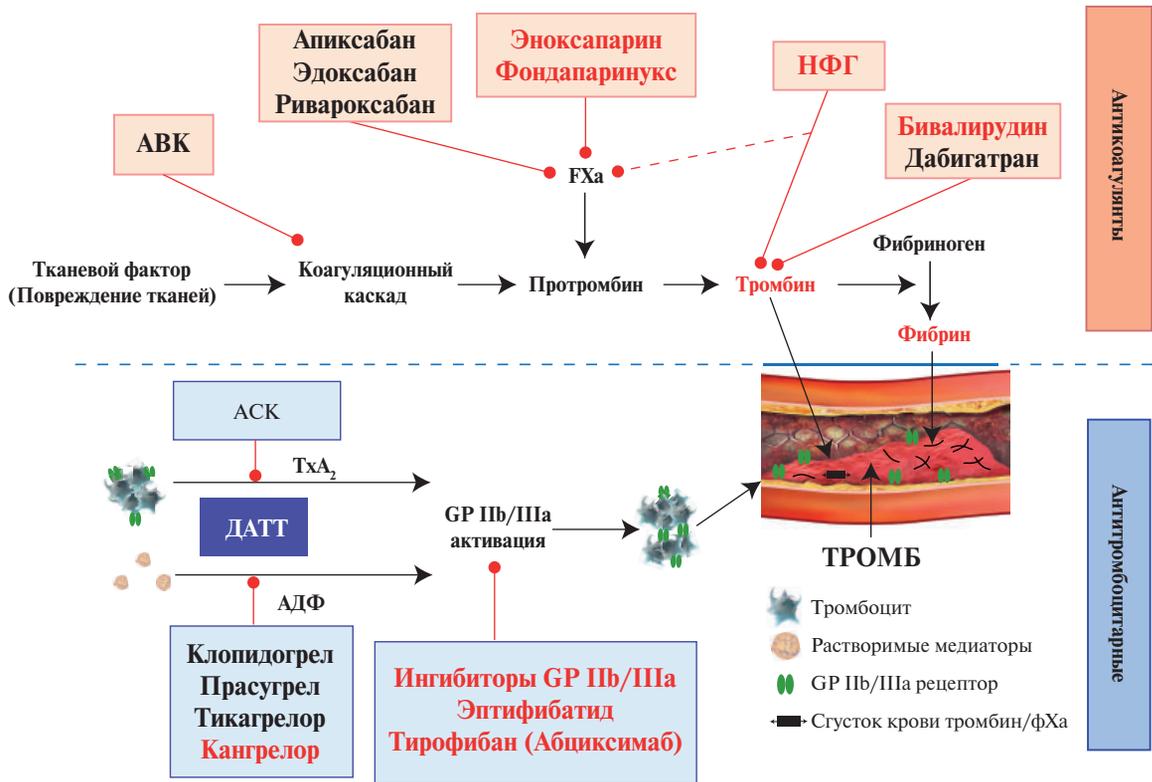


Рис. 6. Антитромботическая терапия пациентов с ОКСбпST: фармакологические мишени.

Примечание: препараты с пероральным введением показаны черными буквами, а препараты с предпочтительным парентеральным введением — красными. Абциксимаб (в скобках) больше не поставляется.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АДФ — аденозин дифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антиагреггантная терапия, НФГ — нефракционированный гепарин, фХа — фактор Ха, GP — гликопротеин, ТхА₂ — тромбоксан А₂.

Таблица 8

Дозирование антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST^a

I. Антитромбоцитарные препараты	
АСК	Нагрузочная доза 150-300 мг п/о или 75-250 мг в/в, если п/о прием невозможен, с последующей п/о поддерживающей дозой 75-100 мг/сут.
II. Ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂ (п/о или в/в)	
Клопидогрел	Нагрузочная доза 300-600 мг п/о с последующей поддерживающей дозой 75 мг/сут., без специфической коррекции дозы у пациентов с ХБП.
Прасугрел	Нагрузочная доза 60 мг п/о с последующей поддерживающей дозой 10 мг/сут. У пациентов с массой тела <60 кг рекомендуется 5 мг/сут. У пациентов в возрасте >75 лет прасугрел следует применять с осторожностью, но при необходимости лечения следует применять дозу 5 мг/сут. Нет специфической коррекции дозы у пациентов с ХБП. Предшествующий инсульт является противопоказанием для прасугрела.
Тикагрелор	Нагрузочная доза 180 мг п/о с последующей поддерживающей дозой 90 мг 2 раза/сут., без специфической коррекции дозы у пациентов с ХБП.
Кангрелор	Болюсно вводят 30 мг/кг в/в с последующей инфузией 4 мг/кг/мин в течение не <2 ч или продолжительности процедуры (в зависимости от того, что дольше).
Ингибиторы рецепторов GP IIb/IIIa (в/в)	
Абцисимаб	Болюс 0,25 мг/кг в/в и 0,125 мг/кг/мин инфузии (максимум 10 мг/мин) в течение 12 ч (препарат больше не поставляется).
Эптифибатид	Двойной болюс 180 мг/кг в/в (вводится с интервалом 10 мин) с последующей инфузией 2,0 мг/кг/мин в течение до 18 ч.
Тирофибан	Болюс 25 мг/кг в/в в течение 3 мин с последующей инфузией 0,15 мг/кг/мин в течение до 18 ч.
II. Антикоагулянтные препараты (до и во время ЧКВ)	
НФГ	70-100 Ед/кг в/в болюсно, когда ингибитор GP IIb/IIIa не планируется. 50-70 Ед/кг в/в болюсно с ингибиторами GP IIb/IIIa.
Эноксапарин	0,5 мг/кг в/в болюсно.
Бивалирудин	0,75 мг/кг в/в болюсно с последующей в/в инфузией 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч после процедуры в соответствии с клиническими показаниями.
Фондапаринукс	2,5 мг/сут. п/к (только перед ЧКВ).
III. Пероральные антикоагулянтные препараты ^b	
Ривароксабан	Очень низкая поддерживающая доза 2,5 мг 2 раза/сут. (в комбинации с АСК) для длительного расширенного антитромботического лечения в условиях вторичной профилактики у пациентов ИБС.

Примечание: ^a — все режимы дозирования относятся к дозам, указанным для соответствующих препаратов для защиты от тромбоза в артериальной системе, ^b — Раздел III перечисляет дозировку ривароксабана в условиях вторичной профилактики у пациентов с ИБС. Полное резюме по дозированию ОАК (НОАК и АВК) в условиях полной дозы антикоагуляции см. в практическом руководстве Европейской ассоциации сердечного ритма 2018 года по применению НОАК у пациентов с ФП [168].

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, в/в — внутривенное введение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НФГ — нефракционированный гепарин, НОАК — новые пероральные антикоагулянты (не являющиеся антагонистами витамина К), ОАК — пероральная антикоагуляция/антикоагулянт, п/к — подкожно, п/о — перорально, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GP — гликопротеин.

Таблица 9

Ингибиторы рецептора P2Y₁₂ у пациентов с ОКСбпST

Перорально	в/в			
	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химический класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентил-триазолопиримидин	Аналог АТФ
Обратимость связывания	Необратимо	Необратимо	Обратимо	Обратимо
Активация	Да (про-лекарство, СУР зависимое, 2 этапа)	Да (про-лекарство, СУР зависимое, 1 этап)	Нет ^a	Нет
Доза	600 мг, потом 75 мг/сут.	60 мг, потом 10 (5) мг/сут.	180 мг, потом 90 (60) мг 2 раза/сут.	30 мг/кг болюсно, 4 мг/кг инфузией для ЧКВ
Начало действия	Отсроченное: 2-6 ч	Быстрое: 30 мин — 4 ч	Быстрое: 30 мин — 2 ч	Немедленное: 2 мин
Продолжительность действия	3-10 дней	5-10 дней	3-4 дня	30-60 мин
Отмена до операции	5 дней	7 дней	5 дней	Не требует значительной отсрочки
Дозировка при ХБП	Не требует коррекции	Не требует коррекции	Не требует коррекции	Не требует коррекции
Диализ или КК <15 мл/мин	Данные ограничены	Данные ограничены	Данные ограничены	Данные ограничены

Примечание: ^a — после всасывания в кишечнике нет необходимости метаболизма тикагрелора для ингибирования тромбоцитов. Следует отметить, что метаболит (AR-124910XX) тикагрелора также активен.

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфат, КК — клиренс креатина, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СУР — цитохром P450, в/в — внутривенно.

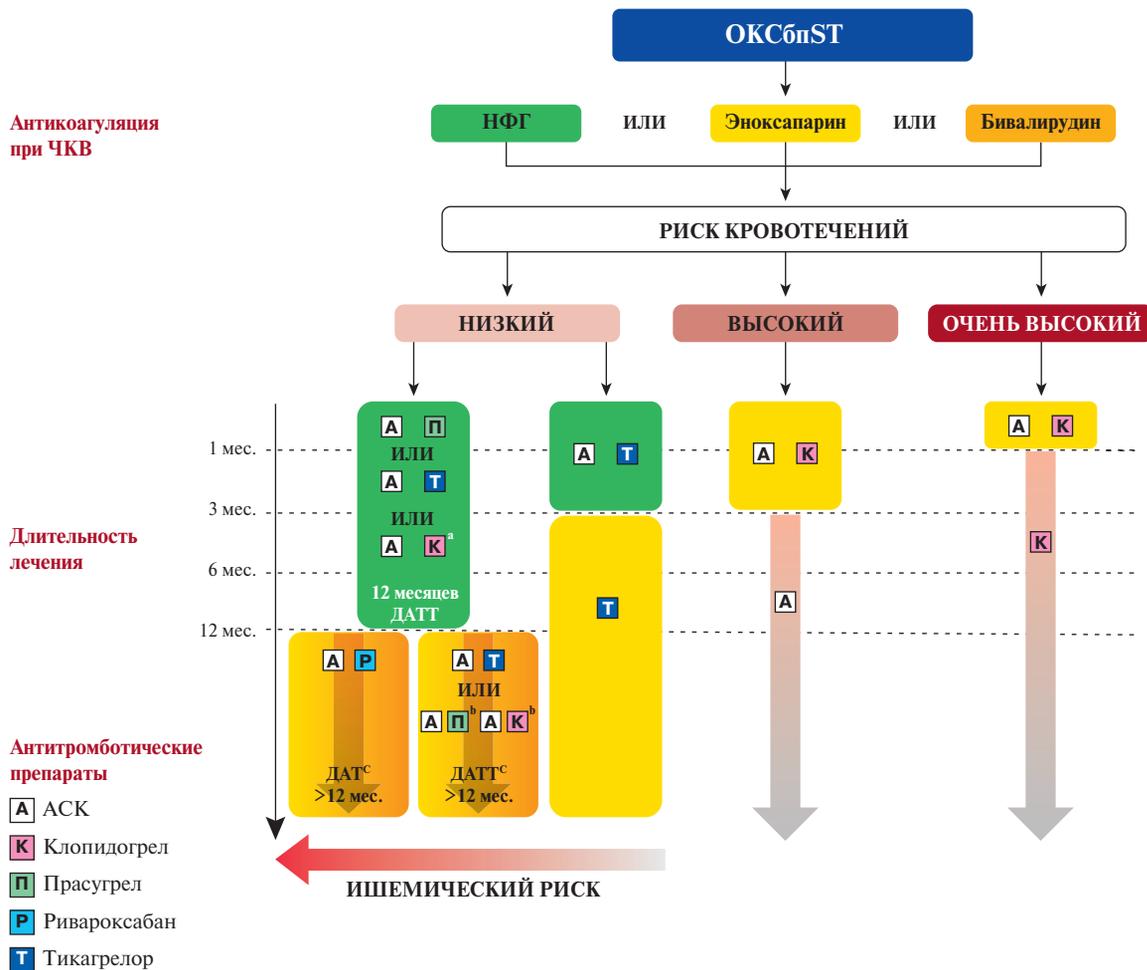


Рис. 7. Алгоритм антитромботической терапии у пациентов с ОКСбпСТ без ФП, перенесших ЧКВ.

Примечание: ВРК рассматривается как повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, точный балл PRECISE-DAPT ≥ 25 или ARC-HBR [158]). Цветовое кодирование соотносится с классами рекомендаций ESC (зеленый — класс I; желтый — IIa; оранжевый — класс IIb). ВРК определяется как недавнее кровотечение за прошедший месяц и/или не подлежащее отсрочке плановое хирургическое вмешательство.

^a — клопидогрел в течение 12 мес. ДАТТ, если пациент не может принимать прасургел или тикагрелор или в условиях деэскалации ДАТТ с переходом на клопидогрел (класс IIb).

^b — клопидогрел или прасургел, если пациент не может принимать тикагрелор.

^c — класс IIa показаний для ДАТ или ДАТТ >12 мес. у пациентов с высоким риском ишемических событий (см. табл. 9) и без повышенного риска большого кровотечения (= предшествующий анамнез внутрисерепного кровотечения или ишемического инсульта, анамнез другой внутрисерепной патологии, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери, другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, очень пожилой возраст или "хрупкость", почечная недостаточность, требующая диализа, или с СКФ <15 мл/мин/1,73 м²); Класс IIb показания к применению ДАТ или ДАТТ >12 мес. у пациентов с умеренно повышенным риском ишемических событий (см. табл. 9) и без повышенного риска крупных кровотечений.

Сокращения: А — ацетилсалициловая кислота (АСК), ВРК — высокий риск кровотечений, ДАТ — двойная антитромботическая терапия (здесь: АСК + ривароксабан), ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, К — клопидогрел, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, П — прасургел, Р — ривароксабан, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, Т — тикагрелор, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ARC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, ESC — Европейское общество кардиологов, PRECISE-DAPT — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy (Профилактика геморрагических осложнений у пациентов после ЧКВ и на двойной антитромбоцитарной терапии).

ной информации о последних исследованиях ДАТТ, пожалуйста, обратитесь к ESC focused update 2017г по ДАТТ при ИБС [169].

Данные по непосредственному сравнению прасургела и тикагрелора стали доступны в ходе открытого рандомизированного исследования Intracoronary stenting and Antithrombotic regimen — Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 [174].

Данное исследование было проведено у 4018 пациентов с ОКС (ОКСбпСТ и ИМпСТ), которым была запланирована инвазивная оценка. Исследование показало, что лечение прасургелом по сравнению с тикагрелором значительно снижало совокупную частоту смерти, ИМ или инсульта (6,9 vs 9,3%, P=0,006) без какого-либо увеличения осложнений кровотечения (4,8 vs 5,4%, P=0,46). Ограничения

этого исследования, среди множества других, включают его открытый дизайн (без контроля плацебо) и ограниченные данные о пациентах, получавших медикаментозное лечение или КШ, которые были более освещены в исследовании PLATO [170]. Прием тикагрелора также привел к тому, что больше пациентов прекратили прием лекарства из-за побочных эффектов. ЧКВ было стратегией лечения у >80% рандомизированных пациентов, и, следовательно, прасугрел следует считать предпочтительным ингибитором рецептора P2Y₁₂ для пациентов с ОКСбпST, которые планируется ЧКВ. Возможная польза прасугрела по сравнению с тикагрелором или клопидогрелом может быть связана с улучшением функции эндотелия [175]. Рекомензуемые алгоритмы лечения и продолжительность лечения, а также варианты более длительного лечения (>12 мес.) у пациентов с ОКСбпST показаны на рисунке 7.

5.1.1.2. Предварительная терапия

Предварительная терапия представляет собой стратегию, в соответствии с которой антитромбоцитарные препараты, обычно ингибитор рецептора P2Y₁₂, назначаются перед коронарографией и когда анатомия коронарной артерии неизвестна [176]. Хотя обоснование предварительного лечения при ОКСбпST может показаться очевидным, для достижения достаточного ингибирования тромбоцитов во время ЧКВ, отсутствуют крупномасштабные рандомизированные исследования, поддерживающие рутинную стратегию предварительного лечения либо клопидогрелом, либо мощными ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ прасугрелом и тикагрелором. Рандомизированное исследование Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction (ACCOAST) [177] свидетельствует об отсутствии каких-либо преимуществ по снижению ишемических событий в качестве предварительной терапии при ОКСбпST у пациентов, но, напротив, значительно повышается риск кровотечений после предварительной терапии прасугрелом. В соответствии с эти-

ми результатами получены наблюдательные данные о предварительном лечении тикагрелором, прасугрелом и клопидогрелом, которые были освещены в Шведском регистре Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) у 64857 пациентов с ОКСбпST [178]. В этой большой базе данных о предварительном лечении авторы сообщили, что предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y₁₂ у пациентов с ОКСбпST не было связано с улучшением ишемических исходов, а наоборот, со значительно повышенным риском развития кровотечений. Что касается данных о предварительном лечении тикагрелором, то недавно опубликованное исследование ISAR-REACT 5 показало, что стратегия отсроченной НД прасугрелом после получения данных о коронарной анатомии у пациентов с ОКСбпST показала превосходство в сравнении со стратегией терапии тикагрелором, которая подразумевала рутинную стратегию предварительного лечения [174]. Важно отметить, что в этом исследовании не было очевидной пользы от стратегии предварительного лечения тикагрелором.

Основываясь на имеющихся данных [174, 177], не рекомендуется назначать рутинное предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y₁₂ пациентам с ОКСбпST, у которых коронарная анатомия неизвестна и планируется раннее инвазивное лечение. Для пациентов с отсроченным инвазивным лечением предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y₁₂ может быть рассмотрено в отдельных случаях и в зависимости от риска кровотечения пациента.

К счастью, рекомендуемое стандартное лечение мощными ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ (тикагрелор или прасугрел) демонстрирует быстрое начало действия (табл. 9), что позволяет вводить НД после диагностической коронарографии и непосредственно перед ЧКВ. Следует отметить, что рутинная стратегия предварительного лечения может быть вредной для определенной доли пациентов с диагнозами, отличными от ОКСбпST (например, диссекция аорты или кровотечения, включая внутричерепное), а также может увеличить риск кровотечения или отсрочить процедуры у пациентов, запланированных на КШ после диагностической ангиографии.

Рекомендации по антитромботическому лечению пациентов с ОКСбпST без ФП, перенесших ЧКВ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Антитромбоцитарная терапия		
АСК рекомендуется всем пациентам без противопоказаний при начальной пероральной НД 150-300 мг (или 75-250 мг в/в), а при ПД 75-100 мг/сут. для длительного лечения [179-181].	I	A
Ингибитор рецептора P2Y ₁₂ рекомендуется в дополнение к АСК. Поддерживающая терапия в течение 12 мес., если нет противопоказаний или ВРК [170, 171, 182]. Вариантами могут быть:	I	A
• Прасугрел у пациентов, получающих ингибитор рецептора P2Y ₁₂ , кому показано ЧКВ (60 мг НД, 10 мг/сут. в стандартной дозе, 5 мг/сут. для пациентов в возрасте ≥75 лет или с массой тела <60 кг) [171].	I	B

• Тикагрелор независимо от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной) (180 мг НД, 90 мг 2 раза/сут.) [170].	I	B
• Клопидогрел (300-600 мг НД, суточная доза 75 мг), только когда прасугрел или тикагрелор недоступны, не могут переноситься или противопоказаны [182, 183].	I	C
Прасугрел следует считать предпочтительнее тикагрелора для пациентов с ОКСбпST, кому выбрана стратегия ЧКВ [174].	Ila	B
Антагонисты GP IIb/IIIa следует рассматривать в качестве последней меры при наличии признаков no-reflow или тромботических осложнений.	Ila	C
Кангрелор может быть рассмотрен у пациентов, получающих ингибитор рецептора P2Y ₁₂ , перенесших ЧКВ [184-187].	IIb	A
Предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂ может быть рассмотрено у пациентов с ОКСбпST, которым не планируется ранняя инвазивная стратегия и которые не имеют ВРК.	IIb	C
Лечение антагонистами GP IIb/IIIa у пациентов, у которых коронарная анатомия неизвестна, не рекомендуется [188, 189].	III	A
Не рекомендуется назначать рутинное предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂ пациентам, у которых коронарная анатомия неизвестна и планируется раннее инвазивное лечение [174, 177, 178, 190, 191].	III	A
Периинтервенционная антикоагулянтная терапия		
Парентеральная антикоагуляция рекомендуется всем пациентам, в дополнение к антитромбоцитарному лечению, во время постановки диагноза и, особенно, во время процедур реваскуляризации, в зависимости от риска тромботических и геморрагических осложнений [192, 193].	I	A
НФГ (скорректированный по весу в/в болюс во время ЧКВ 70-100 МЕ/кг или 50-70 МЕ/кг в комбинации с ингибитором GP IIb/IIIa; целевой диапазон активированного времени свертывания 250-350 с или 200-250 с при назначении ингибитора GP IIb/IIIa) рекомендуется пациентам, которым выполняется ЧКВ.	I	A
В случаях медикаментозного лечения или материально-технических ограничений для перевода пациента на ЧКВ в требуемые сроки рекомендуется фондапаринукс, и в таких случаях рекомендуется однократный болюс НФГ во время ЧКВ [183].	I	B
Рекомендуется выбирать антикоагулянты как в соответствии с риском тромботических и геморрагических осложнений, так и в соответствии с профилем эффективности и безопасности выбранного средства.	I	C
Эноксапарин (в/в) следует рассматривать у пациентов, предварительно получавших подкожное введение эноксапарина [194-196].	Ila	B
Прекращение парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассматривать сразу же после инвазивной процедуры.	Ila	C
Бивалирудин может рассматриваться как альтернатива НФГ [189, 197, 198].	IIb	A
Пересечение в назначении НФГ и НМГ не рекомендуется [196].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, в/в — внутривенно(-ый), ВРК — высокий риск кровотечений, НД — нагрузочная доза, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ПД — поддерживающая доза, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GP — гликопротеин.

5.1.2. Периинтервенционная терапия антикоагулянтами

Периинтервенционное лечение пациентов с ОКС состоит из антикоагуляции с целью ингибирования выработки тромбина и его активности (рис. 6). Антикоагуляция рекомендуется всем пациентам в дополнение к антитромбоцитарной терапии при инвазивном лечении ОКСбпST [192]. В таблице 8 представлен обзор соответствующих препаратов и их дозирования у пациентов с ОКСбпST. Нефракционированный гепарин (НФГ) является стандартом лечения пациентов с ОКСбпST в силу его благоприятного профиля риска. В целом следует избегать перекрестного применения антикоагулянтов (особенно между НФГ и низкомолекулярным гепарином (НМГ)), за исключением добавления НФГ к фондапаринуксу, когда пациент выполняется ЧКВ после начальной терапии фондапаринуксом [196, 199].

Соответствующие препараты следует отменить сразу после ЧКВ, за исключением особых клинических случаев, таких как подтвержденное наличие аневризмы ЛЖ с образованием тромба или ФП, требующей антикоагуляции, что обычно делается с НФГ в (под-)острых условиях.

Дополнительное лечение (например, ингибиторы гликопротеина (GP) IIb/IIIa) и процедурные аспек-

ты (радиальный доступ в сравнении с бедренным) в последние годы претерпели изменения. В отличие от более ранних исследований, недавние и современные исследования преследовали сбалансированное и более избирательное использование ингибиторов GP IIb/IIIa как с бивалирудином, так и с НФГ. Эти испытания были подробно рассмотрены в ряде метаанализов [200-203]. Недавний метаанализ, который включал исследование Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (MATRIX) trial [197], показал отсутствие значительного преимущества бивалирудина по сравнению с НФГ в отношении ишемических исходов [202]. Бивалирудин был связан со значительным увеличением риска тромбоза стента и значительным снижением риска кровотечений. Снижение риска кровотечения было связано с несбалансированным использованием ингибиторов GP IIb/IIIa, преимущественно с НФГ. Недавно в исследовании, проведенном шведской веб-системой Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (VALIDATE-SWEDEHEART) [204], сравнивали НФГ и бивалирудин при радиальном доступе и в условиях

ограниченного использования ингибиторов GP IIb/IIIa. При сравнении этих двух препаратов исследование продемонстрировало сходные риски ишемических и геморрагических осложнений. Другой метаанализ, дополненный результатами исследования VALIDATE-SWEDEHEART, подтвердил, что бивалирудин по сравнению с НФГ был связан с аналогичной частотой смерти от всех причин и ишемических событий после ЧКВ при ОКС [203]. Значительная связь между бивалирудином и снижением риска кровотечения была обнаружена только при несбалансированном использовании ингибиторов GP IIb/IIIa в сочетании с НФГ.

Таким образом, на основании вышеупомянутых исследований, НФГ в первую очередь рекомендуется в качестве антикоагулянта при ЧКВ. Из-за короткого периода полувыведения и благоприятных результатов в некоторых исследованиях бивалирудин в отдельных случаях может рассматриваться как альтернатива НФГ. Более подробное описание и исторический обзор более ранних клинических испытаний (с несбалансированным использованием ингибиторов GP IIb/IIIa), сравнивающих НФГ с бивалирудином, можно найти в Рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018г [205].

Пациентам может быть выполнена катетеризация сердца после консервативного лечения, и эти пациенты, соответственно, могут получать лечение фондапаринуксом. Такой режим основан на исследовании Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5) [206]. Следует отметить, что было проблемой образование тромбов в катетере при применении фондапаринукса, и, следовательно, необходимо добавлять полную дозу НФГ, чтобы предотвратить образование тромба, когда пациенту все-таки выполняется ЧКВ после консервативного лечения.

Эноксапарин, НМГ с предсказуемой зависимостью от дозы и эффекта и более низким риском гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) по сравнению с НФГ, следует рассматривать в качестве антикоагулянта для ЧКВ у пациентов, предварительно получавших подкожное введение эноксапарина. Преимущество эноксапарина по сравнению с НФГ в снижении смертности и кровотечений было зарегистрировано в метаанализе, включавшем пациентов с ОКСбпСТ [194], но специальные крупномасштабные исследования, сравнивающие эноксапарин с НФГ при ОКСбпСТ, отсутствуют.

5.1.3. Периинтервенционная антитромбоцитарная терапия

Препараты для периоперационной в/в антиагрегантной терапии включают кангрелор и ингибиторы GP IIb/IIIa (абциксімаб, эпitifибатид и тирофибан). Большинство исследований, оценивающих

ингибиторы GP IIb/IIIa у пациентов с ОКС, пролеченных с ЧКВ, предшествовали эре рутинной ДАТТ с ранним началом ДАТТ, включающим НД ингибитора рецептора P2Y₁₂ [205, 207]. Сегодня, с рутинным применением мощных пероральных ингибиторов рецептора P2Y₁₂, нет убедительных доказательств дополнительного преимущества рутинного предварительного назначения ингибиторов GP IIb/IIIa у пациентов с ОКСбпСТ, которые направляются на КАГ [188, 189]. Более того, в условиях сильного ингибирования тромбоцитов тикагрелором или прасугрелом, когда рандомизированные данные о применении GP IIb/IIIa ограничены, рутинное использование этих препаратов не может быть рекомендовано. Тем не менее, следует рассматривать применение в экстренных ситуациях или при тромботических осложнениях, а также при ЧКВ с высоким риском у пациентов без предварительного лечения ингибиторами рецептора P2Y₁₂ (более подробную информацию см. в Рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018г) [205].

Кангрелор — это прямой обратимый ингибитор рецептора P2Y₁₂ короткого действия, который оценивался во время ЧКВ при стабильной ИБС и ОКС в клинических испытаниях, сравнивающих кангрелор с клопидогрелом, вводимым перед ЧКВ (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (CHAMPION)) или после ЧКВ (CHAMPION PLATFORM и CHAMPION PHOENIX) [185-187]. Метаанализ этих исследований показал преимущество в отношении основных конечных точек ишемических событий, которые уравновешивались увеличением числа незначительных кровотечений [184]. Более того, преимущество кангрелора в отношении ишемических конечных точек в исследовании CHAMPION PCI было уменьшено предварительным назначением клопидогрела, в то время как данные о его применении в сочетании с лечением тикагрелором или прасугрелом ограничены. Благодаря доказанной эффективности в предотвращении интраоперационного и послеоперационного тромбоза стента у пациентов, ранее не получавших ингибитор рецепторов P2Y₁₂, кангрелор можно рассматривать в индивидуальном порядке у пациентов с ОКСбпСТ, ранее не принимавших ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, которым выполнялось ЧКВ (более подробную информацию см. в Рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018г) [205].

5.1.4. Постинтервенционная и поддерживающая терапия

После ЧКВ при ОКСбпСТ ДАТТ, состоящая из мощного ингибитора рецептора P2Y₁₂ в дополнение к АСК, обычно рекомендуется в течение 12 мес., независимо от типа стента, если нет противопоказаний [170, 171, 182]. В конкретных клинических сценариях продолжительность ДАТТ может

Таблица 10

Схемы продленной ДАТ или ДАТТ

Препарат	Доза	Показание	NNT (ишемические исходы)	NNH (исходы кровотечения)
<i>Схемы ДАТ для продленной терапии (включая АСК 75-100 мг 1 раз/сут.)</i>				
Ривароксабан (COMPASS trial)	2,5 мг 2 раза/сут.	Пациенты с ИБС или симптоматическими PGF с высоким риском ишемических событий	77	84
<i>Схемы ДАТТ для продленной терапии (включая АСК 75-100 мг 1 раз/сут.)</i>				
Клопидогрел (DAPT trial)	75 мг/сут.	Пациенты после ИМ, которые благополучно перенесли схему ДАТТ в течение 12 мес.	63	105
Прасургрел (DAPT trial)	10 мг/сут. (5 мг/сут. если масса тела <60 кг или возраст >75 лет)	Пациенты после ЧКВ по поводу ИМ, которые благополучно перенесли схему ДАТТ в течение 12 мес.	63	105
Тикагрелор	60/90 мг 2 раза/сут.	Пациенты после ИМ, которые благополучно перенесли схему ДАТТ в течение 12 мес.	84	81

Примечания: препараты (помимо АСК 75-100 мг/сут.) для продленных схем ДАТТ расположены в алфавитном порядке. Показания и определения высокого/умеренно повышенного риска и риска кровотечения см. в таблице 9 и на рисунке 7. NNT относится к первичным конечным точкам ишемии в соответствующих исследованиях, а NNH относится к ключевым конечным точкам безопасности (кровотечения). Числа NNT и NNH из исследования DAPT являются объединенными числами для клопидогрела и прасургрела.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies, NNH — number needed to harm (число больных, которые должны получить данное вмешательство, чтобы у одного дополнительного больного развился неблагоприятный исход), NNT — число больных, которые должны получить данное вмешательство для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода, PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54.

Таблица 11

Критерии риска продленной терапии со вторым антитромботическим препаратом

Высокий тромботический риск (Класс IIa)	Умеренный тромботический риск (Класс IIb)
ИБС со сложным поражением коронарного русла и как минимум 1 критерий	ИБС с несложным поражением коронарного русла и как минимум 1 критерий
Факторы, повышающие риск	
Сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии	Сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии
Повторный ИМ в анамнезе	Повторный ИМ в анамнезе
Любое многососудистое поражение коронарных артерий	Мультифокальный атеросклероз (ИБС плюс ЗПА)
Мультифокальный атеросклероз (ИБС плюс ЗПА)	ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м ²
Ранняя (в возрасте младше 45 лет) или быстро прогрессирующая (новое поражение в течение 2 лет) ИБС	
Сопутствующие системные воспалительные заболевания (например, вирус иммунодефицита человека, системная красная волчанка, хронический артрит)	
ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м ²	
Технические аспекты	
Как минимум 3 имплантированных стента	
Как минимум 3 имплантированных стента	
Суммарная длина стентов >60 мм	
Сложная реваскуляризация в анамнезе (ствол левой коронарной артерии, бифуркационное стентирование более чем 2 стентами, хронические тотальные окклюзии, стентирование единственной артерии)	
Тромбоз стента на антитромбоцитарной терапии в анамнезе	

Примечания: в соответствии с рекомендациями, пациенты с ИБС разделены на две разные группы риска (высокий или умеренно повышенный тромботический или ишемический риск). Стратификация пациентов в аспекте сложных и несложных форм ИБС основана на индивидуальной клинической оценке с учетом сердечно-сосудистого анамнеза и/или анатомии коронарных артерий. Отбор и состав факторов, повышающих риск, основаны на совокупных данных клинических исследований продленного антитромботической терапии пациентов с ИБС [162, 212, 214] и по данным соответствующих регистров [228-230].

Сокращения: ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

быть сокращена (<12 мес.), увеличена (>12 мес., см. рис. 7 и табл. 10 и 11) или изменена (изменение режима ДАТТ, деэскалация ДАТТ), и эти решения зависят от индивидуальной клинической оценки, т.к.

обусловлены тромботическими и геморрагическими рисками у пациента, возникновением побочных эффектов, сопутствующими заболеваниями, сопутствующими лекарствами и доступностью соответствующих

лекарств. Подробное описание многочисленных исследований, в которых сравнивали различные продолжительности лечения ДАТТ (особенно 3-6 мес. vs 12 мес. у пациентов с ОКСбпСТ), см. в 2017 ESC focused update за 2017г по ДАТТ при ИБС [169] и в недавних публикациях [208, 209]. Пациентам с ОКСбпСТ и имплантацией стента, у которых имеется ВРК (например, соответствие критериям PRECISE-DAPT ≥ 25 или ARC-HBR), следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ через 3-6 мес. [154]. У пациентов с очень ВРК, определяемым как эпизод кровотечения в прошлом месяце или запланированная неотложная операция в ближайшем будущем, следует рассмотреть возможность приема АСК и клопидогрела в течение 1 мес.

Четыре недавних исследования (n=29089) изучали преимущества сокращения продолжительности ДАТТ до 1-3 мес. [208-211]. В исследование были включены пациенты с низким и средним риском тромботических осложнений и с низким риском кровотечения, и была использована стратегия ранней монотерапии клопидогрелом/тикагрелором. Все кровотечения были уменьшены с благоприятной тенденцией к меньшему количеству тромботических событий, включая ИМ. Важно отметить, что >50% имели ОКС в качестве критерия включения. В частности, в исследовании Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention (TWILIGHT) [211] изучалось влияние тикагрелора и тикагрелора с АСК в отношении клинически значимого кровотечения у пациентов с ВРК или тромботических событий, перенесших ЧКВ (согласно критериям включения). Однако эти пациенты не имели ВРК в соответствии с текущими критериями ВРК и частотой событий при последующем наблюдении. Исходя из этого, пациенты были в большей степени когортой с низким риском кровотечения и тромботических событий, хотя более двух третей перенесли ОКС. После 3 мес. лечения “тикагрелор + АСК” пациенты, у которых не было серьезного кровотечения или ишемического события, продолжали принимать тикагрелор и были рандомизированы для приема АСК или плацебо в течение 1 года. Первичная конечная точка кровотечения типа 2, 3 или 5 по BARC (Bleeding Academic Research Consortium (Академический исследовательский консорциум по кровотечениям)) была значительно снижена за счет исключения АСК (4,0 vs 7,1%; ОШ 0,56, 95% ДИ 0,45-0,68, P<0,001) со значимой связью с ОКС (при поступлении и включении в исследование). В исследовании не учитывалась комбинированная конечная точка смерти от любой причины, нефатального ИМ или нефатального инсульта. Однако при предварительной проверке гипотезы о не меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с контрольным не было обнаружено указаний на повышенный тромботический риск [211]. Следует признать, что фактиче-

ская частота ишемических событий в TWILIGHT была низкой по сравнению с другими исследованиями для пациентов с ЧКВ высокого риска.

В противоположность этому, и на основе результатов 54 исследований ДАТТ и Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PEGASUS-TIMI) у пациентов с ОКС, которые перенесли ДАТТ без геморрагических осложнений, длительный курс ДАТТ >12 мес. следует рассматривать у лиц с высоким тромботическим риском и без повышенного риска большого или опасного для жизни кровотечения, а также у пациентов с умеренно повышенным тромботическим риском (см. рис. 7 и табл. 10 и 11) [212, 213]. Следует отметить, что доза тикагрелора 60 мг 2 раза/сут. переносилась лучше, чем доза 90 мг 2 раза/сут. [214, 215], и эта доза для ОКС в настоящее время одобрена во многих (хотя и не во всех) странах.

Переходы между пероральными ингибиторами рецептора P2Y₁₂ являются обычным явлением, и триггерами могут быть осложнения, связанные с кровотечением (или опасения по поводу кровотечения), побочные эффекты, не связанные с кровотечением (например, одышка на тикагрелор, аллергические реакции), а также социально-экономические факторы [216, 217]. В отдельных случаях можно рассматривать переходы с одного на другой пероральный ингибитор рецептора P2Y₁₂. Более подробное описание смены антиагрегантных препаратов см. в Международном консенсусе Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies [217] и в 2017 ESC DAPT focused update [169].

Деэскалация ДАТТ (переход с сильнодействующих препаратов, таких как прасугрел или тикагрелор, на клопидогрел) у пациентов с ОКСбпСТ может рассматриваться как альтернативная схема терапии [216, 217]. Однако важно отметить, что существует возможность повышенного ишемического риска при деэскалации терапии ингибиторами рецептора P2Y₁₂ после ЧКВ, особенно если она проводится рано (<30 дней) после события. Действительно, отсутствуют специализированные крупномасштабные исследования унифицированной и произвольной деэскалации ДАТТ, а имеющиеся данные о равномерной деэскалации противоречивы [218, 219]. Основываясь на результатах исследований Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) и POPULAR Genetics [220, 221], был предложен подход к деэскалации ДАТТ, основанный на исследовании функции тромбоцитов (TROPICAL-ACS: пациенты с ОКСбпСТ и ИМпСТ) или генотипировании, направленном на исследование CYP2C19 (POPULAR Genetics: пациенты с ИМпСТ). Так они могут рассматриваться у отдельных пациентов с ОКСбпСТ как альтернатива 12-месячному ингибиро-

ванию тромбоцитов, особенно для пациентов, которые считаются неподходящими для продолжения интенсивного ингибирования функции тромбоцитов. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обратитесь к обновленному консенсусному заявлению экспертов по функции тромбоцитов и генетическому тестированию для управления лечением ингибитором рецептора P2Y₁₂ при ЧКВ [222].

Недавно появились данные о новой стратегии двойной антитромботической терапии (ДАТ), состоящей из ингибирования фактора Ха очень низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) + АСК, и такую схему следует рассматривать как вариант лечения для поддерживающей терапии более 12 мес. после ЧКВ по поводу ОКС. В рамках вторичной профилактики в исследовании Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies (COMPASS) [162, 223] изучались очень низкие дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в сочетании с АСК по сравнению с одним АСК или ривароксабаном 5 мг 2 раза/сут. Ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. + АСК 100 мг 1 раз/сут. снижает риск комбинированной ишемической конечной точки, общую смертность (без достижения порогового значения Р согласно процедуре Хохберга) и сердечно-сосудистую смертность, в то время как эта комбинация увеличивает риск серьезных кровотечений без значительного увеличения риска летальных, внутричерепных или критических кровотечений различных локализаций. Более значительное снижение абсолютного риска наблюдалось у пациентов из группы высокого риска, включая пациентов с диабетом или мультифокальным атеросклерозом (ИБС в сочетании с заболеваниями периферических артерий). Таким образом, следует рассмотреть возможность назначения ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в дополнение к АСК 75-100 мг/сут. у пациентов с высоким тромботическим риском и без повышенного риска большого или жизнеугрожающего кровотечения, а также у пациентов с умеренно повышенным тромботическим риском (критерии выбора и определения риска тромботических и геморрагических осложнений см. на рисунке 7 и в таблицах 10 и 11).

Ривароксабан также изучался в исследовании Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51 (ATLAS ACS 2-TIMI 51) на фоне лечения клопидогрелом. Исследование показало снижение ишемических событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с более ВРК [224]. Однако данные о лечении тикагрелором или прасугрелом отсутствуют, и поэтому трудно экстраполировать результаты испытаний на современную практику, включая использование сильнодействующих препаратов группы ингибиторов рецептора P2Y₁₂.

Рекомендации по послеоперационной и поддерживающей терапии пациентов с ОКСбпST

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ОКСбпST, которым имплантировали коронарный стент, рекомендуется ДАТ с ингибитором рецептора P2Y ₁₂ вместе с АСК в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения [170, 171, 225].	I	A
Режим продленной антитромботической терапии		
Добавление второго антитромботического препарата к АСК для расширенной долгосрочной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким риском ишемических событий и без повышенного риска большого или жизнеугрожающего кровотечения (варианты см. в таблицах 9 и 11) [162, 212-214, 223].	IIa	A
Добавление второго антитромботического препарата к АСК для расширенной долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренно повышенным риском ишемических событий и без повышенного риска большого или жизнеугрожающего кровотечения (варианты см. в таблицах 9 и 11) [162, 212-214, 223].	IIb	A
У пациентов с ОКС без инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе, имеющих высокий ишемический риск и низкий риск кровотечений и получающих АСК и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагуляции можно рассмотреть возможность применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут. в течение ~1 года) [224].	IIb	B
Режим сокращенной антитромботической терапии		
После имплантации стента пациентам с ВРК (например, PRECISE-DAPT ≥25 или ARC-HBR) следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибитором рецептора P2Y ₁₂ через 3 мес. [154, 226].	IIa	B
После имплантации стента пациентам на ДАТ, следует рассмотреть возможность прекращения приема АСК через 3-6 мес., в зависимости от баланса ишемического и геморрагического рисков [208, 209, 227].	IIa	A
Дезэскалация терапии ингибитором рецептора P2Y ₁₂ (например, с переходом с прасугреля или тикагрелора на клопидогрел) может рассматриваться как альтернативная стратегия ДАТ, особенно для пациентов с ОКС, которые считаются неподходящими для применения сильного ингибитора тромбоцитов. Дезэскалация может выполняться без конкретного алгоритма на основании клинической оценки или под контролем тестирования функции тромбоцитов или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и доступности соответствующих методов диагностики [218, 220, 221].	IIb	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ВРК — высокий риск кровотечений, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ARC-HBR — шкала ARC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, PRECISE-DAPT — шкала PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy.

5.2. Фармакологическое лечение ишемии (Дополнительные материалы)

5.2.1. Дополнительная фармакотерапия (Дополнительные материалы)

5.2.2. Нитраты и ББ (Дополнительные материалы)

Рекомендации по применению антиангинальных препаратов в острой фазе ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с продолжающимися ишемическими симптомами и без противопоказаний рекомендуется сублингвальное или в/в введение нитратов и раннее начало лечения ББ.	I	C
Рекомендуется продолжать длительную терапию ББ, если у пациента нет явной СН.	I	C
В/в нитраты рекомендуются пациентам с неконтролируемой гипертензией или признаками СН.	I	C
У пациентов с подозрением/подтвержденной вазоспастической стенокардией следует рассмотреть возможность применения блокаторов кальциевых каналов и нитратов, а ББ следует избегать [231].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: в/в — внутривенно, ББ — бета-адреноблокаторы, СН — сердечная недостаточность.

5.3. Назначение ОАК у пациентов, требующих длительного приема ОАК

5.3.1. Пациенты с ФП, перенесшие ЧКВ или после медикаментозного ведения ОКСбпСТ, без механического клапана сердца, без стеноза митрального клапана умеренной или тяжелой степени (Дополнительные материалы)

Примерно 6-8% пациентов, перенесших ЧКВ, имеют показания к долгосрочной пероральной ан-

тикоагуляции. В перипроцедурный период должно быть рассмотрено проведение КАГ на фоне пероральной антикоагуляции, т.к. ее прерывание или переход к парентеральным антикоагулянтам может повысить как случаи тромбоемболий, так и кровотечений [232-234]. Безопасность ЧКВ на антикоагулянтах, не являющихся антагонистами витамина К (АВК), без дополнительной парентеральной антикоагуляции неизвестна. Парентеральная антикоагуляция не проводится, если международное нормализованное отношение (МНО) >2,5 у пациентов, принимающих АВК [235-237]. Стратегии минимизации осложнений, связанных с ЧКВ, у больных на ОАК, приведены в таблице 12.

О пациентах с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, которым требуется длительное применение ОАК, подробнее сообщается в опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях. Данные исследований представлены в таблице 13 и в Дополнительных материалах Раздел 5.3.1 [238-242].

Данные проведенных испытаний подтверждают успех и безопасность (меньший риск кровотечений) использования новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) вместо АВК у пациентов с ФП, без механического протеза клапана сердца, без стеноза митрального клапана умеренной или тяжелой степени тяжести. Для профилактики развития острого нарушения мозгового кровообращения предпочтительно использование ДАТ с НОАК в рекомендуемой дозе. В качестве стратегии выбора рекомендуется применение терапии одним антитромботическим средством (предпочтительнее клопидогрел, который был выбран в 90% случаев в доступных клинических испытаниях) в течение 12 мес. после

Таблица 12

Предлагаемые стратегии по снижению риска кровотечения, связанного с ЧКВ

<ul style="list-style-type: none"> • Доза антикоагулянтов должна корректироваться в зависимости от массы тела и почечной функции, особенно у женщин и пожилых • Предпочтителен радиальный доступ
<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы пациентам с ДАТТ и более чем средним риском желудочно-кишечных кровотечений (гастроинтестинальные язвы/кровотечения в анамнезе, антикоагулянтная терапия, хронический прием НПВП/кортикостероидов, или 2 и более из следующих факторов: <ol style="list-style-type: none"> а. возраст ≥65 лет б. диспепсия в. гастроэзофагеальный рефлюкс г. инфицирование <i>Helicobacter pylori</i> д. хронический прием алкоголя) • Пациенты на пероральных антикоагулянтах <ol style="list-style-type: none"> а. ЧКВ проводится без прерывания приема АВК или пероральных антикоагулянтов, не являющихся АВК б. Пациентам с АВК не назначать НФГ при МНО >2,5 в. Пациентам на пероральных антикоагулянтах, не являющихся АВК, независимо от времени последнего приема дополнительно вводится низкомолекулярный парентеральный антикоагулянт (например, эноксапарин 0,5 мг/кг в/в или НФГ 60 МЕ/кг)
<ul style="list-style-type: none"> • АСК показана, но следует избегать предварительного назначения ингибиторов P2Y₁₂ • Ингибиторы GP IIb/IIIa только для профилактики перипроцедурных осложнений

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, МНО — международное нормализованное отношение, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НФГ — нефракционированный гепарин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GP — гликопротеин.

Таблица 13

РКИ с участием пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в длительной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии

РКИ	n	Сравнение	Первичная конечная точка	Вторичная конечная точка
WOEST [239]	573	12 мес. ДАТ (АВК+К) в сравнении с 12 мес. ТАТ (АВК+АСК+К)	Кровотечения по TIMI при ДАТ наблюдались реже в сравнении с ТАТ (ОР 0,36, 95% ДИ 0,26-0,50)	ИМ+ОНМК+целевая сосудистая реваскуляризация+тромбоз стента: разница не выявлена Смертность от всех причин наблюдалась реже при ДАТ в сравнении с ТАТ в течение 1 года (ОР 0,39, 95% ДИ 0,16-0,93)
ISAR-TRIPLE [250]	614	6 мес. ТАТ (АВК+АСК+К) с последующим переходом на ДАТ (АВК+АСК) в сравнении с 6 мес. ТАТ (АВК+АСК+К)	Смерть+ИМ+тромбоз стента+ОНМК или большое кровотечение по TIMI в течение 9 мес.: разница не выявлена	Кардиогенная смерть+ИМ+тромбоз стента+ОНМК: разница не выявлена. Большое кровотечение по TIMI: разница не выявлена
PIONEER AF-PCI [240]	2124	12 мес. ДАТ (ривароксабан 15 мг/сут.+К) в сравнении с модификацией ТАТ (ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут.+АСК+К в течение 1, 6 или 12 мес.) в сравнении с ТАТ (АВК+АСК+К в течение 1, 6, 12 мес.)	Клинически значимые кровотечения наблюдались реже при ДАТ (ОР 0,59, 95% ДИ 0,50-0,80) в сравнении с ТАТ	Сердечно-сосудистая смерть+ИМ+ОНМК: разница не выявлена. Смертность от всех причин+повторная госпитализация наблюдались реже при ДАТ (ОР 0,79, ДИ 0,69-0,90) в сравнении с ТАТ
RE-DUAL PCI [238]	2725	ТАТ (АВК+АСК+К) до 3 мес. в сравнении с ДАТ (дабигатран 110 или 150 мг 2 раза в сут.+К или Т)	Большие кровотечения или не большие, но значимые кровотечения наблюдались реже при ДАТ 110 мг (ОР 0,52, 95% ДИ 0,42-0,63) или ДАТ 150 мг (ОР 0,72, 95% ДИ 0,58-0,88) в сравнении с ТАТ	ИМ+ОНМК+системный эмболизм, смерть, внеплановая реваскуляризация: разница не выявлена
AUGUSTUS [241]	4614	ДАТ1 (апиксабан 5 мг 2 раза/сут.+К или Т или П) в сравнении с ДАТ2 (АВК+К или Т или П) в сравнении с ТАТ1 (апиксабан 5 мг 2 раза/сут.+АСК+К или Т или П) в сравнении с ТАТ2 (АВК+АСК+К или Т или П)	Большие кровотечения или не большие, но клинически значимые кровотечения наблюдались реже при ДАТ1 (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58-0,81) в сравнении с другими видами терапии	Смерть+госпитализация наблюдалась реже при применении апиксабана (ОР 0,83, 95% ДИ 0,74-0,93) Разницы с применением АСК не выявлено
ENTRUSTAF PCI [251]	1506	ДАТ (эдоксабан 60 мг +К или Т или П) в сравнении с ТАТ (АВК+АСК+К или Т или П)	Большие кровотечения или не большие, но клинически значимые кровотечения одинаково редко наблюдались при ДАТ и ТАТ (ОР 0,83, 95% ДИ 0,65-1,05, p=0,0010)	Сердечно-сосудистая смерть+ОНМК+системный эмболизм+ИМ+тромбоз стента: разницы не выявлено

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, К — клопидогрел, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, П — прасугрел, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, Т — тикагрелор, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, AUGUSTUS — Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation; ENTRUSTAF PCI — Edoxaban Treatment versus US VKA in Patients with AF undergoing PCI; ISAR-TRIPLE — Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation; PIONEER AF-PCI — Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention; RE-DUAL PCI — Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention; TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction; WOEST — What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting.

короткого периода (до 1 нед.) применения тройной антитромботической терапии (ТАТ) (НОАК + ДАТТ) (рис. 8). Ни одно из ныне доступных РКИ не изучало различий между ишемическими событиями. Численно высокий риск тромбоза стента или ИМ, который наблюдался в некоторых исследованиях, мог компенсироваться за счет повышенного риска кровотечений. В результате эти данные расценивались, как нейтральный эффект от серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) [243, 244]. В отличие от стратегии по умолчанию, у пациентов с ВРК ДАТ следует сократить до 6 мес., отменив терапию антиагрегантом; в то время как у пациентов с высоким риском ишемии коронарного русла, ТАТ следует продлить до 1 мес., после чего следует использовать ДАТ до 12 мес. В на-

стоящее время ограничена доказательная база эффективности использования ОАК с тикагрелором или прасугрелом в качестве двойной терапии после ЧКВ в качестве альтернативы ТАТТ [241, 245]. ДАТТ с применением АСК и тикагрелора или прасугрела без ОАК может рассматриваться как альтернатива ТАТ, в течение первых 4 нед. у пациентов, перенесших ЧКВ с высокой степенью ишемического риска ОКСбпСТ, с наличием ФП и одного фактора риска развития инсульта (не имеющего отношения к полу). Что касается необходимости продолжения приема любого антиагреганта >12 мес., в исследовании AFIRE было рандомизировано 2236 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ или КШ >1 года назад или с наличием подтвержденной ИБС. Одна группа пациентов получала монотерапию ривароксабаном,

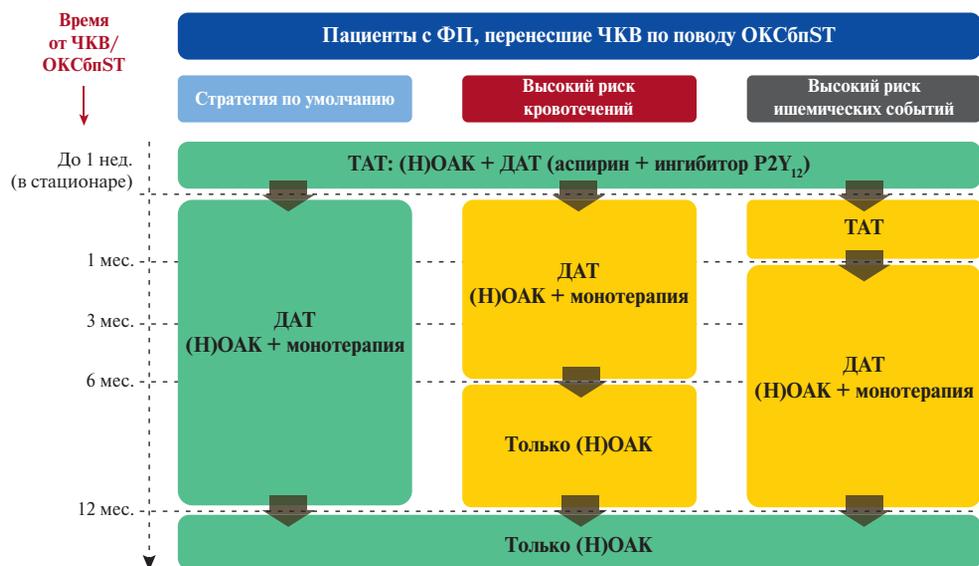


Рис. 8. Алгоритм антитромботической терапии у пациентов с ОКСбпST и ФП, перенесших ЧКВ или после медикаментозного лечения ОКС. **Примечание:** зеленым цветом обозначена информация, относящаяся к I классу рекомендаций, желтым — класс IIa. Предпочтительнее применять НОАК, чем АВК, во всех случаях, если противопоказаний для их применения нет. Для схем ТАТ и ДАТ рекомендуемые дозы для НОАК следующие:

- 1) Апиксабан 5 мг 2 раза/сут. [241]
- 2) Дабигатран 110 мг или 150 мг 2 раза/сут. [238]
- 3) Эдоксабан 60 мг 1 раз/сут.
- 4) Ривароксабан 15 мг или 20 мг 1 раз/сут. [240]

Снижение дозы НОАК рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью и может быть рассмотрено у пациентов с высоким риском кровотечений (см. табл. 7) [158]. При монотерапии: предпочтительнее применение ингибитора рецептора P2Y₁₂, чем АСК. Тикагрелор можно назначать пациентам с высоким риском ишемии и низким риском кровотечения. Лечение >1 мес.: ОАК+ДАТТ (ТАТ) может рассматриваться на срок до 6 мес. у отдельных пациентов с высоким риском ишемии (IIaC). Лечение >12 мес.: ОАК+антиагрегант может рассматриваться у отдельных пациентов с высоким риском ишемии. ARC-HBR — см. таблицу 7 и дополнительно с оценкой PRECISE-DAPT ≥25. Высокий риск тромбоза и ишемии представлен в таблице 11.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ФП — фибрилляция предсердий, НОАК — пероральный антикоагулянт, не являющийся антагонистом витамина К, ОАК — пероральный антикоагулянт, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ARC-HBR — Academic Research Consortium — High Bleeding Risk, PRECISE-DAPT — PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy.

другая — комбинированную терапию с ривароксабаном и одним антиагрегантом [246]. Монотерапия ривароксабаном (15 мг 1 раз/сут. или 10 мг 1 раз/сут. при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин) оказалась не хуже комбинированной терапии, если ориентироваться на первичную конечную точку оценки эффективности (инсульт, системная эмболия, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая реваскуляризации, общая смертность) (ОР 0,72, 95% ДИ 0,55–0,95). Монотерапия ривароксабаном показала лучший результат в отношении первичной конечной точки безопасности по большим кровотечениям (ОР 0,59, 95% ДИ 0,39–0,89).

Имеющиеся данные подтверждают, что у пациентов с ОКСбпST применение ДАТ с антиагрегантом (преимущественно клопидогрелом) в течение 6 мес. предпочтительнее, чем ТАТ. [247] В регистре риск кровотечения в течение первых 90 дней был повышен в группе, принимающих ТАТ, в сравнении с АВК + один антиагрегант. Через год такой разницы не отмечалось. Так же, как и в количестве ишемических событий [248]. Кроме того,

варфарин в сочетании с клопидогрелом приводили к незначительному уменьшению больших кровотечений, в сравнении с ТАТ, и снижению риска развития ИМ или сердечно-сосудистой смерти [249]. В исследовании Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS) [241] 23% из включенных в испытание пациентов приходилось на пациентов после медикаментозного лечения ОКС. У этих пациентов применение апиксабана значительно уменьшало частоту кровотечений в сравнении с применением АВК (ОР 0,44, 95% ДИ 0,28–0,68), так же, как и частоту летального исхода или госпитализации (ОР 0,71, 95% ДИ 0,54–0,92). При этом достоверных различий в частоте развития ишемических событий не выявлено (ОР 0,71, 95% ДИ 0,46–1,09). АСК в сравнении с плацебо продемонстрировал сильную тенденцию к более частым кровотечениям (ОР 1,49, 95% ДИ 0,98–2,26), но не значимую разницу в частоте смерти, госпитализации (ОР 1,16, 95% ДИ 0,90–1,51) и ишемических событий (ОР 1,01, 95% ДИ 0,66–1,55).

5.3.2. Пациенты принимающие АВК или перенесшие КШ

Пациентам, которым требуется применение АВК (например, пациенты с механическим протезом клапана), назначение ДАТ, включающей АВК + антиагрегант (желательно клопидогрел), показано после пребывания в стационаре, где была назначена ТАТ (включающая АВК + АСК и клопидогрел) [239]. По сравнению с ТАТ (включающей АВК + АСК + клопидогрел), при применении ДАТ (АВК + клопидогрел) наблюдалось меньшее количество сильных кровотечений по TIMI (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,31-1,08) в сетевом метаанализе, в то время как в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях существенной разницы не наблюдалось (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,60-1,46) [243].

КШ у пациентов с полной антикоагуляцией связано с увеличением риска кровотечений, в связи с чем рекомендуется прекращение приема АВК до КШ в несрочных случаях. При экстренной хирургии необходимо введение концентрата протромбинового комплекса с 4 инактивированными факторами (25 МЕ/кг)

и перорального витамина К для получения быстрого и устойчивого восстановления гемостаза во время операции [252]. Хотя опыт проведения неотложных операций у больных с антикоагулянтами, не являющимися АВК, ограничен, было предложено использовать концентрат протромбинового комплекса с активированными факторами для восстановления гемостаза [253]. Агенты, реверсирующие действие антикоагулянтов, могут быть использованы в качестве дополнения у таких пациентов [254]. В случаях планового КШ рекомендуется прекращение приема НОАК за 48 ч до операции (более длительный период может потребоваться для пациентов с нарушением функции почек). У пациентов с ОКС с установленными показаниями для перорального приема антикоагулянтов, прием антикоагулянта должен быть возобновлен после КШ как можно скорее, как только восстановлен контроль над кровотечением. Возможно использование антиагреганта. Но следует избегать ТАТ. Для получения информации по антитромботической терапии и КШ см. Valgimigli, et al. [169].

Рекомендации по комбинированию антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпСТ, требующих длительного приема пероральных антикоагулянтов

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Профилактика инсульта рекомендуется пациентам с ФП с ≥1 не связанным с полом CHA ₂ DS ₂ -VASc фактором риска инсульта, (≥1 у мужчин или ≥2 у женщин). Пациентам с ≥2 факторами риска инсульта, не связанными с полом, рекомендуется применение ОАК [255-259].	I	A
Для пациентов с 1 фактором риска инсульта, не связанным с полом, следует рассмотреть применение ОАК. Лечение может быть индивидуализировано, в зависимости от клинических данных и предпочтений пациента [260-263].	Ila	B
У пациентов с ВРК, независимо от приема ОАК, следует рассмотреть возможность ранней КАГ, чтобы ускорить выбор дальнейшей тактики ведения и лечения пациента (консервативная терапия/ЧКВ/КШ) и для определения оптимального режима антитромботических препаратов.	Ila	C
Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий		
Терапия антикоагулянтами		
Во время ЧКВ рекомендована дополнительная парентеральная антикоагулянтная терапия, независимо от сроков давности приема последней дозы ОАК, и при МНО <2,5 у пациентов, принимающих АВК.	I	C
У пациентов с показанием к назначению ОАК с АВК в комбинации с АСК и/или клопидогрелом, доза АВК должна быть тщательно отрегулирована: целевое значение МНО 2,0-2,5 и временем в терапевтическом диапазоне >70% [236, 238-241].	Ila	B
Следует рассмотреть возможность непрерывной терапевтической антикоагуляции с помощью АВК или НОАК в периоперационный период.	Ila	C
Терапия антиагрегантами		
Пациентам с ФП и оценкой по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥1 для мужчин и ≥2 для женщин в качестве стратегии по умолчанию рекомендуется терапия, включающая НОАК в рекомендуемой дозе для профилактики инсульта + один пероральный антиагрегант (предпочтительно клопидогрел), после короткого периода ТАТ (до 1 нед. после острого события) [238-241, 244, 245].	I	A
В срок до 1 нед. рекомендуется перипроцедурное применение ДАТТ, состоящей из АСК и клопидогреля [238-241, 244, 245].	I	A
Прекращение антиагрегантной терапии у пациентов, получавших ОАК, рекомендуется через 12 мес. [236-239, 246].	I	B
У пациентов, получающих АВК (например, с механическим протезом клапана), может быть рассмотрена терапия одним клопидогрелом в отдельных случаях (HAS-BLED ≥3 или ARC-HBR и низкий риск тромбоза стента) на срок до 12 мес. [236].	Ila	B
При применении ривароксабана, если опасения по поводу ВРК преобладают над опасениями тромбоза стента или ишемического инсульта, следует предпочесть ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. вместо 20 мг 1 раз/сут. на время сопутствующей терапии антиагрегантом или ДАТТ [240, 245].	Ila	B
Пациентам с ВРК (HAS-BLED ≥3) предпочтительнее терапия дабигатраном 110 мг 2 раза/сут., вместо 150 мг 2 раза/сут. на время сопутствующей терапии антиагрегантом или ДАТТ для снижения риска кровотечения [238].	Ila	B
Для пациентов, получающих ОАК, следует рассмотреть возможность назначения терапии АСК + клопидогрел в течение более 1 нед. и до 1 мес. в тех случаях, когда присутствует высокий риск ишемии или другие анатомические особенности/особенности операции, которые перевешивают риск кровотечения (табл. 11).	Ila	C
ДАТ (ОАК + тикагрелор или прасугрел) может рассматриваться как альтернатива ТАТ (ОАК + АСК + клопидогрел) у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента, независимо от типа используемого стента.	Ilb	C
Использование тикагрелора или прасугрела в составе ТАТ не рекомендуется.	III	C

Пациенты, получающие медикаментозное лечение		
Один антиагрегант в дополнение к ОАК следует назначать до 1 года [241, 247].	Ila	C
Для пациентов с ФП может быть рассмотрена терапия: аписксабан в дозе 5 мг 2 раза/сут. + антиагрегант (клопидогрел) на срок не менее 6 мес. [241, 247].	Ilb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, ВРК — высокий риск кровотечений, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новый пероральный антикоагулянт, не являющийся антагонистом витамина К, ОАК — пероральный антикоагулянт, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ARC-HBR — Academic Research Consortium-High Bleeding Risk — высокий риск кровотечения по Консорциуму академических исследований, CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years (2 points), Diabetes, Stroke (2 points)-Vascular disease, Age 65-74, Sex category (female) — шкала оценки тромботического риска (застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст старше 75 лет (2 балла), диабет, инсульт (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и женский пол), HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений (гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенность, колебания МНО, пожилой возраст >65 лет, приём препаратов/алкоголя).

5.4. Лечение острых кровотечений

5.4.1. Общие поддерживающие меры (Дополнительные материалы)

5.4.2. Кровотечения при приеме антиагрегантов (Дополнительные материалы)

5.4.3. Кровотечения при приеме АВК (Дополнительные материалы)

5.4.4. Кровотечения при приеме ОАК, не относящихся к АВК (Дополнительные материалы)

5.4.5. Кровотечения, не связанные с местом пункции (Дополнительные материалы)

5.4.6. Кровотечения, связанные с ЧКВ (Дополнительные материалы)

5.4.7. Кровотечения, связанные с шунтированием коронарных артерий (Дополнительные материалы)

5.4.8. Трансфузионная терапия (Дополнительные материалы)

5.4.9. Рекомендации по лечению кровотечений и переливанию крови у пациентов с ОКСбпСТ

Рекомендации по лечению кровотечений и переливанию крови у пациентов с ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с продолжающимся опасным для жизни кровотечением, связанным с применением дабигатрана, следует рассмотреть назначение специфического антидота дабигатрана идаруцизумаба [264].	Ila	B
Пациентам с жизнеугрожающими кровотечениями на фоне приема АВК предпочтительнее быстрое прекращение антикоагуляции путем введения четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса предпочтительнее, чем введение свежезамороженной плазмы и рекомбинантного активированного фактора VII. В дополнение должны быть назначены повторяющиеся введения 10 мг витамина К в/в медленно.	Ila	C
Пациентам с продолжающимся жизнеугрожающим кровотечением на фоне приема пероральных антикоагулянтов, не являющихся АВК, должен быть назначен концентрат протромбинового комплекса или концентрат активированного протромбинового комплекса в случае, если специфические антидоты недоступны.	Ila	C
Пациентам с продолжающимся опасным для жизни кровотечением, связанным с приемом ривароксабана, аписксабана или эдоксабана, назначение специфического антидота андексанета-альфа может быть рассмотрено [265].	Ilb	B
Пациентам с анемией и без признаков активного кровотечения может быть назначено переливание крови в случае угрожающего гемодинамического статуса или гематокрита <25% или уровня гемоглобина <8 г/дл.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: в/в — внутривенно, АВК — антагонисты витамина К.

6. Инвазивное лечение

6.1. ИКА и реваскуляризация

КАГ служит основным методом, при использовании которого можно выяснить, являются ли боли за грудиной следствием ишемии миокарда. При выявлении поражения коронарного русла ЧКВ можно выполнить сразу же. Либо отправить пациента на КШ. Выбор вмешательства определяется морфологией поражения и группой риска пациента (см. Раздел 6.4). В случае исключения поражения коронарного русла при КАГ поиски причин болей в грудной клетке не заканчиваются, пациент направляется на другие исследования (см. Раздел 7). Тем не менее, КАГ имеет определенный риск возникновения осложнений, связанных с процедурой. Этот факт необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациента.

6.1.1. Сравнение рутинной инвазивной стратегии с селективным инвазивным подходом (Дополнительные материалы)

Рутинный инвазивный подход предполагает, что пациенту будет выполнена КАГ. Если придерживаться селективного инвазивного подхода, КАГ будет выполнена только в случае наличия повторяющейся симптоматики, объективных доказательств индущи-

руемой ишемии при неинвазивном тестировании, обнаружение окклюзии коронарных артерий на КТ-КАГ. Было проведено множество РКИ, сравнивающих рутинную инвазивную и селективную инвазивную стратегии, их результаты были объединены в нескольких метаанализах [266-270]. Имеющиеся доступные данные (Дополнительная таблица 2) доказывают, что рутинная инвазивная стратегия:

- Не снижает риск смерти от всех причин среди пациентов с ОКСбпСТ в общей популяции.
- Повышает риск осложнений во время вмешательства, таких как периоперационные ИМ и кровотечения.
- Снижает риск комбинированных конечных точек ишемии, особенно у пациентов из группы высокого риска.

Однако имеющиеся в настоящее время доступные доказательства основаны на старых РКИ, которые проводились до значимых улучшений процедуры ЧКВ, которые могут использоваться в наше время. Таких, как применение радиального доступа, использование современных стентов с лекарственным покрытием (СЛП), возможность полной функциональной реваскуляризации при многососудистом поражении, применение современных схем ДАТТ, усиленной липидснижающей терапии, наличие современных анализов биомаркеров и/или установленных

границ показателей для диагностики спонтанного/перипроцедурного ИМ.

Таким образом, результаты РКИ и данные метаанализов подчеркивают роль стратификации рисков в процессе принятия решений и поддерживают применение рутинного инвазивного подхода у пациентов с высоким риском.

6.1.2. Сроки проведения инвазивной стратегии

6.1.2.1. Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч)

Пациенты очень высокого риска с ОКСбпСТ (по крайней мере с наличием одного критерия очень высокого риска, в соответствии с рисунком 9) исключались из РКИ. Вследствие плохого краткого и долгосрочного прогноза при отсутствии лечения, рекомендуется неотложная (<2 ч от момента госпитализации, аналогично с ведением ИМпСТ) инвазивная стратегия с целью выполнения реваскуляризации, независимо от ЭКГ или данных биомаркеров. Центры без программ лечения ИМпСТ должны переводить пациентов незамедлительно.

6.1.2.2. Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч)

Ранняя инвазивная стратегия определяется как проведение КАГ в течение первых 24 ч госпитализации. Такая стратегия рекомендована пациентам высокого риска в соответствии с рисунком 9.

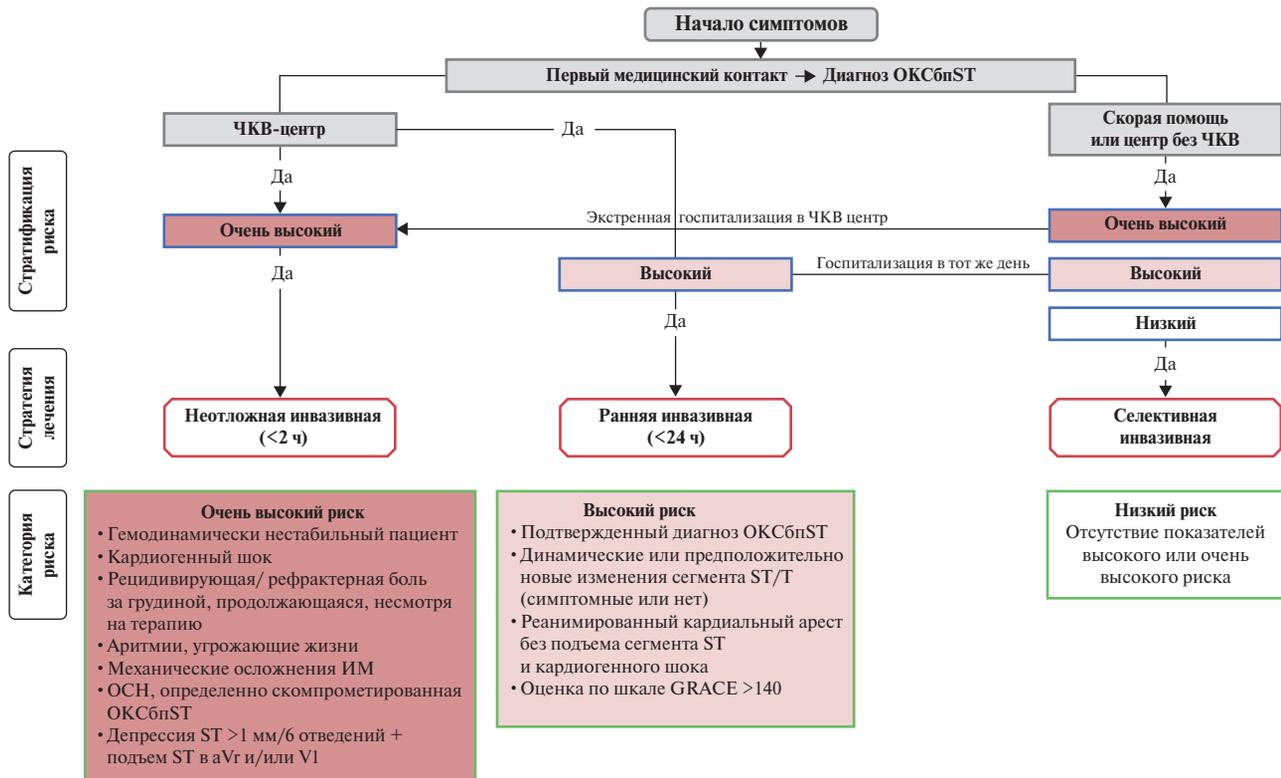


Рис. 9. Выбор стратегии лечения при ОКСбпСТ и сроки, согласно стратификации начального риска.
Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОСН — острая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events (Всемирный регистр острых коронарных событий).

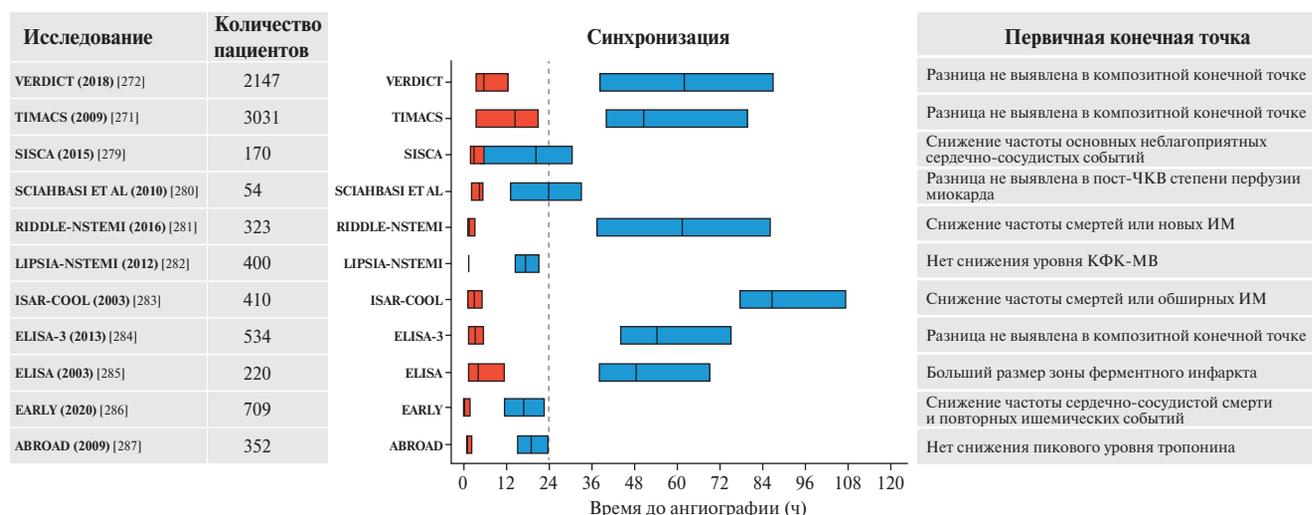


Рис. 10. Время до коронарной ангиографии в группах ранней/неотложной инвазивной и отсроченной инвазивной терапии во включенных испытаниях [271, 272, 279-287].

Примечание: столбцы показывают межквартильный интервал и среднее время от рандомизации до коронарной ангиографии в группе ранней инвазии (красный) и группе отсроченной инвазии (синий). А также описание основного результата первичной конечной точки с ранней или отсроченной инвазивной стратегией. Адаптировано и обновлено из Jobs и др. [277]. На основании индивидуального метаанализа пациентов с повышенными биомаркерами, оценкой по шкале GRACE >140, возрастом >75 лет и наличием диабета можно сделать вывод об улучшении показателей смертности при ранней инвазивной стратегии [277].

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КФК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Оптимальные сроки инвазивной коронарографии и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпСТ были исследованы в нескольких РКИ и метаанализах (рис. 10, Дополнительная таблица 3). Основное ограничение для интерпретации данных РКИ — это отсчет времени до КАГ, отправной точкой которого было не время возникновения боли или момент госпитализации, а момент рандомизации. Хотя КАГ практически всегда выполнялась в течение 24 ч после рандомизации для групп ранней инвазивной стратегии, время от рандомизации до КАГ было более неоднородным в группах отсроченной инвазивной стратегии (рис. 10). На сегодняшний день существует два крупнейших РКИ, с более чем 1000 пациентов в каждой группе — это Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (TIMACS) (Сроки вмешательства у пациентов с ОКС) и более современное исследование VERDICT [271, 272]. Из данных РКИ можно вынести следующее:

1. Среди невыбранных пациентов с ОКСбпСТ ранняя инвазивная стратегия не превосходит отложенную инвазивную стратегию в отношении комбинированных клинических конечных точек (Дополнительная таблица 3) [271, 272].

2. Польза от ранней инвазивной стратегии тесно связана с профилем риска пациента. В предварительном заданном анализе группы пациентов с оценкой риска по шкале GRACE >140 получали больше выгоды, чем осложнений от ранней инвазивной стратегии, в то время как те, у кого оценка риска по шкале GRACE <140, нет (исследование TIMACS: ОР 0,65, 95% ДИ 0,48-0,89 по сравнению с ОР 1,12,

95% ДИ 0,81-1,56, $P_{interaction}=0,01$ [271]; исследование VERDICT: ОР 0,81, 95% ДИ 0,67-1,00 vs ОР 1,21, 95% ДИ 0,92-1,60; $P_{interaction}=0,02$) [272]. Что касается оценки риска по шкале GRACE, необходимо отметить, что в обоих РКИ рассчитывалась исходная оценка риска по шкале GRACE для внутрибольничной смерти (см. Дополнительный рисунок 3) [139]. Из-за разного значения оценок, оценка по шкале GRACE (см. Дополнительную таблицу 1 для более подробной информации) может значительно отличаться для одного и того же пациента, что может привести к различным заключениям о лечении. Кроме того, в обоих исследованиях расчет риска по шкале GRACE был основан на повышении уровня КФК-МВ или обычного тропонина. Значение оценки риска GRACE >140 для определения времени проведения КАГ и реваскуляризации в эпоху вч-сТн не определялось.

3. Преимущество ранней инвазивной стратегии не зависит от изменения сегмента ST/изменения зубца Т несмотря на то, что депрессия сегмента ST была идентифицирована как предиктор неблагоприятных событий (Дополнительный рисунок 2).

У пациентов с переходящим подъемом сегмента ST и смягченной симптоматикой немедленная инвазивная стратегия не уменьшила размеры зоны ИМ (по МРТ сердца) по сравнению с ранней инвазивной стратегией [273].

Несколько метаанализов объединили данные нескольких РКИ по оценке времени проведения КАГ (Дополнительная таблица 4). Ни в одном из РКИ не было отмечено преимуществ ранней инвазивной

стратегии среди всех пациентов с ОКСбпСТ в отношении следующих конечных точек: смерть, не приводящий к смерти ИМ, инсульт [274–278]. Однако совместный метаанализ, где проводилось сравнение ранней/немедленной инвазивной стратегии с отсроченной инвазивной стратегией с использованием модифицированного подхода к индивидуальным данным пациента, показал наибольшую выживаемость у пациентов из группы высокого риска, хотя тесты на взаимодействие были безрезультатными [277]. Только в исследовании VERDICT изучалось влияние времени на такую конечную точку, как госпитализация по поводу СН. При этом наблюдалась тенденция к уменьшению количества госпитализаций по поводу СН при использовании ранней инвазивной стратегии (ОР 0,78, 95% ДИ 0,60–1,01) [272]. Метаанализы в основном подтверждали, что применение ранней инвазивной стратегии связано с меньшим риском рецидивирующей/рефрактерной ишемии и более короткой продолжительностью пребывания в стационаре [274–276, 278]. Таким образом, ранняя инвазивная стратегия рекомендуется пациентам хотя бы с одним критерием высокого риска (рис. 9).

6.1.2.3. Селективная инвазивная стратегия

Пациенты с отсутствием рецидива симптомов и отсутствием критериев высокого или очень высокого риска ишемии, перечисленных в таблице с рекомендациями, должны рассматриваться как лица с низким риском ишемических событий (рис. 9). Таких пациентов следует вести в соответствии с Руководством ESC по диагностике и лечению хронической ИБС от 2019г [231]. В этом случае стресс-ЭхоКГ или стресс-МРТ могут быть предпочтительнее неинвазивного тестирования [109]. При рутинном использовании анализа на вч-сТн и применении установленных диагностических алгоритмов для оценки ОКСбпСТ, даже самое незначительное продолжающееся повреждение миокарда может быть выявлено. Таким образом, пациентов, ранее относившихся к группе среднего риска (например, тех, кто перенес реваскуляризацию коронарных артерий или страдает сахарным диабетом (СД)), но исключенных согласно диагностическому алгоритму вч-сТн, следует рассматривать как группу низкого риска и использовать селективную инвазивную стратегию [1].

6.1.3. Характер ИБС при ОКСбпСТ (Дополнительные данные)

6.1.4. Как определить причину поражения? (Дополнительные данные)

6.1.5. Спонтанная диссекция коронарной артерии

СДКА определяется как неатеросклеротическое, нетравматическое или ятрогенное расслоение коро-

нарных артерий, вторичное по отношению к кровотечению из *vasa vasorum* или разрыву интимы, которое создает ложный просвет, коронарную компрессию и следующую за ней ишемию миокарда [288, 289].

На СДКА приходится до 4% всех ОКС, но есть сообщения, что частота данной патологии намного выше (22–35% ОКС) у женщин <60 лет, при ИМ, связанном с беременностью, и у пациентов с фиброзно-мышечными заболеваниями в анамнезе, дисплазией соединительной ткани, повышенной тревожностью, депрессией или предшествующими психоневрологическими заболеваниями [290, 291]. Клинические проявления могут значительно различаться, но повышение сердечных биомаркеров, связанное с дискомфортом в груди, — это наиболее частое проявление патологии [292]. Существует три ангиографических типа СДКА, начиная от отсутствия обструкции до полной окклюзии коронарной артерии. Тип 1 СДКА (контрастирование артерии с множественным неоднородным просветом) и Тип 2 СДКА (продолжительное диффузное/однородное стенозирование) без окклюзии коронарной артерии (стеноз <50%) описаны как возможные причины ИМ без окклюзий коронарных артерий (см. Раздел 7), в то время как СДКА Тип 2 с тяжелой коронарной обструкцией (>50%) и СДКА Тип 3 (очаговый или протяженный стеноз, имитирующий атеросклероз) следует рассматривать отдельно. Поскольку СДКА может быть пропущена или не обнаружена на ККТА, отсутствие визуализации данной патологии не должно исключать диагноз СДКА [293]. Интракоронарная визуализация (оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)) могут быть наиболее точными методами в неоднозначных ситуациях для подтверждения наличия интрамуральной гематомы или двойного просвета [294]. Это может иметь важное значение для постановки правильного диагноза [294].

Оптимальная тактика ведения СДКА все еще неясна, поскольку еще нет РКИ, сравнивающих медикаментозную терапию со стратегиями реваскуляризации при данной патологии. По имеющимся данным, консервативный подход должен быть предпочтительной стратегией, за исключением групп пациентов очень высокого риска [295–297]. Выбор между консервативным лечением и выполнением операции ЧКВ или КШ должен быть индивидуальным для каждого пациента и основан как на клинических, так и на ангиографических данных. Возможный алгоритм лечения показан на рисунке 11. Оптимальное лечение для пациентов с СДКА все еще не определено, но т.к. артериальная гипертензия является независимым предиктором повторного СДКА [292, 295, 298], следует рассмотреть применение агрессивной антигипертензивной терапии для обеспечения оптимального контроля уровня артериального давления.



Рис. 11. Диагностика и лечение пациентов с ОКСбпST, связанным со спонтанным расслоением коронарной артерии.

Примечание: ^a — выбор стратегии реваскуляризации при высоком анатомическом риске на основе мнения местных экспертов, ^b — рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы, в то время как польза от ДАТТ сомнительна, ^c — ствол левой коронарной артерии или проксимальная левая передняя нисходящая или огибающая или правая коронарная артерия, многососудистое СДКА.

Сокращения: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, КАГ — коронароангиография, КТ-КАГ — компьютерная коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ОКТ — оптическая когерентная томография, ОМТ — оптимальная медицинская терапия, СДКА — спонтанная диссекция коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Использование бета-адреноблокаторов (ББ) в значительной степени снижает риск рецидивов СДКА, поэтому они должны быть предпочтительным классом гипотензивных средств в этой подгруппе пациентов [298]. Существуют разногласия относительно пользы антитромботической терапии среди этих пациентов [292, 298], однако среди пациентов, перенесших ЧКВ, алгоритмы ДАТТ, указанные в Разделе 5, следует использовать. Среди пациентов с СДКА, пролеченных медикаментозно и имеющих стойкие или повторяющиеся симптомы, даже при отсутствии повторяющихся ИМ или ишемии, ККТА может быть рассмотрена для последующего наблюдения.

6.1.6. Методы исследования фракционного и моментального резерва кровотока и другие индексы состояния покоя (Дополнительные материалы)

6.1.6.1. Фракционный резерв кровотока

Исследование фракционного резерва кровотока (ФРК) является стандартом для функциональной оценки тяжести поражения у пациентов со средней степенью стеноза (40-90%) без признаков ишемии при неинвазивном тестировании, или у пациентов с многососудистым поражением. Гемодинамическую значимость поражения при ОКСбпST можно недооценить из-за микрососудистой обструкции [299, 300]. Однако ФРК кажется надежным для оценки поражения артерии, не связанной с бассейном ОКС, если сравнивать с отсроченным повторным ФРК, МРТ-перфузией сердца или ОФЭКТ [301-304]. У пациентов с ОКС отсроченная реваскуляризация после

измерения ФРК или моментального резерва кровотока (МРК) связана с худшим клиническим исходом по сравнению с пациентами со стабильной ИБС [305-308]. Стойкая нестабильность гемодинамически незначимого стенозирования или наличие более чем одного нестабильного поражения может считаться поражением более высокого риска.

Большинство доказанных данных, относящихся к оценке ФРК при ОКСбпST, получено из небольших подгрупп регистров и рандомизированных исследований (Дополнительная таблица 5). В рандомизированном исследовании Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI) [309] количество пациентов с ИМбпST, которые получили медикаментозное лечение и которым было выполнено исследование ФРК, было значительно больше, чем количество пациентов, которым было выполнено ЧКВ под ангиографическим контролем (22,7 vs 13,2%, P=0,022). Эта стратегия функциональной реваскуляризации кажется безопасной, т.к. никак не влияет на клинические исходы при ОКСбпST. Однако подтверждающих эту информацию специализированных рандомизированных исследований по-прежнему недостаточно.

6.1.6.2. Моментальный резерв кровотока и другие методы оценки

Сейчас снова возобновился интерес к индексам состояния покоя, полученным только из градиентов состояния покоя (отношение дистального

коронарного давления к аортальному давлению, МРК, резерв коронарного кровотока, коэффициент полного цикла в состоянии покоя или индекс микроциркуляторного сопротивления (ИМС)). Два масштабных рандомизированных исследования показали в целом сопоставимые результаты между исследованием ФРК и стратегии реваскуляризации под контролем МРК у пациентов с стенозом средней степени тяжести [310, 311]. В этих исследованиях доля пациентов с ОКС была 15-17%, были исследованы незначимые поражения, а последующее наблюдение было ограничено 1 годом. Для индексов покоя помимо МРК, рандомизированных данных о клинических исходах нет.

6.1.7. Интракоронарная визуализация

Оба метода интракоронарной визуализации, ВСУЗИ и ОКТ, позволяют в реальном времени оценить размер сосуда, площадь просвета, характер и объем бляшки, а также аппозицию стента [312].

Сообщается, что ЧКВ под контролем ВСУЗИ снижает риск тромбоза стента/остановку кровотока по контролируемому сосуду через 12 мес. после ЧКВ по сравнению с ЧКВ под ангиографическим контролем в РКИ Intravascular Ultrasound Guided Drug Eluting Stents Implantation in “All-Comers” Coronary Lesions (ULTIMATE): 2,9% по сравнению с 5,4%, соответственно (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31-0,90, $P=0,019$) [313]. Частота клинически контролируемой реваскуляризации целевого поражения или тромбоз стента были ниже при стратегии под контролем ВСУЗИ (1,2 vs 2,6%, относительный риск (RR) 0,46, 95% ДИ 0,21-1,03, $P=0,05$). Однако только 12% включенных пациентов имели ИМпST или ОКСбпST, что являлось ограничением исследования [313].

ЧКВ под контролем ОКТ является безопасным методом и обеспечивает настолько же минимальную площадь стента, как и при ЧКВ под контролем ВСУЗИ [314]. Кроме того, данные исследований доказывают, что ЧКВ под контролем ОКТ приводит к более высокому ФРК после ЧКВ по сравнению с ЧКВ под ангио-контролем среди пациентов с ОКСбпST [315]. Мощные исследования с достоверными конечными точками, однако, отсутствуют. Также у пациентов с ИМ без обструкции коронарных артерий (см. Раздел 7), ОКТ — это диагностический инструмент для оценки СДКА, эрозий и разрывов бляшек [312].

6.2. Консервативная терапия

Доказательство пользы от коронарной реваскуляризации для пациентов с ОКСбпST привело к значительному сокращению частоты использования только медикаментозной терапии с 60% два десятилетия назад до 10-30% в современную эпоху ЧКВ [170, 225, 316-319]. Консервативное ведение подразумевает не только лечение пациентов, которым не выполняется

КАГ, но также пациентов с тяжелой ИБС, не поддающейся реваскуляризации, или без обструктивной ИБС (см. Раздел 7).

6.2.1. Пациенты, не являющиеся кандидатами на КАГ

Эта группа представляет собой небольшую подгруппу пациентов, у которых данных, указывающих на гипотетическое преимущество инвазивной стратегии, мало. Особенности региона проживания, пожилой возраст, женский пол, хроническая болезнь почек (ХБП), СД, СН/реваскуляризация в анамнезе, рак в анамнезе и хрупкость — это основные заявленные причины, при наличии которых может быть отказано в проведении диагностической КАГ [170, 225, 316, 318, 319]. Эти особенности в значительной степени совпадают с предикторами кровотечений и ишемических нежелательных явлений [320] и обуславливают неблагоприятный прогноз для данной популяции, с госпитальной летальностью 6-9%, летальностью 20% и 50% через 6 мес. и 3 года, соответственно [321]. Стратегию консервативной терапии следует выбирать после тщательной оценки риска, учитывая, что КАГ с использованием радиального доступа — процедура с низким уровнем риска, нарушение функции ЛЖ увеличивает риск смерти, а нестандартная анатомия коронарных артерий и наличие СД могут быть определяющими данными при стратификации группы риска и при выборе фармакологической терапии (рис. 5-7). Пожилой возраст или только женский пол, при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний или дряхлости, не следует рассматривать как достаточно вескую причину для отказа выполнения КАГ. Также, как и логистические причины не должны стать причиной для отказа в КАГ [322, 323].

6.2.2. ИБС, не подлежащая реваскуляризации

Пациенты с тяжелой ИБС, которая не подлежит ни одному из видов реваскуляризации, имеют очень высокий риск рецидива ишемического события [324]. Часто такими пациентами являются женщины, пожилого возраста и/или страдающие от тяжелой ХБП, с многососудистым поражением, с ИМ в анамнезе или перенесенной ранее реваскуляризацией. Решение не проводить ЧКВ является независимым предиктором повышенного риска смертности от ССЗ как в стационаре, так и в отдаленном периоде [188, 318]. Соответственно, решению не проводить реваскуляризацию следует подвергать только отдельных пациентов, в случае которых можно сказать, что риск перевешивает пользу по клиническим или анатомическим причинам. Этим пациентам стоит назначать агрессивную антитромбоцитарную терапию в качестве вторичной профилактики (рис. 5-8), а также антиангинальные препараты, принимая во внимание их сопутствующие заболевания [325, 326].

6.3. Технические аспекты ЧКВ

6.3.1. Технические аспекты и проблемы

Основные технические аспекты ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ не отличаются от инвазивной стратегий реваскуляризации при других проявлениях ИБС. У пациентов с ОКСбпСТ, которым может быть выполнено ЧКВ в одном или нескольких сосудах, имплантация СЛП нового поколения является стандартным выбором лечения [159, 327, 328], в то время как рутинная тромбэктомия в этой ситуации не доказала свою эффективность [329, 330]. Схемы и продолжительность антитромботической терапии показаны в Разделе 5.

6.3.2. Сосудистый доступ

Своевременное выполнение ЧКВ и применение сильнодействующих антитромботических препаратов снижают риск ишемии у пациентов с ОКСбпСТ. Однако эта стратегия также неизменно связана с повышенным риском кровотечения, который влияет на прогноз не меньше, чем риск ишемических осложнений и ассоциирован с снижением выживаемости [331-333]. Среди пациентов, перенесших ЧКВ, количество кровотечений, связанных с доступом, составляет 30-70% от общего числа кровотечений [334]. Имеются данные, доказывающие, что применения радиального доступа имеет значительные клинические преимущества в отношении уменьшения количества кровотечений, связанных с доступом. Два больших рандомизированных исследования Radial Vs femoral access for coronary intervention (RIVAL) (7021 пациент с ОКС) и MATRIX (8404 пациентов с ОКС) [335, 336] продемонстрировали значительно меньшую частоту кровотечений, связанных с местом доступа, частоту хирургического восстановления места доступа и частоту переливаний крови при применении радиального доступа, по сравнению с применением бедренного доступа. Метаанализ, где было проведено сравнение лучевого и бедренного доступа у пациентов с различными формами ИБС, и учитывалось 30-дневное наблюдение исследования MATRIX, показал значительно меньшее количество больших кровотечений; смертей от ИМ или инсульта; и смертей от всех причин при применении радиального доступа, чем при использовании феморального [337]. Хотя этот эффект был ослаблен через 1 год наблюдения, всё же частота клинически нежелательных событий оставалась ниже у пациентов, у которых был использован лучевой доступ [336]. Поэтому радиальный доступ рекомендуется как предпочтительный доступ для пациентов с ОКСбпСТ, подлежащих инвазивной стратегии с ЧКВ или без него. Однако в зависимости от гемодинамики во время ЧКВ и от технических аспектов, бедренный доступ может быть выбран вместо радиального доступа.

6.3.3. Стратегии реваскуляризации

Основываясь на наблюдательных исследованиях пациентов с ОКСбпСТ, польза раннего вмешательства, в сравнении с консервативным лечением, состоит в возможности полной реваскуляризации, независимо от локализации причины ОКС [268, 277, 338-340]. Недавно Британское общество интервенционных кардиологов привело данные, которые показывают значительно более низкие показатели смертности при одноэтапной полной реваскуляризации в сравнении со стентированием только пораженной артерии (22,5 vs 25,9%, $P=0,0005$) при среднем сроке наблюдения 4,1 года (интерквартильный размах 2,2-5,8) среди 21857 пациентов с ОКСбпСТ с многососудистой ИБС, которые перенесли ЧКВ. Такой показатель сохранялся в отдаленном периоде, несмотря на первоначальное увеличение количества госпитальных летальность при одноэтапной полной реваскуляризации (2,3 vs 1,5%, $P=0,002$) [341]. Вопрос о снижении первоначально высокого риска смерти при одноэтапной полной реваскуляризации путем её замены на поэтапную полную реваскуляризацию требует дальнейшего изучения.

В отличие от исследований пациентов с ИМпСТ [342-344] существует только одно рандомизированное исследование, изучающее роль одноэтапного и поэтапного многососудистого ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention (SMILE) [345]. Полная одноэтапная коронарная реваскуляризация приводит к уменьшению серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нежелательных событий (сердечная смерть, смерть в результате повторного ИМ, повторная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, повторная коронарная реваскуляризация, инсульт в течение 1 года) по сравнению с многоэтапной коронарной реваскуляризацией (ОР 0,55, 95% ДИ 0,36-0,83, $P=0,004$) [345]. Это преимущество было в значительной степени определено значительным сокращением повторной реваскуляризации после одноэтапного многососудистого ЧКВ (ОР 0,52, 95% ДИ 0,31-0,88, $P=0,01$) [345]. Однако, поскольку стремление к полноте реваскуляризации у некоторых пациентов со сложной анатомией коронарных артерий может увеличить риск ЧКВ или потребовать КШ, при отсутствии надежных клинических данных разумно адаптировать необходимость и время полной реваскуляризации к функциональным показателям всех стенозов, возрасту, общему состоянию пациента и сопутствующим заболеваниям, а также функции ЛЖ. Кроме того, выбор метода реваскуляризации может зависеть от предпочтений пациента. Для пациентов с ОКСбпСТ, поступивших с кардиогенным шоком, рандомизированные данные не подтверждают рутинное немедленное многососудистое ЧКВ (подробнее см. Раздел 8.1) [346].

6.4. Коронарное шунтирование

Приблизительно 5-10% пациентов с ОКСбпСТ требуется КШ [347], и такие пациенты представляют собой сложную подгруппу, учитывая их характеристики высокого риска по сравнению с пациентами, которым требуется плановое КШ. Пока нет РКИ, исследующих оптимальное время для выполнения КШ пациентам с ОКСбпСТ, поэтому его следует определять индивидуально [348]. Риск ишемических событий, возможно, связанных с субоптимальной антитромбоцитарной терапией во время ожидания операции, составляет <0,1%. В периоперационном периоде кровотечения, связанные с антитромбоцитарной терапией составляют >10% [349]. У пациентов с продолжающейся ишемией или нестабильной гемодинамикой и с показаниями к КШ, следует выполнять экстренную операцию, а не откладывать её из-за действия антитромбоцитарной терапии.

При необходимости выполнения КШ следует приложить все усилия, чтобы свести к минимуму манипуляции с аортой; если аорта кальцинирована или пациент относится к группе высокого риска, предпочтительнее работать off-pump; рекомендуется добиваться полной реваскуляризации, а также использовать измерение потока по шунту.

6.5. ЧКВ в сравнении с КШ

Рандомизированных исследований, сравнивающих ЧКВ и КШ у пациентов с ОКСбпСТ, пока нет. В исследованиях Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (BEST), Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT) и SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX), в которых сравнивали ЧКВ с КШ, из 3280 пациентов с многососудистой ИБС или поражением левой КА, лишь 77 пациентов (2,2%) имели ИМбпСТ и 1169 пациентов (35,7%) поступили с нестабильной стенокардией [350]. Среди пациентов с ОКСбпСТ риск смерти, ИМ или инсульта при пятилетнем наблюдении был значительно ниже при КШ, чем при ЧКВ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,56-0,98, P=0,036). Эту разницу обуславливает низкая частота ИМ после КШ (3,8 vs 7,5%, ОР 0,50, 95% ДИ 0,31-0,82, P=0,006) [350]. В популяционном анализе польза КШ в сравнении с ЧКВ была подтверждена для пациентов с ОКС с СД. При наблюдении в течение 3-х лет частота смерти от всех причин, нефатальных ИМ, нефатальных инсультов была ниже после КШ по сравнению с ЧКВ (20,8 vs 33,4%, P<0,01) [351]. Доказательная база, показывающая преимущества одного метода реваскуляризации перед другим, особенно у пациентов с ИМбпСТ, ограничивается вышеупомянутыми РКИ.

Таким образом, полагаясь на данные, имеющиеся в настоящее время, можно косвенно предположить, что критерии, применяемые для пациентов со стабильной ИБС, для выбора метода реваскуляризации (Рекомендации ESC/EACTS 2018 по реваскуляризации миокарда) [205] следует также применять для стабилизированных пациентов с ОКСбпСТ, особенно для пациентов с диабетом [350-354].

В особо сложных случаях рекомендовано обсуждение пациента с Heart Team, а также использование шкалы оценки SYNTAX, т.к. с помощью неё можно прогнозировать риск смерти, ИМ и реваскуляризацию при многососудистом поражении у пациентов с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ [355]. Кроме того, шкала STS рекомендуется для оценки госпитальной или 30-дневной смертности и госпитальной заболеваемости после КШ среди пациентов высокого риска [356]. Клинико-анатомические характеристики, при которых будет предпочтительнее выполнение КШ — это СД, сниженная фракция выброса (ФВ) ЛЖ (<40%), наличие противопоказаний к ДАТТ, рецидивирующий диффузный рестеноз в стенке, анатомические и технические аспекты, которые могут привести к неполной реваскуляризации при ЧКВ, а также необходимость сочетанной кардиохирургической операции. Клиническими и анатомическими характеристиками, при которых лучше выполнить ЧКВ, являются: наличие тяжелой сопутствующей патологии (не отражается в баллах), пожилой возраст/хрупкость или ограниченная подвижность, неблагоприятные условия жизни, влияющие на процесс реабилитации, анатомические и технические аспекты, которые могут привести к неполной реваскуляризации при КШ, такие как низкое качество или отсутствие материала для шунтирования, тяжелая деформация грудной клетки или сколиоз, последствия радиологической нагрузки/лучевой терапии грудной клетки, фарфоровая аорта.

6.6. Особые ситуации

6.6.1. Ведение пациентов с продолжающейся ишемией миокарда

Для этих пациентов характерен огромный риск развития ИМпСТ, возникновение угрожающих жизни аритмий, острой СН и кардиогенного шока. Таким пациентам следует выполнять КАГ в течение 2 ч после госпитализации с целью последующей реваскуляризации. На основе опубликованных данных можно сделать вывод, что такой подход снижает внутрибольничную летальность и смертность при раннем и отсроченном наблюдении [281, 357], а также снижает риск возникновения нового ИМ в периоперационный период и продолжительность пребывания в стационаре [278].

6.6.2. Ведение пациентов после остановки сердца

Тактика ведения пациентов с ОКСбпСТ после реанимационных мероприятий по поводу остановки сердца

должна быть индивидуализирована в соответствии с гемодинамическим и неврологическим статусом пациента.

При внегоспитальной остановке сердца и ОКСбпST без кардиогенного шока, неселективная неотложная инвазивная стратегия не имеет преимуществ перед отсроченной инвазивной стратегией, что недавно было показано в рандомизированном исследовании Coronary Angiography after Cardiac Arrest (COACT) [278]. В исследование было включено 552 пациента, успешно реанимированных после внегоспитальной остановки сердца и без признаков ИМпST. Разницы в выживаемости в течение 90 дней между этими двумя стратегиями не наблюдалось: 64,5% при неотложной ангиографии vs 67,2% при отсроченной инвазивной стратегии (ОШ 0,89, 95% ДИ 0,62-1,27, P=0,51) [358]. Таким образом, представляется разумным отложенное выполнение КАГ у пациентов с ОКСбпST [358]. Тем не менее, несколько продолжающихся исследований позволят определить возможные преимущества раннего инвазивного подхода [359].

Пациентам, которые выжили после реанимационных мероприятий, но пребывают в состоянии комы, необходимо неотложное выполнение ЭхоКГ для дифференциации диагноза. Если есть подозрение наличия расслоения аорты или ТЭЛА, рекомендуется выполнение КТ [360, 361].

6.7. Рекомендации по реваскуляризации

Рекомендации по реваскуляризации

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Время начала инвазивной стратегии		
Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев очень высокого риска: <ul style="list-style-type: none"> гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; рецидивирующая или продолжающаяся боль в грудной клетке, устойчивая к медикаментозному лечению; жизнеугрожающие аритмии или остановка сердца; механические осложнения ИМ; острая СН, явно возникшая в связи с ОКСбпST; стойкая депрессия сегмента ST >1 мм в ≥6 отведениях в совокупности с подъемом ST в aVR и/или V1. 	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев высокого риска: <ul style="list-style-type: none"> диагноз ИМбпST, поставленный на основе диагностического алгоритма, рекомендованного в Разделе 3; динамические или предположительно новые изменения сегмента ST/T, в совокупности указывающие на продолжающуюся ишемию; преходящая элевация сегмента ST [273, 362]; сумма баллов по шкале GRACE >140 [271, 272, 277]. 	I	A

Селективная инвазивная стратегия после прохождения соответствующего теста на ишемию или обнаружения обструктивной ИБС по ККТА рекомендуется пациентам, определяемых в группу низкого риска [267, 268, 363].	I	A
Отсроченную инвазивную стратегию следует рассматривать для гемодинамически стабильных пациентов с ОКСбпST, успешно реанимированных после внегоспитальной остановки сердца [358, 364].	Ila	B
Технические аспекты		
Радиальный доступ рекомендуется в качестве стандартного подхода, если этому нет препятствий [336-337].	I	A
При ЧКВ рекомендуется установка СЛП, нежели голометаллических, не зависимо от следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> Клиническая картина. Тип поражения. Планируемое внесердечное хирургическое вмешательство. Ожидаемая продолжительность ДАТТ. Сопутствующая антикоагулянтная терапия [354, 365, 366]. 	I	A
При выборе метода реваскуляризации (ЧКВ только артерии-причины ОКС/многососудистое ЧКВ/КШ) стоит учитывать клинический статус пациента, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть поражения (т.е. локализация и другие ангиографические характеристики поражения (шкала оценки SYNTAX)), соответственно с принципами выбора методики при стабильной ИБС [350]. Однако для принятия решения о выполнении ЧКВ только артерии-причины острого события не требуется консультация Heart Team.	I	B
Следует рассмотреть возможность полной реваскуляризации для пациентов с ОКСбпST с наличием многососудистого поражения при отсутствии кардиогенного шока.	Ila	C
Следует рассмотреть возможность интракоронарной визуализации при подозрении на СДКА.	Ila	C
Следует рассматривать возможность выполнения полной реваскуляризации при ЧКВ пациентам с ОКСбпST с многососудистым поражением [345].	Ilb	B
Реваскуляризацию поражения, не являющегося причиной ОКС, с контролем измерения ФРК во время ЧКВ стоит рассматривать у пациентов с ОКСбпST [302].	Ilb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ККТА — коронарная компьютерная томография-ангиография, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СДКА — спонтанная диссекция коронарной артерии, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СН — сердечная недостаточность, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GRACE — Всемирный регистр острых коронарных событий.

7. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий и альтернативные диагнозы

Хотя первое сообщение о проявлении остро-го ИМ без значимой ИБС появилось ~80 лет назад

Диагностические критерии ИМ с необструктивными коронарными артериями

Диагноз MINOCA может быть установлен у пациентов с ОИМ, имеющих следующие критерии:	
1. ОИМ на основе критериев “Четвертого универсального определения инфаркта миокарда”:	<ul style="list-style-type: none"> • Обнаружение повышения или понижения сердечного тропонина по крайней мере на одно значение выше 99-го перцентиля верхнего референтного предела • Клинические доказательства, подтверждающие наличие инфаркта, включающие по крайней мере один из следующих: <ol style="list-style-type: none"> a. Симптомы ишемии миокарда b. Новые ишемические электрокардиографические изменения c. Развитие патологического зубца Q d. Доказательства вновь возникшей потери жизнеспособности миокарда или вновь возникшей аномалии движения регионарной стенки по типу, соответствующему ишемической причине, при визуализации e. Выявление тромбоза коронарной артерии при ангиографии или при вскрытии
2. Необструктивные коронарные артерии на ангиографии:	<ul style="list-style-type: none"> • Определяется как отсутствие обструктивной патологии на ангиографии (т.е. отсутствие стеноза коронарной артерии $\geq 50\%$) в любом крупном эпикардальном сосуде^a <p>Сюда входят пациенты с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нормальными коронарными артериями (без стенозов по ангиографии) • Легкими нарушениями просвета (стеноз $< 30\%$) • Умеренными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий (стенозы $> 30\%$, но $< 50\%$)
3. Нельзя предположить альтернативный диагноз:	<ul style="list-style-type: none"> • Альтернативные диагнозы включают, помимо всего прочего, неишемические причины, такие как сепсис, тромбоз легочной артерии и миокардит.

Примечание: ^a — обратите внимание, что может потребоваться дополнительный анализ ангиографии, чтобы убедиться в отсутствии обструктивного поражения.

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, MINOCA — инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

[367], а подробные описания последствий лишь 13 лет назад [368], термин MINOCA (ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий) для подобных пациентов стали применять только недавно [369]. Таким образом, MINOCA изначально рассматривали как предварительный диагноз на время проведения ангиографии и до появления других обоснований повышения уровня тропонинов. Этот термин подразумевает группу разнообразных причин проявления ИМ, которая может включать как патологию коронарных артерий, так и патологию, не связанную с ними, и это могут быть как заболевания сердца, так и экстракардиальные [370]. Пациенты с ОКСбпST с диагнозом MINOCA — это, чаще всего, люди молодого возраста, женского пола, вероятность, что они страдают СД, гипертонической болезнью или дислипидемией намного меньше, чем у пациентов с обструктивной ИБС [371, 372], что свидетельствует о преобладающей роли этиологии неатеросклеротического характера и таких факторов риска, как психосоциальные аспекты, инсулинорезистентность и воспаление [373]. Однако исследования, оценивающие прогноз пациентов с MINOCA, сильно неоднородны в отношении критериев включения, измерения результатов, продолжительности наблюдения; некоторые сообщают о большом количестве тяжелых конечных точек, таких как смерть или повторный ИМ [374, 375], но немногие сравнивали подобные конечные точки в популяциях с MINOCA и с классической ИБС [376]. Несмотря на более благоприятный прогноз у группы пациентов с MINOCA, чем с обструктивной ИБС [371, 372, 376-379], общая вы-

живаемость пациентов с MINOCA ниже, чем у здоровых пациентов того же пола и возраста [371, 372, 376-379]. Важно отметить, что такой избыток нежелательных явлений отмечался как при ранних сроках наблюдения, так и в отдаленном периоде [371, 372, 376-379].

Термин MINOCA широко использовался в прошлом и часто был неправильно интерпретирован, ограничивая все тонкости описания болезни, ведения и лечения пациентов. Несмотря на современную позицию ESC и АНА, существует большая вариативность в методах обследования и лечения пациентов с подозрением на MINOCA [380, 381]. Объем диагностических и терапевтических стратегий часто зависит от не стандартизированных в учреждении/в регионе правил ведения пациентов, поэтому остается таким вариативным.

ESC предлагает следующие критерии для установления диагноза MINOCA [380]:

1) Критерии острого ИМ, определенные в “Третьем универсальном определении ИМ” [369].

2) Необструктивные коронарные артерии в соответствии с ангиографическими рекомендациями, без поражений $\geq 50\%$ в основных эпикардальных сосудах.

3) Нет другой клинически явной конкретной причины, которая могла бы служить альтернативным поводом острого состояния.

На основании позиции ESC, миокардит и синдром такоубо из других неишемических состояний были отнесены к определению MINOCA [380].

Однако основополагающим для определения MINOCA является диагноз ИМ с повышенными сер-

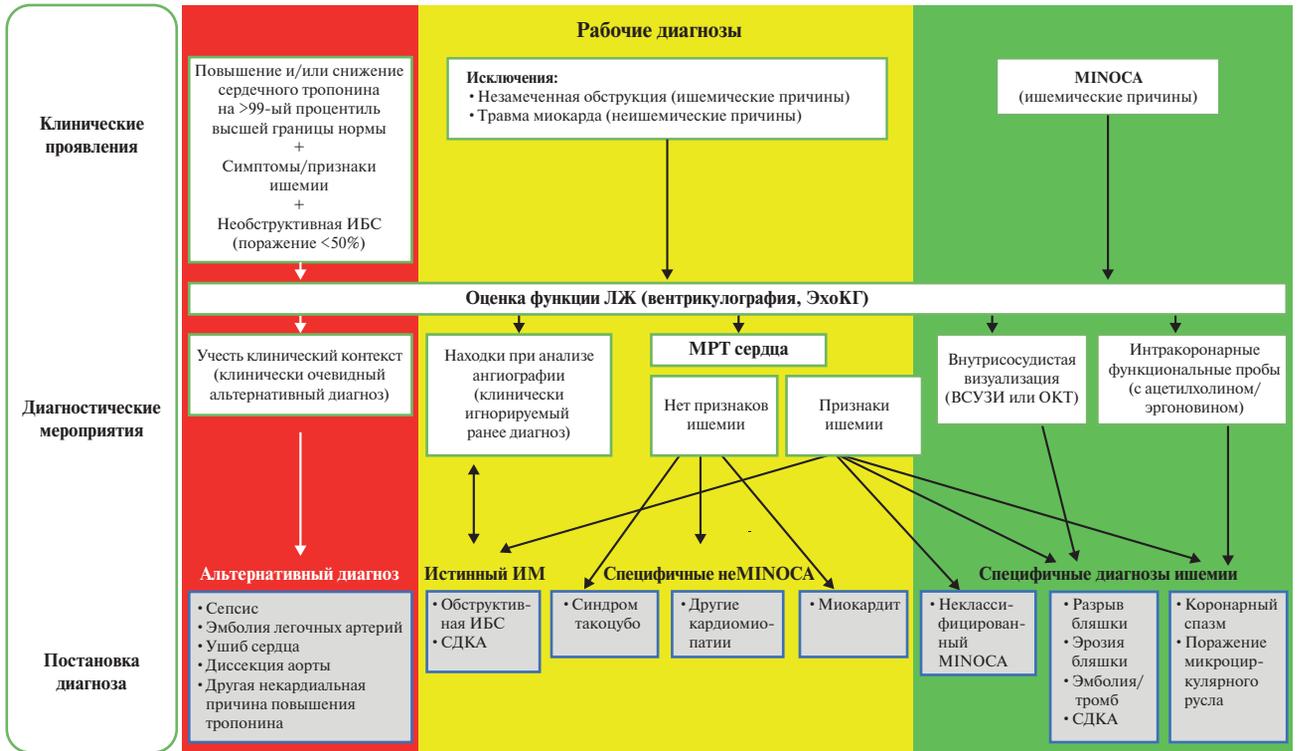


Рис. 12. Алгоритм диагностики ИМ с необструктивными коронарными артериями с использованием схемы светофора.

Примечание: красный означает немедленную постановку альтернативного диагноза без необходимости дополнительных исследований. Желтый цвет указывает на начальный рабочий диагноз, который может привести к окончательному диагнозу MINOCA или к альтернативному варианту диагноза. Зеленый цвет указывает на окончательный диагноз MINOCA.

Сокращения: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКТ — оптическая когерентная томография, СДКА — спонтанная диссекция коронарной артерии, ЭхоКГ — эхокардиограмма, MINOCA — инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями.

дечными биомаркерами, обычно сTn >99-го перцентиля верхней границы референтного уровня с повышением или понижением уровня при серии анализов. Хотя повышенный уровень тропонина является показателем повреждения миоцитов с высвобождением этого внутриклеточного белка в системный кровоток, изменение показателя является неспецифичным и может говорить о проявлении как ишемических, так и неишемических механизмов.

Таким образом, самое последнее научное собрание АНА утверждает официальное и обновленное определение MINOCA, включающее Четвертое универсальное определение ИМ [381]. В таблице 14 представлены текущие критерии для определения MINOCA, которое по консенсусу теперь исключает миокардит и синдром такоцубо из понятия окончательного диагноза MINOCA [381]. Интересно, что у некоторых пациентов синдром такоцубо может быть вызван ОКСбпST или ИМпST [382]. Пока еще нет РКИ, доказывающих преимущества конкретного вида лечения синдрома такоцубо, следовательно, все рекомендации до сих пор основаны на мнении экспертов [383].

Он также предоставляет клинически полезную основу и алгоритмы, относящиеся к диагностиче-

ской оценке и ведению этих пациентов, что в основном включает клинический алгоритм “светофор” (рис. 12).

Когда уже данный рабочий диагноз установлен, последующие исследования следует начать с оценки движения стенок ЛЖ. В данном случае лучшим методом является вентрикулография, которая должна быть выполнена после оценки функции почек и выполнения ЭхоКГ. Регионарные нарушения сократимости ЛЖ могут указывать на наличие эпикардальной причины MINOCA или на наличие других патологий, исключающих MINOCA. МРТ сердца — один из ключевых диагностических методов дифференциальной диагностики синдрома такоцубо [384], миокардита [385, 386] или истинного ИМ [387]. МРТ сердца позволяет идентифицировать основную причину MINOCA у 87% пациентов [388]. Позднее накопление гадолиния в субэндокарде может указывать на наличие ишемии, в то время как его локализация в субэпикардиальном пространстве может быть обусловлена кардиомиопатией или миокардитом. Отсутствие накопления гадолиния в соответствующих областях, усиление отека и связанные с ним аномалии движения стенок — признак синдрома такоцубо [387, 388]. В метаанализе пяти исследований

с участием 556 пациентов с первоначальным диагнозом MINOCA с помощью МРТ было выявлено, что в 33% случаев причиной ИМ оказался миокардит [389].

Возможно выполнение интракоронарных тестов с ацетилхолином или эргоновином при подозрении на коронарный или микрососудистый спазм [390, 391]. Также может быть полезна интракоронарная визуализация с помощью ВСУЗИ [392] или ОКТ [393, 394] для обнаружения нераспознанных при КАГ причин, особенно если есть подозрения на наличие тромбоза, разрыва или эрозии бляшки, или СДКА.

ТЭЛА также должна рассматриваться в качестве альтернативной возможной причины повреждения миокарда. Этот диагноз может быть исключен с помощью выполнения анализа на D-димер, BNP и/или КТ легких с контрастированием [361], если в этом есть необходимость. Кроме того, при дисбалансе между поставкой кислорода в миокард и его потребностью или при повышении сТн следует рассматривать в качестве потенциальных причин повреждения миокарда гипертонический криз, тахикардию, сепсис, тяжелую анемию и ушиб сердца.

Пациенты с первоначальным диагнозом MINOCA и выявленной причиной во время диагностического обследования должны наблюдаться и применять лечение в соответствии с рекомендациями по конкретному заболеванию. Например, пациентов с MINOCA с окончательным диагнозом ОКСбпСТ или MINOCA неизвестной причины следует вести и наблюдать далее так же, как пациентов с ОКС с обструктивной ИБС.

Однако, несмотря на возможности проведения различных исследований в современных стационарах, причина MINOCA остается неустановленной у 8-25% пациентов [5, 380, 395]. Это состояние идентифицируется как “инфаркт миокарда неизвестной/неясной причины” и представляет собой особую терапевтическую дилемму. Лечение должно быть направлено на наиболее вероятные причины MINOCA, которые исключают такие данные, как провокационные тесты, МРТ сердца, наличие вазоспастической стенокардии, разрыв атеросклеротической бляшки в коронарных артериях и тромбоз эмболии. Преимущество применения ДАТТ (АСК + ингибитор рецептора P2Y₁₂) стоит рассматривать на основании патофизиологических соображений. Однако доказательств пользы данной терапии у подобных пациентов мало. Фармакологическая терапия с применением АСК, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторов кальциевых каналов (если нет подозрения на наличие сосудистого спазма) должна быть рассмотрена в качестве рутинного лечения [396]. Эти препараты показали значимую эффективность в отношении смерти от всех причин при долгосрочном наблюдении (контроль национального регистра через 12 мес.) (статины, ББ), в отношении смерти от ССЗ (статины), острый ИМ (ББ), инсульта (статины) и больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (статины, иАПФ/БРА) [397]. Однако в этом регистре не были учтены текущие критерии MINOCA [397], следовательно, эти выводы следует интерпретировать с осторожностью.

Рекомендации по лечению ИМ с неструктурными коронарными артериями

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется следовать диагностическому алгоритму, чтобы дифференцировать истинный MINOCA от альтернативных диагнозов у всех пациентов с начальным рабочим диагнозом MINOCA.	I	C
Всем пациентам с MINOCA без определенной основной причины рекомендуется выполнять МРТ сердца [370].	I	B
Рекомендуется вести пациентов с первоначальным диагнозом MINOCA и окончательно установленной основной причиной в соответствии с рекомендациями по конкретным заболеваниям.	I	C
Пациентов с окончательным диагнозом MINOCA неизвестной причины можно вести в соответствии с рекомендациями по вторичной профилактике атеросклеротической болезни сердца.	IIb	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращение: МРТ — магнитно-резонансная томография, MINOCA — инфаркт миокарда с неструктурными коронарными артериями.

8. Особые подгруппы пациентов

8.1. Сердечная недостаточность и кардиогенный шок

Острая СН (ОСН) является частым осложнением ОКСбпСТ, связанным с повышенным риском госпитальной смертности в 2-4 раза по сравнению с ОКСбпСТ без ОСН [398-401].

Диагностика ОКСбпСТ на фоне ОСН может быть затруднена, потому что пациенты с ОСН могут жаловаться на дискомфорт в груди, что будет связа-

но с повреждением миокарда, а повышение уровня тропонина может произойти при отсутствии обструктивной ИБС [3]. Интерпретация ЭКГ может быть практически невозможной (при наличии блокады ножек пучка Гиса или ритма кардиостимулятора) [402]. Таким образом, для постановки диагноза ОКСбпСТ может потребоваться КАГ.

При лечении ОСН стоит руководствоваться текущими рекомендациями [403, 404]. Необходимо выполнение экстренной ЭхоКГ для получения данных

о ФВ ЛЖ, патологии колебания стенок, функции ПЖ, наличии клапанных пороков сердца и нагрузке объемом [96, 205, 405]. Выбор стратегии реваскуляризации должен быть основан на данных об анатомии коронарных артерий, функции ЛЖ, сопутствующих заболеваниях, функциональной значимости стенозов и предполагаемых хирургических рисков, в соответствии с консенсусом локальной Heart Team и на основе текущих рекомендации [205].

Кардиогенный шок может развиваться у 4% пациентов с ОКСбпСТ [406, 407]. Связанная с ишемией СН, острая тяжелая митральная регургитация и механические осложнения являются основными провоцирующими причинами. Такие пациенты должны быть как можно скорее переведены в центр, где есть возможность проведения КАГ. При нахождении пациента в таком центре показано экстренное проведение КАГ с выполнением ЧКВ при необходимости, т.к. почти 80% таких пациентов имеют многососудистое поражение коронарных артерий при ИБС. На основе данных исследования Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock (CULPRIT-SHOCK) [408], неотложная стратегия ЧКВ должна включать только устранение причины ОКС, остальные поражения, с которыми ОКС не связан, на данном этапе лучше не трогать. В CULPRIT-SHOCK ЧКВ только пораженной артерии привело к значительному снижению смертности от всех причин или снижению частоты заместительной почечной терапии при последующем наблюдении через 30 дней, тем самым было доказано преимущество поэтапной реваскуляризации в случае возникновения кардиогенного шока (RR 0,83, 95% ДИ 0,71-0,96) [408]. Риск смерти от всех причин только при ЧКВ пораженной артерии был значительно ниже по сравнению с неотложной многососудистой стратегией реваскуляризации через 30 дней наблюдения (RR 0,84, 95% ДИ 0,72-0,98, P=0,03). Результаты для комpositной конечной точки поддерживались на одном уровне до 1 года наблюдения, тогда как раз-

ница в смертности в основном ограничивалась наблюдениями в первые 30 дней [346, 408].

Пациентам с анатомией коронарных артерий, не подходящей для ЧКВ, показано неотложное выполнение операции КШ.

Чрескожные механические устройства поддержки кровообращения и/или веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация могут быть рассмотрены для отдельных пациентов, в зависимости от их возраста, сопутствующих заболеваний, неврологического статуса и степени тяжести кардиогенного шока. Сейчас еще продолжают несколько РКИ, изучающих эту тему (Дополнительная таблица 6). В настоящее время нет данных, демонстрирующих повышение уровня выживаемости при применении вышеуказанных устройств по сравнению с применением внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) [409, 410]. Кроме того, в большом ретроспективном исследовании у 48306 гемодинамически нестабильных пациентов, перенесших ЧКВ (44% с ИМбпСТ), наблюдались более высокая смертность и частота кровотечений при поддержке Impella Device по сравнению с ВАБК [411]. Аналогичные результаты были и в другом испытании, в которое были включены пациенты только с кардиогенным шоком: использование Impella Device также было связано с большим количеством осложнений и более высокой смертностью [412].

Как показало исследование Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK) II, применение ВАБК не снижает 30-дневную, одногодичную или шестилетнюю летальность [413-415]. Следовательно, не рекомендуется рутинное использование ВАБК, в то же время следует рассматривать возможность её использования при механических осложнениях ОКС.

При ОКСбпСТ и стабилизированной СН клинически доказанные схемы фармакотерапии, включающие ББ, иАПФ или БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов следует рассматривать и применять в соответствии с национальными рекомендациями [404].

Рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпСТ с СН или кардиогенным шоком

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ОКС, осложненным кардиогенным шоком, рекомендуется экстренное выполнения коронарографии [205, 416, 417].	I	B
Пациентам с ОКС с кардиогенным шоком рекомендуется экстренное выполнение ЧКВ пораженной артерии, независимо от времени начала появления симптомов, если это позволяет анатомия коронарных артерий [205, 417].	I	B
Если пациентам с кардиогенным шоком ЧКВ не может быть выполнено из-за особенностей анатомии коронарной артерии, рекомендуется выполнение КШ [205, 417].	I	B
Рекомендуется выполнение экстренной эхокардиографии для немедленной оценки функции ЛЖ и клапанного аппарата и исключения механических осложнений.	I	C
В случае нестабильной гемодинамики, рекомендуется неотложная хирургическое или эндоваскулярное вмешательство для ликвидации механических осложнений, строго по решению Heart Team.	I	C
Следует рассмотреть возможность использования ВАБК в случае механических осложнений, связанных с ОКСбпСТ.	IIa	C
В зависимости от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, неврологического статуса, перспектив долгосрочной выживаемости и прогнозируемого качества жизни, можно рассматривать возможность применения механической поддержки кровообращения у отдельных пациентов с ОКС и кардиогенным шоком.	IIb	C

Рутинное применение ВАБК у пациентов с ОКС, кардиогенным шоком без механических осложнений не рекомендуется [413-415].	III	B
Рутинная неотложная реваскуляризация поражений, не являющихся причиной ОКС, для пациентов с ОКСбпST с многососудистым поражением и кардиогенным шоком, не рекомендуется [346, 408].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ЛЖ — левый желудочек, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

8.2. Сахарный диабет

У пациентов с СД чаще встречаются нетипичные симптомы и жалобы, чем у пациентов без диабета. Такие пациенты чаще имеют многососудистое поражение при ИБС [418], реже поддаются лечению, соответствующему рекомендациям, и имеют худшие клинические результаты [419]. Тем не менее, выбор антитромботической терапии и инвазивной стратегии должен быть таким же, как и для пациентов без СД. Более сильнодействующие ингибиторы агрегации тромбоцитов имеют более высокое снижение абсолютного риска у пациентов с СД, в сравнении с клопидогрелом [420, 421].

Всем пациентам с ОКСбпST при поступлении в больницу проводят оценку гликемического статуса, не зависимо от наличия в анамнезе СД. Учитывая тот факт, что во время острой фазы ИМбпST может

наблюдаться гипергликемия, существует вероятность постановки ложноположительного диагноза СД. Поэтому данный диагноз должен быть подтвержден в ходе госпитализации. У критически больных пациентов при использовании интенсивной инсулинотерапии существует риск возникновения неблагоприятных событий, связанных с гипогликемией [422]. Целесообразно поддержание уровня глюкозы в крови <11,0 ммоль/л (или <200 мг/дл) у пациентов с ОКСбпST, в то же время стоит избегать гипогликемии. Если нет клинических показаний к интенсивной инсулинотерапии, рутинное её использование не рекомендуется. Для вторичной профилактики дислипидемии рекомендованы липидснижающие препараты [423]. Должен быть рассмотрен мультифакториальный подход к лечению пациентов с СД и ССЗ.

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендовано проверять всех пациентов с ОКСбпST на наличие СД и часто мониторировать уровень глюкозы крови пациентам с установленным СД и гипергликемией при поступлении.	I	C
Рекомендуется избегать гипогликемию [424-427].	I	B
Сахароснижающая терапия должна быть рассмотрена пациентам с ОКС при уровне глюкозы >10 ммоль/л (>180 мг/дл), с целью адаптации к сопутствующим заболеваниям, следует избегать эпизодов гипогликемии [422, 428-430].	IIa	B
Должен быть рассмотрен мультифакториальный подход к лечению пациентов с СД и ССЗ для определения целей терапии [431-436].	IIa	B
Менее строгий контроль глюкозы следует рассматривать как в острой фазе, так и при последующих наблюдениях у пациентов с более выраженными ССЗ, более старшего возраста, более длительным сроком СД и с большим числом сопутствующих заболеваний.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острые коронарные синдромы, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

8.3. Хроническая почечная недостаточность

Для всех пациентов с ОКСбпST рекомендовано выполнение оценки функции почек с помощью измерения уровня СКФ для выявления пациентов с риском контраст-индуцированной нефропатии и для определения их предположительного прогноза. Пациенты с ХБП имеют худший прогноз при ОКСбпST, чем люди с нормальной функцией почек. Таким пациентам меньше доступны такие доказанные методы лечения, как антитромботические препараты и ранняя инвазивная стратегия [437, 438].

Диагностика ОКСбпST у пациентов с ХБП может быть затруднена, т.к. зачастую у них уже имеются небольшое повышение сТн и отклонения ЭКГ (например, связанные с электролитными нарушениями или гипертонической болезнью сердца). Следовательно,

следует дифференцировать новые изменения ЭКГ от ранее существовавших аномалий. Также стоит оценивать абсолютные изменения уровня сТн (т.е. увеличение и/или уменьшение) для дифференциации ИМ от состояний, связанных с хроническим повреждением сердца.

Анализы сТн имеют высокую диагностическую и прогностическую точность. При уровне сТн <5 нг у пациентов с почечной дисфункцией можно исключать повреждение миокарда [35, 89, 439]. Более того, пациенты с концентрацией сТн >99-го перцентилья имеют вдвое больший риск сердечных приступов в течение 1 года, независимо от диагноза [89].

Для пациентов с запущенным заболеванием почек реже используют инвазивную стратегию [440]. В то время как общая годовая летальность ниже при

применении инвазивной стратегии, польза от такой стратегии уменьшается со снижением почечной функции, но не влияет на смертность среди пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м² и пациентов на диализе.

Если выбрана инвазивная стратегия, следует принять меры для предотвращения контраст-индуцированной нефропатии, основным методом в этих целях является гидратация [441-446]. Высокие дозы статинов, независимо от риска контраст-индуцированной нефропатии, показаны в качестве вторичной профилактики [442]. Подробные рекомендации по профилактике контраст-индуцированной нефропатии представлены в Рекомендациях ESC/EACTS 2018г по реваскуляризации миокарда, Раздел 10.2 [205].

Следует аккуратно подходить к выбору и дозировке антитромботических препаратов у пациентов с ХБП, поскольку у этих пациентов имеется повышенный риск кровотечения. Для большинства антикоагулянтов должен происходить подбор дозы для пациентов с ХБП, но подобное заявление не относится к пероральным антиагрегантам [447]. Однако для пациентов с ХБП 5 стадии (т.е. СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) данных о безопасности и эффективности применения ингибиторов P2Y₁₂ недостаточно.

Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST и ХБП

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Стратификация риска при ХБП		
Рекомендовано применение таких же терапевтического и диагностического подходов, как для пациентов с нормальной функцией почек, с соответствующей корректировкой дозы при наличии показаний.	I	C
Рекомендовано оценивать функцию почек по СКФ у всех пациентов.	I	C
Реваскуляризация миокарда у пациентов с ХБП		
Пациентам, подвергающимся инвазивной стратегии, рекомендуется гидратация изотоническим солевым раствором и применение низко- или изоосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме) [205, 441, 442, 445, 446].	I	A
Рекомендована пре- и постгидратация изотоническим солевым раствором, если ожидаемый объем контраста при инвазивной стратегии >100 мл.	IIa	C
В качестве альтернативы пре- и постгидратации, могут быть рассмотрены индивидуальные режимы гидратации [441, 448].	IIb	B
КШ предпочтительнее, чем ЧКВ, у пациентов с многососудистым поражением с приемлемым хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни >1 года [449, 450].	IIa	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек.

8.4. Анемия

Анемия часто встречается у пациентов с ОКСбпST [451]. Наличие хронической анемии или её проявление у пациентов с ОКСбпST связано с повышенной смертностью, увеличением частоты рецидивов ИМ и больших кровотечений [452]. Однако неясно, является ли сама анемия определяющим фактором более неблагоприятного исхода, или это влияние коморбидности.

Учитывая, что лечение ОКСбпST включает антитромботическую терапию (которая может усугубить кровотечение), важно выявить причину анемии и, в частности, исключить наличие скрытых кровотечений у пациентов с ОКСбпST. Следует ответственно подходить к вопросам показаний для КАГ, выбору оптимального для неё доступа (предпочтение отдается лучевому доступу) и необходимости реваскуляризации во избежание дополнительной кровопотери [453, 454]. Выбор антитромботического средства требует оценки риска ишемии и кровотечений, таким образом, предпочтение отдается использованию препаратов с более коротким периодом полураспада или с наличием антидота. При анемии, связанной с неизвестным/неизлечимым источником, использование СЛП следует заменить устройствами нового поколения с проверенным профилем безопасности с краткосрочной ДАТТ [455]. Переливание крови обсуждается в Разделе 5.4.9.

8.5. Тромбоцитопения (Дополнительные материалы)

8.5.1. Тромбоцитопения, связанная с ингибиторами GP IIb/IIIa (Дополнительные материалы)

8.5.2. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (Дополнительные материалы)

8.6. Пожилые люди

Клинические проявления ОКСбпST у пожилых людей зачастую нетипичны. Среди них одышка — это ведущий симптом; обмороки, недомогание и спутанность сознания встречаются реже [456]. Элевация ST на ЭКГ у пожилых людей встречается реже, чем у молодых [457]. Анализ сTn очень значим для ранней диагностики ИМ у пожилых людей. Однако специфичность анализа ниже, чем для более молодых пациентов. Повышенный уровень тропонина чаще встречается при условиях, отличных от ОКС [458].

При ОКСбпST возраст является предиктором госпитальной и шестимесячной летальности [140, 457]. Выбор тактики ведения пожилых пациентов должен быть основан на данных о рисках ишемии и кровотечения, предполагаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваниях, необходимости внекардиального хирургического вмешательства, ка-

честве жизни, дряхлости, когнитивных и функциональных нарушениях, предпочтениях пациентов, а также должны учитываться предполагаемые риски и преимущества реваскуляризации [459, 460].

Нарушение функции почек и наличие специфических противопоказаний должно влиять на выбор антитромботического средства и подбор его дозы [461].

Несмотря на более низкую частоту реваскуляризации у пожилых людей, доказана её польза и для пожилого контингента [462, 463]. Эффективность инвазивной стратегии для пожилых пациентов с ОКСбпСТ является предметом текущих исследований, в т.ч. испытания SENIOR-RITA RCT (NCT03052036). Последние данные показали, что для пациентов с ОКСбпСТ в возрасте 80 лет и старше инвазивная стратегия лучше консервативной стратегии в отношении снижения частоты рецидивов ИМ, частоты последующей экстренной реваскуляризации, инсульта и смерти, при этом частота осложнений, связанных с кровотечением, не увеличивалась [464]. В этом РКИ комбинированная конечная точка включала, в основном, меньшее количество ИМ и экстренных реваскуляризаций, что не было достаточным для оценки эффективности для отдельных конечных точек. Кроме того, осложнения, связанные с реваскуляризацией (ЧКВ или КШ), такие как ИМ, СН, инсульт, почечная недостаточность, кровотечения, встречались у пожилых пациентов чаще [457, 465].

В качестве вторичной профилактики предпочтительно использование интенсивной липидснижающей терапии [466].

**Рекомендации по лечению
пожилых пациентов с ОКСбпСТ**

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендовано применение одинаковых стратегий диагностики, как для пожилых, так и для молодых пациентов [458].	I	B
Рекомендовано применение одинаковых инвазивных стратегий, как для пожилых, так и для молодых пациентов [463, 467].	I	B
Рекомендуется подбирать антитромботическую терапию и её дозы, как и препараты вторичной профилактики, учитывая функцию почек и особые противопоказания [461].	I	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

8.7. “Хрупкость”

Хрупкость — это синдром, характеризующийся снижением биологического резерва, что приводит к отказу гомеостатических механизмов вследствие стрессовых событий [468, 469]. Такие факторы, как старение населения, повышение выживаемости при наличии заболеваний, повышение качества медицинской помощи и большая осведомленность насе-

ления, способствовали распространению “дряхлости” пожилого населения [470]. Ослабленные пациенты с ОКСбпСТ реже получают фармакотерапию при ОКС, так же, как и реже применяется инвазивная стратегия, они имеют более сложные формы ИБС [471, 472], их время нахождения в стационаре обычно дольше, а также они подвержены более высокому риску смерти [459, 473]. Также такие пациенты имеют более высокий уровень смертности от всех причин, более высокую частоту ИМ, инсульта, незапланированной реваскуляризации и сильных кровотечений в течение 1 года [474]. В отсутствии доказательной базы и большого количества данных для формирования рекомендаций по ведению ослабленных людей с ОКСбпСТ [475], стоит лишь полагать, что должен быть баланс между риском пользы и вреда от лечения, поэтому нужно помнить о возможных ошибках медицинского работника, сделанных из-за неправильной оценки риска. После стратификации риска, следующим шагом было бы разумно сделать назначение оптимальной медикаментозной терапии + применение инвазивной стратегии для ослабленных пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий и низким риском осложнений, а для тех, кто относится к группе низкого риска сердечно-сосудистых событий с высоким риском развития перипроцедурных осложнений, было бы разумным назначить только оптимальную медикаментозную терапию. В систематическом обзоре de Vries, et al. описан ряд методов для измерения “хрупкости” (Дополнительная таблица 7) [476].

8.8. Гендерные особенности

Данные регистров и исследований демонстрируют противоречивые результаты в отношении разницы к доступу к медицинскому обслуживанию, в использовании доказанной терапии и клинического исхода у мужчин и женщин с ОКС [477-483]. Более того, женщины часто представлены в недостаточном количестве во многих РКИ.

Хотя существует несколько неинвазивных методов тестирования, которые могут быть более подходящими при обнаружении микрососудистой ИБС у женщин [484], КАГ остается эталоном для пациентов с высоким риском ОКСбпСТ, и руководствоваться нужно одними и теми же принципами как для мужчин, так и для женщин. В частности, женщинам с ОКСбпСТ следует предоставлять доступ к медицинской помощи, своевременной диагностике и лечению с той же скоростью и интенсивностью, что и для мужчин. Следует отметить, что женщины с ИМбпСТ могут получать более интенсивные антитромботические препараты и повышенные дозы препаратов, которые соответствуют их весу или это может быть связано с почечной

дисфункцией, это иногда способствует повышению риска внутрибольничных кровотечений и осложнений, связанных с доступом после ЧКВ [485]. Рекомендации по ведению беременных женщин с ОКСбпСТ — см. Рекомендации ESC 2018 по ведению ССЗ во время беременности [486].

9. Длительное лечение

9.1. Контроль образа жизни (Дополнительные материалы)

9.1.1. Курение (Дополнительные материалы)

9.1.2. Диета и алкоголь (Дополнительные материалы)

9.1.3. Контроль веса (Дополнительные материалы)

9.1.4. Физическая активность (Дополнительные материалы)

9.1.5. Кардиологическая реабилитация (Дополнительные материалы)

9.1.6. Психосоциальные факторы (Дополнительные материалы)

9.1.7. Факторы окружающей среды (Дополнительные материалы)

9.1.8. Сексуальная активность (Дополнительные материалы)

9.1.9. Приверженность к терапии (Дополнительные материалы)

9.1.10. Вакцинация против гриппа (Дополнительные материалы)

Рекомендации по ведению образа жизни после ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется поддержание более ЗОЖ в дополнение к соответствующей фармакотерапии для снижения количества всех факторов риска смертности и заболеваемости от сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем [487-497].	I	A
Рекомендуется применение когнитивных поведенческих влияний на людей в качестве поддержке населения в ведении ЗОЖ [498-500].	I	A
Междисциплинарная кардиологическая реабилитация, включающая физические упражнения, рекомендуется, как эффективное средство для пациентов с ИБС для достижения ЗОЖ и управления факторами риска для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, а также для улучшения состояния здоровья и качества жизни [487, 497, 501].	I	A

Привлечение специалистов разных профилей здравоохранения (кардиологов, терапевтов, медсестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов, фармацевтов) рекомендуется для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, а также для улучшения качества жизни, связанного со здоровьем [492, 499, 502, 503].	I	A
Рекомендовано привлечение психиатра для купирования симптомов депрессии у пациентов с ИБС с целью улучшения качества жизни [504, 505].	I	B
Рекомендуется ежегодное прививание от гриппа у пациентов с ИБС, особенно старшей возрастной группы, с целью снижения заболеваемости гриппом [505-511].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗОЖ — здоровый образ жизни.

9.2. Фармакотерапия

9.2.1. Антиангинальные препараты

Чаще всего пациенты не продолжают испытывать ангинозные приступы после ИМбпСТ и реваскуляризации. Информацию о приеме антиангинальных препаратов см. в Рекомендациях ESC по ХКК от 2019г [231].

9.2.1.1. ББ (Дополнительные материалы)

9.2.2. Антитромботическая терапия

Длительность антитромбоцитарной и/или антикоагулянтной терапии обсуждается в Разделе 5.1.4.

9.2.3. Ингибиторы протонной помпы (Дополнительные материалы)

9.2.4. Статины и другие липид-снижающие препараты

Дислипидемию следует лечить в соответствии с рекомендациями по липидологии, с фармакологическим вмешательством и изменением образа жизни [512]. Считается, что пациенты с установленной ИБС относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых событий, и необходимо рассмотреть возможность лечения статинами, независимо от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Цель лечения — снизить уровень ХС-ЛНП до <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снизить его как минимум на 50%, если исходный уровень ХС-ЛНП составляет 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл). Когда этот уровень не может быть достигнут, было продемонстрировано, что добавление эзетимиба снижает уровень холестерина, а также снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов после ОКС и у пациентов с диабетом [513] без дальнейшего влияния на показатели смертности [514]. В дополнение к упражнениям, диете и контролю веса, которые следует рекомендовать всем пациентам, диетические добавки, включая фитостерины, могут в меньшей степени

снижать уровень ХС-ЛНП, но не продемонстрировали улучшения клинических исходов [515]. Их можно рассматривать (класс IIb) в качестве дополнения к фармакологической терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском, которые не могут достичь целевых показателей ХС-ЛНП на статинах, и тех, кого нельзя лечить статинами [516]. Исследования, опубликованные с 2015г, продемонстрировали, что ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) (эволокумаб [517] и алирокумаб [518-520]) очень эффективны в снижении уровня холестерина, стабильном снижении ХС-ЛНП почти до 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) или меньше [521]. В исследованиях исходов эти препараты продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистых событий с небольшим влиянием на смертность или без него [522]. Очень низкие уровни холестерина, как правило, хорошо переносятся и связаны с меньшим количеством событий [523], но высокая стоимость ингибиторов PCSK9, недоступных для многих систем здравоохранения [524] и неизвестная долгосрочная безопасность на сегодняшний день имеют ограничения к широкому распространению. Аферез ЛНП и новые методы лечения, такие как мипомерсен и ломитапид, требуют дальнейших исследований. Было показано, что для пациентов, подвергающихся ЧКВ, высокие дозы аторвастатина снижают частоту перипроцедурных событий как у пациентов, не принимавших статины, так и у пациентов, получающих постоянную терапию статинами [525]. Недавнее исследование Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT) [526], которое включало 8179 участников (70,7% для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий) со средним периодом наблюдения 4,9 года, продемонстрировали значительный эффект чистой омега-3 эйкозапентаеновой жирной кислоты рецептурного класса, этилэйкозапентаеновой кислоты, на композитную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронар-

ной реваскуляризации или нестабильной стенокардии по сравнению с плацебо (17,2 vs 22,0%, ОР 0,75, 95% ДИ 0,68-0,83). Следует отметить, что использовались очень высокие дозы этилэйкозапентаеновой кислоты (два раза по 2 г/сут.) [526]. В Рекомендациях ESC/EAS по лечению дислипидемии от 2019г дается рекомендация для этилэйкозапентаеновой кислоты класса IIIa [512].

9.2.5. Гипогликемическая терапия у пациентов с СД

Эта тема выходит за рамки настоящего документа и обсуждалась в недавних руководствах [231]. Как правило, чем тяжелее сердечно-сосудистая патология, чем старше пациент, чем дольше длится диабет и чем больше сопутствующих заболеваний, тем менее строгим должен быть контроль уровня глюкозы.

Впервые в истории СД есть данные нескольких РКИ, свидетельствующие о положительном влиянии на сердечно-сосудистую систему глюкозоснижающих препаратов у пациентов с ССЗ или с очень высоким/высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты этих испытаний с использованием антагонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [527-529] и ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа [530-532] убедительно свидетельствуют о том, что эти агенты следует рекомендовать пациентам с СД 2 типа с преобладанием атеросклеротических ССЗ.

9.2.6. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Дополнительные материалы)

9.2.7. Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов (Дополнительные материалы)

9.2.8. Антигипертензивная терапия (Дополнительные материалы)

9.2.9. Заместительная гормональная терапия (Дополнительные материалы)

Рекомендации по длительной фармакотерапии после ОКС (за исключением антитромботической терапии)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Липид-снижающие препараты		
Статины рекомендуются всем пациентам с ОКСбпСТ. Целью является снижение уровня ХС-ЛНП на ≥50% от исходного уровня и/или достижение уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [533, 534].	I	A
Если целевое значение ^c ХС-ЛНП не достигается через 4-6 нед. при применении максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом [514, 535].	I	B
Если целевое значение ^c ХС-ЛНП не достигается через 4-6 нед., несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9 [520, 535].	I	B
Если текущий эпизод ОКСбпСТ представляет собой рецидив в течение <2 лет после первого ОКС, при приеме максимально переносимой терапии на основе статинов может быть рассмотрен целевой уровень ХС-ЛНП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл) [520, 535].	IIb	B
иАПФ или БРА		
иАПФ (или БРА в случае непереносимости иАПФ) рекомендуются пациентам с СН со сниженным ФВ ЛЖ (<40%), диабетом или ХБП, если нет противопоказаний (например, тяжелая почечная недостаточность, гиперкалиемия и т.д.), с целью снижения смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [536-538].	I	A

ББ		
ББ рекомендуются пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ или СН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%) [539-541].	I	A
У пациентов с ИМ в анамнезе следует рассмотреть возможность длительного лечения ББ, с целью снижения смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [542-547].	IIa	B
АМР		
АМР рекомендуются пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%) с целью снижения смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [548-549].	I	A
Ингибиторы протонной помпы		
Одновременное применение ингибитора протонной помпы рекомендуется пациентам, получающим монотерапию АСК, ДАТТ, ДАТ, ТАТ или ОАК, которые подвержены высокому риску желудочно-кишечного кровотечения, с целью снижения риска желудочных кровотечений [169].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (например, пациентов с ОКС) рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня и целевое значение ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [512].

Сокращения: АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающий фермент, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОАК — пероральный антикоагулянт/антикоагуляция, ОКС — острые коронарные синдромы, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СН — сердечная недостаточность, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

10. Оценка качества оказания помощи

Показатели качества (ПК) — это наборы показателей, которые позволяют количественно оценить соблюдение рекомендаций и обеспечивают механизм измерения возможностей для улучшения сердечно-сосудистой помощи и результатов лечения [550]. ПК основаны на доказательствах и должны быть осуществимыми, конкретно интерпретируемыми и пригодными для использования [551]. Они повышают качество, выявляя методы, которые могут привести к высококачественной помощи, и иллюстрируют, как такая помощь оказывалась, и все чаще используются органами здравоохранения, профессиональными организациями, плательщиками в сфере медицинских услуг, а также населением [552-555].

Как правило, индикаторы качества делятся на структурные индикаторы, индикаторы процесса и индикаторы результатов, в зависимости от измеряемого аспекта помощи [556]. Хотя высококачественная доказательная база имеет тенденцию поддерживать процесс формирования ПК [557], включение как данных о клинических исходах, так и показателей процесса позволяет проводить более качественную оценку [558]. Кроме того, показатели исхода, сообщаемые пациентом (patient-reported outcome measures — PROM), которые могут не подкрепляться строгим классом рекомендаций в рамках руководств, могут иметь дополнительную роль наряду с другими критериями [559].

В 2016г ESC Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), бывшая Ассоциация Acute Cardiovascular Care Association, разработала набор ПК для лечения острого ИМпСТ или без него [560]. Эти ПК прошли внешнюю валидацию в международных клинических регистрах, и большинство из них продемонстрировало обратную связь со смертностью

[561-563]. Для настоящих Рекомендаций 2020г по ведению пациентов с ОКСбпСТ, ПК были обновлены таким образом, чтобы они соответствовали текущим рекомендациям, но также учитывали более широкий алгоритм оказания помощи пациентам с ОКСбпСТ. Вкратце, ПК ESC ACVC для острого ИМ включают семь областей, которые включают оценку: (1) организации клиники, (2) реперфузионной/инвазивной стратегии, (3) оценки риска в стационаре, (4) антитромботической терапии во время госпитализации, (5) вторичной профилактики после выписки, (6) удовлетворенности пациентов и (7) 30-дневной смертности с поправкой на риск по составным ПК. Составные ПК представляют собой комбинации отдельных показателей в единое число для обобщения множества параметров и упрощения сравнения и категоризации центров и могут использоваться поставщиками для принятия решений и сравнительного анализа. В этом документе, однако, описаны только ПК, относящиеся к ведению пациентов с ОКСбпСТ, которые указаны в таблице 15.

Определенные здесь ПК предназначены для повышения качества и измерения эффективности посредством тщательного наблюдения, а также для интеграции в регистры, которые специально нацелены на определение областей для улучшения клинической практики. Основные и вторичные ПК представляют собой основные и дополнительные компоненты качества лечения ОКСбпСТ, соответственно, и не предназначены для ранжирования медицинских работников/поставщиков услуг или стимулов к оплате труда. Для этих ПК потребуются постоянный мониторинг и обновление на основе обратной связи и данных клинических регистров, а также в соответствии с изменениями в доказательной базе и рекомендациях.

Таблица 15

Показатели качества оказания помощи пациенту с ОКСбпСТ

1. Организация клиники	Класс ^a	Уровень ^b
Главный ПК: использование теста на вч-сТн.		
ПК: вч-сТн доступен в клинике.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: рекомендуется измерять сТн с помощью высокочувствительных тестов сразу после поступления и получать результаты в течение 60 мин после забора крови.	I	B
Вторичный ПК: клиника должна принимать участие в регистре или программе оценки качества.		
ПК: клиники участвуют в регистрах.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: отсутствует.	NA	NA
2. Инвазивная стратегия		
Основной ПК (1): процент пациентов с ИМбпСТ, получивших ИКА в течение 24 ч после постановки диагноза.		
В числителе: количество пациентов с ИМбпСТ, получивших ИКА в течение 24 ч после постановки диагноза.		
Знаменатель: все пациенты с ИМбпСТ без противопоказаний.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: ранняя инвазивная стратегия в течение 24 ч рекомендуется пациентам с любым из критериев высокого риска, включая диагноз ИМбпСТ, предложенный диагностическим алгоритмом.	I	A
Основной ПК (2): использование лучевого доступа при инвазивной стратегии.		
В числителе: количество пациентов с ОКСбпСТ, получивших ИКА радиальным доступом.		
Знаменатель: количество пациентов с ОКСбпСТ, которые получают ИКА без каких-либо обоснованных доводов без использования лучевого доступа.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: радиальный доступ рекомендуется в качестве стандартного подхода, каких-либо обоснованных доводов против использования лучевого доступа.	I	A
3. Оценка риска в стационаре		
Основной ПК (1): доля пациентов, у которых выполнена оценка ФВ ЛЖ перед выпиской из больницы. ФВ ЛЖ следует оценить и записать числовое значение для всех пациентов, поступивших с ОКСбпСТ.		
В числителе: количество пациентов с ОКСбпСТ, у которых перед выпиской из стационара измеряли ФВ ЛЖ.		
Знаменатель: количество пациентов с ОКСбпСТ.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: ЭхоКГ рекомендуется для оценки регионарной и глобальной сократимости ЛЖ и для подтверждения или исключения в рамках дифференциального диагноза.	I	C
Основной ПК (2): Оценка ХС-ЛНП должна выполняться в течение госпитализации.		
В числителе: количество пациентов с ОКСбпСТ, у которых в течение госпитализации измеряли уровень ХС-ЛНП.		
Знаменатель: количество пациентов с ОКСбпСТ.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: статины рекомендуются всем пациентам с ОКСбпСТ. Цель состоит в том, чтобы снизить уровень ХС-ЛНП как минимум на 50% от исходного уровня и/или достичь уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).	I	A
4. Антитромботическая терапии в течение госпитализации		
Основной ПК: доля пациентов с "адекватным ингибированием рецептора P2Y ₁₂ ".		
В числителе: количество пациентов с ОКСбпСТ, которым при выписке из стационара были назначены адекватные ингибиторы P2Y ₁₂ .		
Знаменатель: пациенты с ОКСбпСТ, живые на момент выписки из стационара, которым назначены прасугрел, тикагрелор или клопидогрел.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: ингибитор рецептора P2Y ₁₂ рекомендуется в дополнение к АСК, который следует принимать более 12 мес., если нет противопоказаний или чрезмерного риска кровотечения.	I	A
5. Режимы вторичной профилактики после выписки		
Основной ПК: доля пациентов, выписанных из стационара на высоких дозах статинов (определяемых как аторвастатин ≥40 мг или розувастатин ≥20 мг), если нет противопоказаний.		
В числителе: количество пациентов с ОКСбпСТ, получавших высокоинтенсивную терапию статинами во время выписки из стационара.		
Знаменатель: количество пациентов с ОКСбпСТ, живых на момент выписки из стационара и не имеющих противопоказаний, отказа, побочных эффектов, аллергии или непереносимости высокоинтенсивной терапии статинами в анамнезе.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: статины рекомендуются всем пациентам с ОКСбпСТ. Цель состоит в том, чтобы снизить уровень ХС-ЛНП как минимум на 50% от исходного уровня и/или достичь уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).	I	A
Вторичный ПК (1): доля пациентов с ФВ ЛЖ <40%, выписанных из стационара на иАПФ (или БРА при непереносимости иАПФ).		
В числителе: количество пациентов с ОКСбпСТ с ФВ ЛЖ <40%, которым при выписке из стационара был назначен иАПФ/БРА.		
Знаменатель: количество пациентов с ОКСбпСТ с ФВ ЛЖ <40% и живых на момент выписки из стационара, которые соответствуют критериям приема иАПФ/БРА (без тяжелой почечной недостаточности, гиперкалиемии, других противопоказаний, отказа, побочных эффектов или аллергии).		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: иАПФ (или БРА в случае непереносимости) рекомендуются пациентам с ОКСбпСТ с сопутствующей артериальной гипертензией, ФВ ЛЖ <40%, диабетом или ХБП, если нет противопоказаний (например, тяжелая почечная недостаточность, гиперкалиемия и т.д.).	I	A
Вторичный ПК (2): доля пациентов с ФВ ЛЖ <40%, выписанных из стационара на ББ.		
В числителе: количество пациентов с ФВ ЛЖ <40%, которым назначены ББ при выписке из стационара.		

Знаменатель: пациенты с ФВ ЛЖ <40% и живые на момент выписки из стационара, которым подходят ББ.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: ББ рекомендуются пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ или СН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%).	I	A
6. Удовлетворенность пациента		
Основной ПК: обратная связь относительно опыта пациента должна систематически и организованно собираться от всех пациентов. Она должна включать следующие моменты: Разъяснения врачей и медсестер (о коронарной болезни, пользе/риске лечения при выписке и последующем медицинском наблюдении). Выпишите информацию о том, что делать в случае повторения симптомов и о сроках посещения.		
В числителе: количество живых пациентов с ОКСбпСТ на момент выписки из стационара с полученными отзывами.		
Знаменатель: количество пациентов с ОКСбпСТ, выписанных из стационара живыми.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG (1): отсутствует	NA	NA
Вторичный ПК: систематическая оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у всех пациентов с использованием валидированного инструмента.		
В числителе: количество пациентов с ОКСбпСТ, живых на момент выписки из стационара, у которых качество жизни, связанное со здоровьем, было оценено во время госпитализации с использованием валидированного инструмента.		
Знаменатель: количество пациентов с ОКСбпСТ, выписанных из стационара живыми.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: отсутствует.	NA	NA
7. Составные ПК		
Основной составной ПК (на основании возможностей клиники): со следующими индивидуальными ПК (все показатели имеют одинаковый вес): Клиника должна участвовать в регулярном регистре или программе оценки качества. Частота пациентов с ИМбпСТ, получивших ИКА в течение 24 ч после постановки диагноза. Доля пациентов, у которых перед выпиской из стационара проводится оценка ФВ ЛЖ. Доля пациентов с “адекватным ингибированием рецептора P2Y ₁₂ ”. Доля пациентов, выписанных из стационара на высоких дозах статинов. Доля пациентов с ФВ ЛЖ <40%, выписанных из стационара на иАПФ/БРА. Доля пациентов с ФВ ЛЖ <40%, выписанных из стационара на ББ. Отзывы об опыте пациента систематически и организованно собираются от всех пациентов.		
Числитель: все пациенты с ОКСбпСТ, выписанные живыми из стационара: сумма баллов (по одному баллу за каждый индивидуальный показатель).		
Знаменатель: все пациенты с ОКСбпСТ, выписанные живыми из стационара: сумма баллов (по одному баллу за каждый применимый показатель в соответствии с характеристиками пациента и клиники).		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: отсутствует	NA	NA
Вторичный составной ПК (все или ни один): на основе трех или пяти компонентов, согласно ФВ ЛЖ: • Рассчитано на основе трех индивидуальных ПК у пациентов с ФВ ЛЖ ≥40%: (1) Частота пациентов с ИМбпСТ, получивших ИКА в течение 24 ч после постановки диагноза. (2) Доля пациентов с “адекватным ингибированием рецептора P2Y ₁₂ ”. (3) Доля пациентов, выписанных из стационара на высоких дозах статинов. • Рассчитано на основе пяти индивидуальных ПК у пациентов с ФВ ЛЖ <40%: (1) Частота пациентов с ИМбпСТ, получивших ИКА в течение 24 ч после постановки диагноза. (2) Доля пациентов с “адекватным ингибированием рецептора P2Y ₁₂ ”. (3) Доля пациентов, выписанных из стационара на высоких дозах статинов. (4) Доля пациентов с ФВ ЛЖ <40%, выписанных из стационара на иАПФ/БРА. (5) Доля пациентов с ФВ ЛЖ <40%, выписанных из стационара на ББ.		
В числителе: все пациенты с ОКСбпСТ, выписанные живыми из стационара: сумма баллов (по одному баллу за каждый индивидуальный показатель).		
Знаменатель: все пациенты с ОКСбпСТ, выписанные живыми из стационара: сумма баллов (по одному баллу за каждый применимый показатель в соответствии с характеристиками пациента и клиники).		
8. ПК исходов		
Вторичный ПК: 30-дневный коэффициент смертности с поправкой на риск. ^с		
В числителе: все пациенты с ОКСбпСТ, умершие в течение 30 дней после поступления.		
Знаменатель: все пациенты с ОКСбпСТ при 30-дневном наблюдении.		
Соответствующая рекомендация ESC CPG: отсутствует.	NA	NA

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — скорректированные на риск 30-дневные коэффициенты смертности (т.е. с использованием модели логистической регрессии, скорректированной с учетом баллов риска (посредством валидированной шкалы рисков), с 30-дневной смертностью в качестве зависимой переменной).

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКА — инвазивная коронарная ангиография, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ПК — показатель качества, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭхоКГ — эхокардиография, CPG — Комитет по Практическим Рекомендациям, ESC — Европейское общество кардиологов, NA — not available.

11. Стратегия ведения

На рисунке 13 представлен обзор и схема ведения пациентов с ОКСбпST.

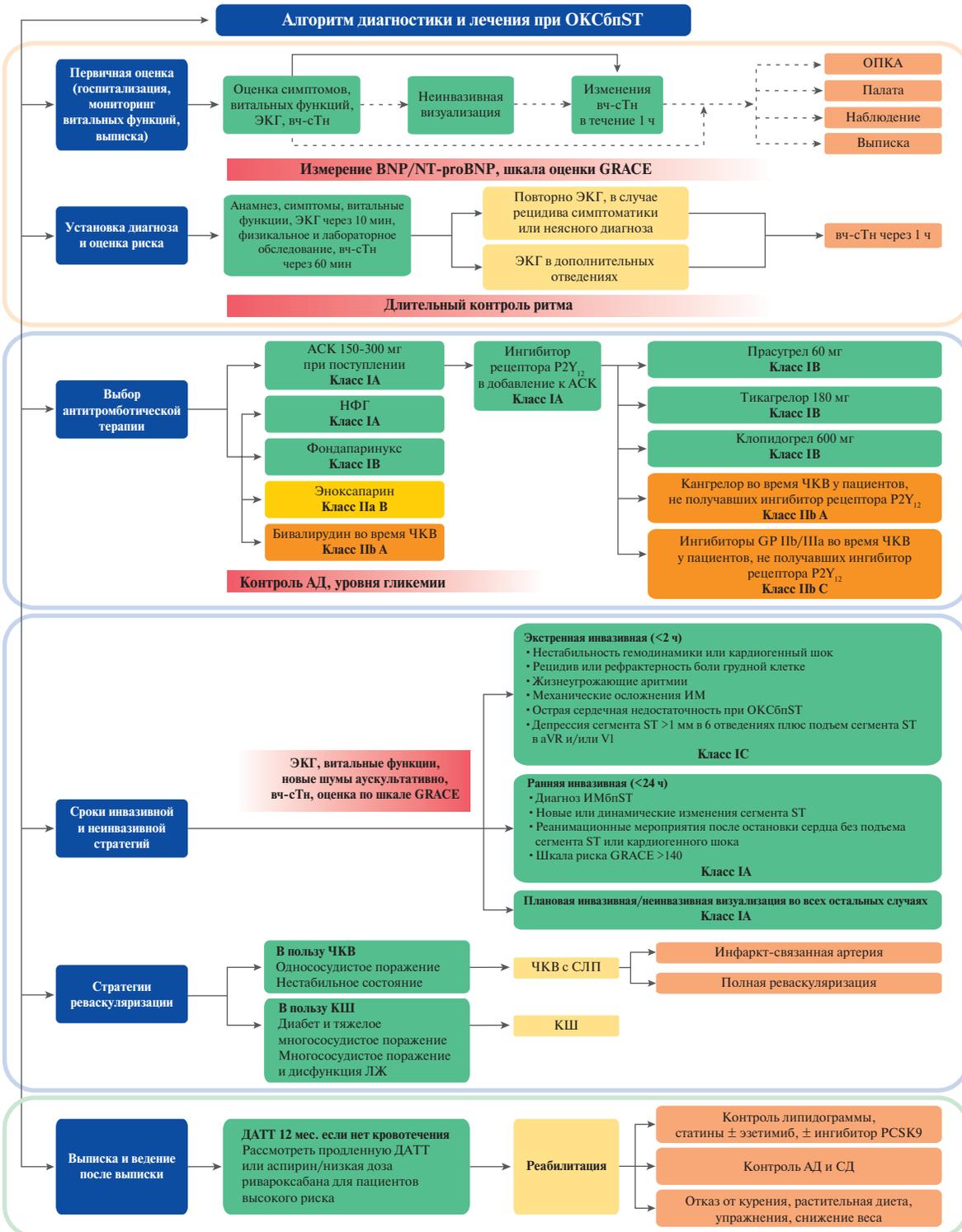


Рис. 13. Ключевая иллюстрация. Стратегии ведения пациентов с ОКСбпST.

Сокращения: АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ДААТ — двойная анти-тромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПКА — отделение патологии коронарных артерий, СД — сахарный диабет, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, BNP — натрийуретический пептид B-типа, GP — гликопротеин, GRACE — Всемирный регистр острых коронарных событий, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

12. Ключевые положения

- **Диагностика.** Дискомфорт в груди без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) является ведущим симптомом, инициирующим диагностический и терапевтический каскад. Патологическим субстратом на уровне миокарда является некроз кардиомиоцитов, измеряемый по высвобождению сТн, или, реже, ишемия миокарда без повреждения клеток (нестабильная стенокардия). Лица с нестабильной стенокардией имеют значительно меньший риск смерти и в то же время меньше пользы от агрессивного фармакологического и инвазивного подхода.
- **Исследование тропонина.** Высокочувствительные анализы на сТн рекомендуются по сравнению с менее чувствительными, поскольку они обеспечивают более высокую диагностическую точность при низкой стоимости. Следует отметить, что многие заболевания сердца, помимо ИМ, также приводят к повреждению кардиомиоцитов и, следовательно, повышению сТн.
- **Другие биомаркеры.** Другие биомаркеры могут иметь клиническое значение в конкретных клинических ситуациях при использовании в сочетании с не-вч-сТн Т/І. КФК-МВ показывает более быстрое снижение после ИМ и может обеспечить дополнительную ценность для выявления раннего повторного инфаркта. Рутинное использование копептина в качестве дополнительного биомаркера для раннего исключения ИМ рекомендуется во все более редких условиях, когда анализы на вч-сТн недоступны.
- **Алгоритмы быстрого “подтверждения” и “исключения” диагноза.** Из-за более высокой чувствительности и диагностической точности для выявления ИМ при предъявлении диагноза временной интервал до второй оценки сТн может быть сокращен с использованием тестов на вч-сТн. Рекомендуется использовать алгоритм 0 ч/1 ч (лучший вариант, забор крови в 0 ч и 1 ч) или алгоритм 0 ч/2 ч (второй лучший вариант, забор крови в 0 ч и 2 ч). Оптимальные пороги для исключения и подтверждения были выбраны с учетом минимальной чувствительности и ОПЗ 99% и минимальной ППЗ 70%. Используемые в сочетании с клиническими данными и данными ЭКГ, алгоритмы 0 ч/1 ч и 0 ч/2 ч позволяют определить кандидатов для ранней выписки и амбулаторного лечения.
- **Факторы, влияющие на уровень вч-сТн.** Помимо наличия или отсутствия ИМ, на концентрацию вч-сТн влияют четыре клинических параметра. Влияние возраста (различия в концентрации между здоровыми очень молодыми и “здоровыми” очень пожилыми людьми до 300%), почечная дисфункция (различия в концентрации между в остальном здоровыми пациентами с очень высокой и очень низкой СКФ до 300%). Начало болей в груди (>300%) является существенным фактором, и умеренным для гендерных различий (~40%).
- **Оценка ишемического риска.** Исходные уровни сТн добавляют прогностической информации о краткосрочной и долгосрочной смертности к клиническим и ЭКГ-показателям. Чем выше уровни вч-сТн, тем выше риск смерти. Креатинин сыворотки и СКФ также следует определять у всех пациентов с ОКСбпСТ, поскольку они влияют на прогноз и являются ключевыми элементами шкалы GRACE, которая превосходит (субъективную) оценку врачом в отношении наступления смерти или ИМ. Натрийуретические пептиды могут предоставить дополнительную прогностическую информацию и помочь в стратификации риска.
- **Оценка геморрагического риска.** ARC-HBR — это прагматический подход, включающий самые последние испытания, проведенные на пациентах с ВРК, которые ранее были исключены из клинических испытаний продолжительности или интенсивности ДАТТ. Оценка PRECISE-DAPT может использоваться при принятии решений о продолжительности ДАТТ, имея умеренную ценность для прогнозирования большого кровотечения. Значение этих шкал для улучшения результатов лечения пациентов остается неясным.
- **Неинвазивная визуализация.** Даже после исключения ИМ в соответствии с клинической оценкой может быть показана плановая неинвазивная или инвазивная визуализация. ККТА может быть вариантом для пациентов с низкой или умеренной клинической вероятностью нестабильной стенокардии, поскольку нормальное сканирование исключает ИБС. ККТА имеет высокое ОПЗ, чтобы исключить ОКС (за счет исключения поражения коронарных артерий) и отличный результат у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи, с низкой/средней предстесовой вероятностью ОКС и нормальной ККТА. Кроме того, предварительная визуализация с помощью ККТА снижает потребность в ИКА у пациентов с высоким риском. Стресс-визуализация с помощью МРТ сердца, стресс-ЭхоКГ или ядерной томографии также может быть вариантом для стратификации риска.
- **Стратификация риска для инвазивной стратегии.** Ранний рутинный инвазивный подход в течение 24 ч после госпитализации рекомендуется для ИМбпСТ на основе измерений вч-сТн,

оценки риска GRACE >140 и новых или предположительно новых изменений сегмента ST в динамике, поскольку он улучшает основные неблагоприятные сердечные события и, возможно, раннюю выживаемость. Неотложная ИКА требуется у крайне нестабильных пациентов в зависимости от гемодинамического статуса, аритмий, ОН или стойкой боли в груди. Во всех других клинических проявлениях селективный инвазивный подход может применяться в соответствии с неинвазивным тестированием или оценкой клинического риска.

- **Стратегии реваскуляризации.** Основные технические аспекты ЧКВ у пациентов с ОКСбпST не отличаются от инвазивной оценки и стратегий реваскуляризации при других проявлениях ИБС. Радиальный доступ рекомендуется в качестве предпочтительного у пациентов с ОКСбпST, которым проводится инвазивное исследование с ЧКВ или без него. Многососудистое поражение часто встречается при ОКСбпST, время и полнота реваскуляризации должны определяться в зависимости от функциональной значимости всех стенозов, возраста, общего состояния пациента, сопутствующих заболеваний и функции ЛЖ.
- **ИМ с необструктивными коронарными артериями.** MINOCA включает гетерогенную группу причин, которые могут включать как коронарные, так и некоронарные патологические состояния, причем последние включают кардиальные и внекардиальные. Согласно Консенсусу, MINOCA исключает миокардит и синдром такоцубо. МРТ сердца является одним из ключевых диагностических инструментов, т.к. она выявляет первопричину у более чем 85% пациентов и позволяет назначить соответствующее лечение.
- **Спонтанная диссекция коронарной артерии.** Определяемое как неатеросклеротическое, нетравматическое или ятрогенное расслоение стенки коронарных артерий, вторичное по отношению к кровотечению из *vasa vasorum* или разрыву интимы, оно составляет до 4% всех ОКС, но, как сообщается, частота случаев намного

выше (22-35% ОКС) у женщин моложе 60 лет. Интракоронарная визуализация очень полезна для диагностики и лечения. Оптимальное лечение еще предстоит определить.

- **Предварительная терапии ингибиторами рецептора P2Y₁₂.** Рутинное предварительное лечение ингибиторами рецептора P2Y₁₂ не рекомендуется из-за отсутствия доказанной пользы у пациентов с ОКСбпST, у которых анатомия поражения коронарных артерий неизвестна и запланирована ранняя инвазивная стратегия. Однако этот подход может быть рассмотрен в отдельных случаях в зависимости от риска кровотечения у конкретного пациента.
- **Антитромбоцитарная терапия после операции.** ДАТТ, состоящая из мощного ингибитора рецептора P2Y₁₂ в дополнение к АСК, обычно рекомендуется в течение 12 мес., независимо от типа стента, если нет противопоказаний. Внедрены новые схемы. Продолжительность ДАТТ может быть сокращена (<12 мес.), увеличена (>12 мес.) или изменена путем переключения на ДАТТ или деэскалации терапии. Эти решения зависят от индивидуальной клинической оценки, обусловленной ишемическими и геморрагическими рискам данного пациента, возникновением побочных эффектов, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и доступности соответствующих препаратов.
- **ТАТ.** По крайней мере, у 6-8% пациентов, перенесших ЧКВ, показана длительная пероральная антикоагулянтная терапия, которую следует продолжать. НОАК предпочтительнее АВК с точки зрения безопасности, когда пациенты не имеют противопоказаний. ДАТ в виде комбинации НОАК в рекомендуемой дозе для профилактики инсульта и антиагреганта (предпочтительно клопидогрел, выбранный в более чем 90% случаев в имеющихся исследованиях) рекомендуется в качестве стратегии по умолчанию до 12 мес. после короткого периода (до 1 нед.) ТАТ (НОАК и ДАТТ). ТАТ может быть продлена до 1 мес., если риск ишемии превышает риск кровотечения.

13. Пробелы в доказательной базе лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и будущие исследования

Пробелы в диагностике и лечении ОКСбпST	Необходимые РКИ
Модели предупреждения рисков	
Остается неясным, улучшает ли стратификация риска клинические исходы пациентов с ОКСбпST, основанная на моделях многомерного прогнозирования риска.	Пациенты, рандомизированные в соответствии с алгоритмами лечения, основанными на баллах, рассчитанных в пункте оказания медицинской помощи, или на обычное лечение.
Ни один специализированный РКИ не оценивал ценность стратегии, основанной на модели прогнозирования риска (например, шкала PRECISE-DAPT, критерии ARC-HBR) для продолжительности ДАТТ после ЧКВ для ОКСбпST.	Пациенты, рандомизированные в соответствии со стратегиями ведения, основанными на моделях прогнозирования риска продолжительности ДАТТ по сравнению с обычным лечением.

Стратегии медикаментозной терапии	
Эффективность и безопасность предварительного лечения пациентов с ОКСбпСТ пероральными ингибиторами рецепторов P2Y ₁₂ до начала ИКА неизвестна.	Определенные РКИ для предварительного лечения тикагрелором (и отдельно клопидогрелом) в сравнении с плацебо в отличие от нагрузки после ангиографии у пациентов с ЧКВ.
Эффективность и безопасность раннего в/в ББ перед ранней или поздней инвазивной стратегией у пациентов с ОКСбпСТ остаются под вопросом.	Пациенты, рандомизированные на в/в ББ или обычную терапию перед ИКА.
Значение длительной терапии ББ у пациентов с ФВ ЛЖ >40% нуждается в дальнейшей оценке.	Пациенты с ФВ ЛЖ >40% после 1 года терапии ББ после этого события, рандомизированные на длительную терапию или нет.
Биомаркеры	
Необходимо определить роль измерения функции тромбоцитов или генетического тестирования в деэскалации пероральных ингибиторов рецептора P2Y ₁₂ после первого месяца терапии после ЧКВ для пациентов с ОКСбпСТ.	Достаточно мощные РКИ по стратегии деэскалации на основе измерения функции тромбоцитов или генетического тестирования по сравнению с обычным лечением.
Какова дополнительная ценность биомаркеров, помимо вч-сТн, для быстрого исключения ОКСбпСТ по сравнению с обычным лечением?	Пациенты с ОКСбпСТ, рандомизированные по диагностическим путям с различными биомаркерами или без них в дополнение к обычной тактике.
Сроки ангиографии и стратегии реваскуляризации	
Каковы оптимальные сроки ИКА у пациентов с ОКСбпСТ высокого риска?	Дальнейшие РКИ с разными временными интервалами до ангиографии в 72 ч окне с момента поступления.
Следует ли пациентам из группы низкого риска ОКСбпСТ проходить рутинную или выборочную инвазивную оценку?	Соответствующие стратифицированные по риску пациенты, рандомизированные для рутинной или селективной инвазивной стратегии.
Оптимальная инвазивная стратегия для женщин с ОКСбпСТ неизвестна.	РКИ с достаточной мощностью для выявления потенциальных половых различий в стратегиях лечения у пациентов с ОКСбпСТ.
Какова роль ККТА или других нагрузочных стратегий визуализации для пациентов с ОКСбпСТ с низким риском или с неопределенным ИМбпСТ?	Диагностические РКИ стандартных неинвазивных стратегий на основе анатомии или функциональной визуализации до выполнения ИКА, рассчитанные на клинические конечные точки.
Какое значение имеет добавление КТ-ФРК к ККТА при оценке роли неблагоприятных характеристик бляшек и неблагоприятных гемодинамических характеристик в определении ОКС?	Диагностические РКИ, сравнивающие дополнительную ценность КТ-ФРК с неинвазивной стратегией исследования анатомии поражения (ККТА).
Безопасность и эффективность рутинной и выборочной инвазивной оценки ослабленных пациентов с ОКСбпСТ требует дальнейшей оценки.	Ослабленных пациентов с ОКСбпСТ без продолжающейся ишемии или гемодинамической нестабильности следует рандомизировать в группы рутинных и селективных ИКА.
В основном из-за трудностей с включением в исследование пожилые пациенты были недостаточно представлены в клинических испытаниях инвазивных стратегий при ОКСбпСТ.	Многоцентровые РКИ, оценивающие безопасность и эффективность различных стратегий лечения у достаточного числа пожилых пациентов с ОКСбпСТ.
Мы не знаем, существуют ли дополнительные критерии для отказа от ожидания во всей популяции ОКСбпСТ, кроме тех, которые в настоящее время перечислены в стратегии неотложной инвазивной стратегии.	Необходима оценка способов стратификации риска для выявления уязвимых групп населения, получающих наибольшую пользу от ранней инвазивной стратегии (и, возможно, также неотложной инвазивной стратегии).
Остается неясным, следует ли предпринимать попытки коронарной реваскуляризации только предполагаемого инфаркт-связанного поражения или полную реваскуляризацию у пациентов с ОКСбпСТ.	РКИ ЧКВ только предполагаемого инфаркт-связанного поражения на основе неинвазивной визуализации и/или КАГ по сравнению с полной реваскуляризацией ЧКВ (или КШ).
Значение гемодинамической оценки, основанной на ФРК не являющихся виновником поражения, для проведения полной реваскуляризации в условиях ОКСбпСТ остается неясным.	Пациенты с ОКСбпСТ и многососудистым заболеванием, рандомизированные для ЧКВ, как указано, с или без ФРК для невиновных поражений.
Должно ли ЧКВ или КШ быть предпочтительным вариантом при многососудистой поражении коронарных артерий и ОКСбпСТ?	Специализированные исследования, сосредоточенные на пациентах с ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарных артерий, рандомизированных на ЧКВ и КШ, включая инвазивную и/или неинвазивную оценку.
Следует ли проводить полную реваскуляризацию во время первичного вмешательства или в виде поэтапного подхода?	В РКИ следует оценивать немедленную и поэтапную полную реваскуляризацию у пациентов с многососудистым поражением.
Роль и тип чрескожной механической поддержки кровообращения у пациентов с ОКСбпСТ и кардиогенным шоком остается неопределенным.	Следует оценивать стратегии, основанные на чрескожных устройствах для механической поддержки кровообращения у пациентов с ОКСбпСТ, поступающих с кардиогенным шоком, по сравнению со стандартом лечения.
Долгосрочное лечение	
Должен быть определен оптимальный режим тренировочных программ после ОКСбпСТ.	Пациенты, рандомизированные в разные режимы реабилитационных программ после ОКСбпСТ.
Необходимо определить, улучшают ли клинические исходы ингибиторы неприлизина в конкретной группе пациентов, перенесших ОКСбпСТ с систолической дисфункцией ЛЖ, и сокращают ли сроки госпитализации.	Пациенты с ОКСбпСТ с систолической дисфункцией ЛЖ должны быть рандомизированы для лечения ингибитором неприлизина по сравнению со стандартным лечением.

Какова ценность длительного приема ББ и длительного приема иАПФ/БРА у пациентов с нормальной функцией ЛЖ и отсутствием других показаний для этих методов лечения?	РКИ, сравнивающие длительную терапию ББ и иАПФ/БРА с отсутствием терапии у пациентов с нормальной функцией ЛЖ при отсутствии других показаний после ОКСбпСТ.
Какова оптимальная долгосрочная антитромботическая терапия у пациентов с ОКСбпСТ, перенесших чрескожную коронарную реваскуляризацию?	Специальные РКИ, в которых сравниваются различные комбинации сильнодействующих антитромботических средств и изучается баланс польза-риск для ишемических/геморрагических событий.
Вклад клапанной болезни сердца у пациентов с ИБС и ОКСбпСТ неизвестен и требует изучения.	Следует оценить стратегии, основанные только на реваскуляризации по сравнению с реваскуляризацией и лечением пороков сердца (нетяжелые пороки сердца, включая стеноз аорты и митральную регургитацию).

Сокращения: ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКА — инвазивная коронарная ангиография, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ККТА — коронарная компьютерная томографическая ангиография, КТ-ФПК — компьютерная томография с фракционным резервом кровотока, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острые коронарные синдромы, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФВ — фракция выброса, ФПК — фракционный резерв потока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ARC-HBR — Academic Research Consortium — High Bleeding Risk, PRECISE-DAPT — PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy.

14. Чему нужно следовать и чему не нужно следовать?

Рекомендации по диагностике, стратификации риска, визуализации и мониторингу ритма у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ	Класс ^a	Уровень ^b
Диагностика и стратификация риска		
Рекомендуется основывать диагноз и первоначальную краткосрочную стратификацию риска на сочетании клинического анамнеза, симптомов, жизненно важных показателей, других физических данных, ЭКГ и лабораторных результатов, включая вч-сТн [3].	I	B
Рекомендуется измерять сТн с помощью высокочувствительных анализов сразу после поступления и получать результаты в течение 60 мин после забора крови [3, 10-13, 29-31, 34].	I	B
Рекомендуется выполнить ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 мин после первого медицинского контакта и немедленно провести ее интерпретацию опытным специалистом [21].	I	B
Рекомендуется выполнить дополнительную ЭКГ в 12 отведениях в случае рецидива симптомов или диагностической неопределенности.	I	C
Алгоритм ESC 0 ч/1 ч с забором крови через 0 ч и 1 ч рекомендуется использовать, если доступен тест вч-сТн с валидированным алгоритмом 0 ч/1 ч [30, 33, 35, 36, 39, 68, 69, 75, 76].	I	B
Дополнительное тестирование через 3 ч рекомендуется проводить, если первые два измерения сТн по алгоритму 0 ч/1 ч не являются окончательными и клиническое состояние все еще наводит на мысль об ОКС [85].	I	B
В качестве альтернативы 0 ч/1 ч алгоритму, рекомендуется использовать алгоритм ESC 0 ч/2 ч с забором анализов крови в 0 ч и 2 ч, если доступен тест вч-сТн с валидированным алгоритмом 0 ч/2 ч [33, 39, 75, 78, 84].	I	B
Дополнительные ЭКГ-отведения (V3R, V4R, V7-V9) рекомендуются при подозрении на продолжающуюся ишемию, когда стандартные отведения неубедительны	I	C
Для начальных диагностических целей не рекомендуется регулярно измерять дополнительные биомаркеры, такие как ст-ЖКСП или копептин, в дополнение к вч-сТн [47, 48, 51, 52, 54, 118].	III	B
Визуализация		
У пациентов с остановкой сердца или гемодинамической нестабильностью предполагаемого сердечно-сосудистого происхождения рекомендуется ЭхоКГ, которая должна выполняться квалифицированными врачами сразу после ЭКГ в 12 отведениях.	I	C
У пациентов без рецидива боли в груди, нормальных результатов ЭКГ и нормальных уровней сТн (предпочтительно высокой чувствительности), но все еще с подозрением на ОКС, рекомендуется неинвазивный стресс-тест (предпочтительно с визуализацией) на провоцируемую ишемию или ККТА перед принятием решения об инвазивном подходе [91, 92, 98, 101, 105-108].	I	B
ЭхоКГ рекомендуется для оценки регионарной и глобальной функции ЛЖ и для подтверждения или исключения дифференциальных диагнозов. ^c	I	C
ККТА рекомендуется в качестве альтернативы ИКА для исключения ОКС, когда существует низкая или промежуточная вероятность ИБС и когда сТн и/или ЭКГ являются нормальными или неубедительными [105, 108, 110-114].	I	A
Мониторинг		
Рекомендуется непрерывный мониторинг ритма до тех пор, пока не будет установлен или исключен диагноз ИМбпСТ.	I	C
Рекомендуется госпитализировать пациентов с ИМбпСТ в отделение с возможностью постоянного мониторинга ритма.	I	C
Мониторинг ритма до 24 ч или до ЧКВ (в зависимости от того, что наступит раньше) рекомендуется пациентам с ИМбпСТ с низким риском развития сердечных аритмий. ^d	I	C
Мониторинг ритма в течение >24 ч рекомендуется пациентам с ИМбпСТ, находящимся в группе повышенного риска развития сердечных аритмий. ^e	I	C
Рекомендации по измерению биомаркеров для определения прогноза		
Не смотря на роль в диагностике, рекомендовано измерение вч-сТн для определения прогноза [12, 13, 119, 120].	I	B
Измерение дополнительных биомаркеров, таких как среднерегиональный про-А-тип натрийуретического пептида, высокочувствительный С-реактивный белок, среднерегиональный про-адреномедуллин, ростовой фактор дифференцировки 15, ст-ЖКСП, и копептин, не рекомендуется для рутинной оценки риска или прогноза [50, 127, 129].	III	B

Рекомендации по анти тромботической терапии у пациентов с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ		
Анти тромбоцитарная терапия		
АСК рекомендуется всем пациентам без противопоказаний при начальной пероральной НД 150-300 мг (или 75-250 мг в/в), а при ПД 75-100 мг/сут. для длительного лечения [179-181].	I	A
Ингибитор рецептора P2Y ₁₂ рекомендуется в дополнение к АСК. Поддерживающая терапия в течение 12 мес., если нет противопоказаний или ВРК [170, 171, 182].	I	A
Вариантами могут быть:		
• Прасургел у пациентов, получающих ингибитор рецептора P2Y ₁₂ , кому показано ЧКВ (60 мг НД, 10 мг/сут. в стандартной дозе, 5 мг/сут. для пациентов в возрасте ≥75 лет или с массой тела <60 кг) [171].	I	B
• Тикагрелор независимо от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной) (180 мг НД, 90 мг 2 раза/сут.) [170].	I	B
• Клопидогрел (300-600 мг НД, суточная доза 75 мг), только когда прасургел или тикагрелор недоступны, не могут переноситься или противопоказаны [182, 183].	I	C
Лечение антагонистами GP IIb/IIIa у пациентов, у которых коронарная анатомия неизвестна, не рекомендуется [188, 189].	III	A
Не рекомендуется назначать рутинное предварительное лечение ингибитором рецептора P2Y ₁₂ пациентам, у которых коронарная анатомия неизвестна и планируется раннее инвазивное лечение [174, 177, 178, 190, 191].	III	A
Периинтервенционная антикоагулянтная терапия		
Парентеральная антикоагуляция рекомендуется всем пациентам, в дополнение к анти тромбоцитарному лечению, во время постановки диагноза и, особенно, во время процедур реваскуляризации, в зависимости от риска тромботических и геморрагических осложнений [192, 193].	I	A
НФГ (скорректированный по весу в/в болюс во время ЧКВ 70-100 МЕ/кг или 50-70 МЕ/кг в комбинации с ингибитором GP IIb/IIIa; целевой диапазон активированного времени свертывания 250-350 с или 200-250 с при назначении ингибитора GP IIb/IIIa) рекомендуется пациентам, которым выполняется ЧКВ.	I	A
В случаях медикаментозного лечения или материально-технических ограничений для перевода пациента на ЧКВ в требуемые сроки рекомендуется фондапаринукс, и в таких случаях рекомендуется однократный болюс НФГ во время ЧКВ [183].	I	B
Рекомендуется выбирать антикоагулянты как в соответствии с риском тромботических и геморрагических осложнений, так и в соответствии с профилем эффективности и безопасности выбранного средства.	I	C
Пересечение в назначении НФГ и НМГ не рекомендуется [196].	III	B
Рекомендации послеоперационной и поддерживающей терапии пациентов с ОКСбпСТ		
Пациентам с ОКСбпСТ, которым имплантировали коронарный стент, рекомендуется ДАТТ с ингибитором рецептора P2Y ₁₂ вместе с АСК в течение 12 мес., если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения [170, 171, 225].	I	A
Рекомендации по применению антиангинальных препаратов в острой фазе ОКСбпСТ		
Пациентам с продолжающимися ишемическими симптомами и без противопоказаний рекомендуется сублингвальное или в/в введение нитратов и раннее начало лечения ББ.	I	C
Рекомендуется продолжать длительную терапию ББ, если у пациента нет явной СН.	I	C
В/в нитраты рекомендуются пациентам с неконтролируемой гипертензией или признаками СН.	I	C
Рекомендации по комбинированию антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпСТ, требующих длительного приема ОАК		
Профилактика инсульта рекомендуется пациентам с ФП с ≥1 не связанным с полом CHA ₂ DS ₂ -VASc фактором риска инсульта, (≥1 у мужчин или ≥2 у женщин). Пациентам с ≥2 факторами риска инсульта, не связанными с полом, рекомендуется применение ОАК [255-259].	I	A
Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий		
Терапия антикоагулянтами		
Во время ЧКВ рекомендована дополнительная парентеральная антикоагулянтная терапия, независимо от сроков давности приема последней дозы ОАК, и при МНО <2,5 у пациентов, принимающих АВК.	I	C
Терапия антиагрегантами		
Пациентам с ФП и оценкой по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥1 для мужчин и ≥2 для женщин в качестве стратегии по умолчанию рекомендуется ДАТ, включающая НОАК в рекомендуемой дозе для профилактики инсульта + один пероральный антиагрегант (предпочтительно клопидогрел), после короткого периода ТАТ (до 1 нед. после острого события) [238-241, 244, 245].	I	A
В срок до 1 нед. рекомендуется перипроцедурное назначение ДАТТ, состоящей из АСК и клопидогрела [238-241, 244, 245].	I	A
Прекращение антиагрегантной терапии у пациентов, получавших ОАК, рекомендуется через 12 мес. [236-239, 246].	I	B
Использование тикагрелора или прасургела в составе ТАТ не рекомендуется.	III	C
Рекомендации по реваскуляризации миокарда		
Время начала инвазивной стратегии		
Неотложная инвазивная стратегия (<2 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев очень высокого риска:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> • Гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок; • Рецидивирующая или продолжающаяся боль в грудной клетке, устойчивая к медикаментозному лечению; • Жизнеугрожающие аритмии или остановка сердца; • Механические осложнения ИМ; • ОСН, явно возникшая в связи с ОКСбпСТ; • Стойкая депрессия сегмента ST >1 мм в ≥6 отведениях в совокупности с подъемом ST в aVR и/или V1. 		

Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) рекомендована пациентам, по крайней мере, с одним из следующих критериев высокого риска: • Диагноз ИМбпST, поставленный на основе диагностического алгоритма, рекомендованного в Разделе 3; • Динамические или предположительно новые изменения сегмента ST/T, в совокупности указывающие на продолжающуюся ишемию; • Преходящая элевация сегмента ST [273, 362]; • Умма баллов по шкале GRACE >140 [271, 272, 277].	I	A
Селективная инвазивная стратегия после прохождения соответствующего теста на ишемию или обнаружения обструктивной ИБС по ККТА рекомендуется пациентам, определяемых в группу низкого риска [267, 268, 363].	I	A
Технические аспекты		
Радиальный доступ рекомендуется в качестве стандартного подхода, если этому нет препятствий [336, 337].	I	A
При ЧКВ рекомендуется установка СЛП, нежелезные голометаллических, не зависимо от следующих факторов: • Клиническая картина; • Тип поражения; • Планируемое внесердечное хирургическое вмешательство; • Ожидаемая продолжительность ДАТТ; • Сопутствующая антикоагулянтная терапия [354, 365, 366].	I	A
При выборе метода реваскуляризации (ЧКВ только артерии-причины ОКС/многососудистое ЧКВ/КШ) стоит учитывать клинический статус пациента, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть поражения (т.е. локализация и другие ангиографические характеристики поражения (шкала оценки SYNTAX)), соответственно с принципами выбора методики при стабильной ИБС [350]. Однако для принятия решения о выполнении ЧКВ только артерии-причины острого события не требуется консультация Heart Team.	I	B
Рекомендации по ИМ с необструктивными коронарными артериями		
Рекомендуется следовать диагностическому алгоритму, чтобы дифференцировать истинный MINOCA от альтернативных диагнозов у всех пациентов с начальным рабочим диагнозом MINOCA.	I	C
Всем пациентам с MINOCA без определенной основной причины рекомендуется выполнять МРТ сердца [370].	I	B
Рекомендуется вести пациентов с первоначальным диагнозом MINOCA и окончательно установленной основной причиной в соответствии с рекомендациями по конкретным заболеваниям.	I	C
Рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпST с СН или кардиогенным шоком		
Пациентам с ОКС, осложненным кардиогенным шоком, рекомендуется экстренное выполнения коронарографии [205, 416, 417].	I	B
Пациентам с ОКС с кардиогенным шоком рекомендуется экстренное выполнение ЧКВ артерии-причины ОКС, независимо от времени начала появления симптомов, если это позволяет анатомия коронарных артерий [205, 417].	I	B
Если пациентам с кардиогенным шоком ЧКВ не может быть выполнено из-за особенностей анатомии коронарных артерий, рекомендуется выполнение КШ [205, 417].	I	B
Рекомендуется выполнение экстренной ЭхоКГ для немедленной оценки функции ЛЖ и клапанного аппарата и исключения механических осложнений.	I	C
В случае нестабильной гемодинамики, рекомендуется неотложная хирургическое или эндоваскулярное вмешательство для ликвидации механических осложнений, строго по решению Heart Team.	I	C
Рутинное применение ВАБК у пациентов с ОКС, кардиогенным шоком без механических осложнений не рекомендуется [413-415].	III	B
Рутинная неотложная реваскуляризация поражений, не являющихся причиной ОКС, для пациентов с ОКСбпST с многососудистым поражением и кардиогенным шоком, не рекомендуется [346, 408].	III	B
Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST с сахарным диабетом		
Рекомендовано проверять всех пациентов с ОКСбпST на наличие диабета и часто мониторировать уровень глюкозы крови пациентам с установленным диабетом и гипергликемией при поступлении.	I	C
Рекомендуется избегать гипогликемию [424-427].	I	B
Рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST и ХБП		
Стратификация риска при ХБП		
Рекомендовано применение таких же терапевтического и диагностического подходов, как для пациентов с нормальной функцией почек, с соответствующей корректировкой дозы при наличии показаний.	I	C
Рекомендовано оценивать функцию почек по СКФ у всех пациентов.	I	C
Реваскуляризация миокарда у пациентов с ХБП		
Пациентам, подвергающимся инвазивной стратегии, рекомендуется гидратация изотоническим солевым раствором и применение низко- или изосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме) [205, 441, 442, 445, 446].	I	A
Рекомендации по лечению пожилых пациентов с ОКСбпST		
Рекомендовано применение одинаковых стратегий диагностики, как для пожилых, так и для молодых пациентов [458].	I	B
Рекомендовано применение одинаковых инвазивных стратегий, как для пожилых, так и для молодых пациентов [463, 467].	I	B
Рекомендуется подбирать антитромботическую терапию и её дозы, как и препараты вторичной профилактики, учитывая функцию почек и особые противопоказания [461].	I	B
Рекомендации по ведению образа жизни после ОКСбпST		
Рекомендуется поддержание более ЗОЖ в дополнение к соответствующей фармакотерапии для снижения количества всех факторов риска смертности и заболеваемости от сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем [487-497].	I	A

Рекомендуется применение когнитивных поведенческих влияний на людей в качестве поддержке населения в ведении ЗОЖ [498-500].	I	A
Междисциплинарная кардиологическая реабилитация, включающая физические упражнения, рекомендуется, как эффективное средство для пациентов с ИБС для достижения ЗОЖ и управления факторами риска для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, а также для улучшения состояния здоровья и качества жизни [487, 497, 501].	I	A
Привлечение специалистов разных профилей здравоохранения (кардиологов, терапевтов, медсестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов, фармацевтов) рекомендуется для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, а также для улучшения качества жизни, связанного со здоровьем [492, 499, 502, 503].	I	A
Рекомендовано привлечение психиатра для купирования симптомов депрессии у пациентов с ИБС с целью улучшения качества жизни [504, 505].	I	B
Рекомендуется ежегодное прививание от гриппа у пациентов с ИБС, особенно старшей возрастной группы, с целью снижения заболеваемости гриппом [505-511].	I	B
Рекомендации по длительной фармакотерапии после ОКС (за исключением антитромботической терапии)		
Липид-снижающие препараты		
Статины рекомендуются всем пациентам с ОКСбпСТ. Целью является снижение уровня ХС-ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и/или достижение уровня ХС-ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) [533, 534].	I	A
Если целевое значение ^f ХС-ЛНП не достигается через 4-6 нед. при применении максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом [514, 535].	I	B
Если целевое значение ^f ХС-ЛНП не достигается через 4-6 нед., несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9 [520, 535].	I	B
иАПФ или БРА		
ИАПФ (или БРА в случае непереносимости иАПФ) рекомендуются пациентам с СН со сниженным ФВ ЛЖ ($< 40\%$), диабетом или ХБП, если нет противопоказаний (например, тяжелая почечная недостаточность, гиперкалиемия и т.д.), с целью снижения смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [536-538].	I	A
ББ		
ББ рекомендуются пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ или СН со сниженным ФВ ЛЖ ($< 40\%$) [539-541].	I	A
АМР		
АМР рекомендуются пациентам с СН со сниженной ФВ ЛЖ ($< 40\%$) с целью снижения смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [548, 549].	I	A
Ингибиторы протонной помпы		
Одновременное применение ингибитора протонной помпы рекомендуется пациентам, получающим монотерапию АСК, ДАТТ, ДАТ, ТАТ или ОАК, которые подвержены высокому риску желудочно-кишечного кровотечения, с целью снижения риска желудочных кровотечений [169].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — не применяется к пациентам, выписанным в тот же день, у которых был исключен ИМбпСТ, ^d — если нет ни одного из следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, большие аритмии, ФВ ЛЖ $< 40\%$, неудачная реперфузия, дополнительные критические коронарные стенозы крупных сосудов, осложнения, связанные с ЧКВ или оценка риска по шкале GRACE > 140 , ^e — если присутствует один или несколько из вышеперечисленных критериев, ^f — для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (например, пациентов с ОКС) рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня и целевое значение ХС-ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл).

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ВПК — высокий риск кровотечений, АВК — антагонист витамина К, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, в/в — внутривенно(ый), вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЗОЖ — здоровый образ жизни, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКА — инвазивная коронарная ангиография, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ККТА — коронарная компьютерная томографическая ангиография, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное соотношение, МРТ — магнитно-резонансная томография, НД — нагрузочная доза, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, НОАК — новый пероральный антикоагулянт, не являющийся антагонистом витамина К, ОАК — пероральный антикоагулянт/антикоагуляция, ОКС — острые коронарные синдромы, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПД — поддерживающая доза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ст-ЖКСП — сердечный тип протеина, связывающего жирные кислоты, сТн — сердечный тропонин, СН — сердечная недостаточность, ТАТдвтт — тройная антитромботическая терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, гипертония, возраст ≥ 75 лет (2 балла), диабет, инсульт (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74, пол (женский), GP — гликопротеин, GRACE — Всемирный регистр острых коронарных событий, ESC — Европейское общество кардиологов, MINOCA — инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, SYNTAX — SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (Синергизм между ЧКВ с TAXUS и кардиохирургией).

15. WEB-дополнения

Дополнительные данные с дополнительными рисунками, таблицами и текстом, дополняющими полный текст, доступны на веб-сайте European Heart Journal и через веб-сайт ESC по адресу www.escardio.org/guidelines.

16. Приложение

Авторы/члены Рабочей группы: Emanuele Barbato, Advanced Biomedical Sciences, University Federico II, Napoli, Italy; **Olivier Barthélémy**, Sorbonne Université, ACTION Study Group, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) (AP-HP), Paris, France; **Johann Bauersachs**, Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; **Deepak L. Bhatt**, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, United States of America; **Paul Dendale**, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgium; **Maria Dorobantu**, Cardiology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; **Thor Edvardsen**, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; **Thierry Folliguet**, UPEC, Cardiac surgery, Hôpital Henri Mondor (Assistance Publique Hôpitaux de Paris), Créteil, France; **Chris P. Gale**, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; **Martine Gilard**, Cardiology, CHU La Cavale Blanche, Brest, France; **Alexander Jobs**, Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Germany; **Peter Jüni**, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada; **Ekaterini Lambrinou**, Department of Nursing, School of Health Sciences, Cyprus University of Technology, Limassol, Cyprus; **Basil S. Lewis**, Cardiovascular Clinical Trials Institute, Lady Davis Carmel Medical Center and the Ruth and Bruce Rappaport School of Medicine, Haifa, Israel; **Julinda Mehilli**, Munich University Clinic, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; **Emanuele Meliga**, Interventional Cardiology, AO Mauriziano Umberto I, Turin, Italy; **Béla Merkely**, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary; **Christian Mueller**, Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) and Cardiology, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland; **Marco Roffi**, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; **Frans H. Rutten**, General Practice, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; **Dirk Sibbing**, Privatklinik Lauterbacher Mühle am Ostersee, Munich, Germany; and Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany; **George C. M. Siontis**, Department of Cardiology, University Hospital of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland.

Комитет ESC по Практическим Рекомендациям (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Béla Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Национальные кардиологические общества ESC, которые активно участвовали в процессе пересмотра руководств ESC 2020г по ведению пациентов с ОКСбнST. **Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Mohammed Chettibi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy I. Stelmashok; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Marc Claeys; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljugić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Marinov Gatzov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Martin Mates; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Rikke Sorensen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Khaled Shokry; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Olli A. Kajander; **France:** French Society of Cardiology, Philippe Commeau; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Nikas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Dávid Becker; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjörg J. Guðmundsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Aaron J. Peace; **Israel:** Israel Heart Society, Roy Beigel; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Ciro Indolfi; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Nazipa Aidargaliyeva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Philippe Degrell; **Malta:** Maltese Cardiac

Society, Andrew Cassar Maempel; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Peter Damman; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Terje K. Steigen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, João Morais; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan Pavlović; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Marek Orban; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibañez; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Robin Hofmann; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Oliver Gaemperli; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faouzi Addad; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Eralp Tutar; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Nina Karia.

Литературные ссылки доступны в соответствующем разделе на сайте ESC
www.escardio.org/guidelines.