

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ

Оценка жесткости сосудистой стенки у пожилых пациентов с АГ во взаимосвязи с гериатрическими синдромами

Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с АГ и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ)

Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с АГ врачами терапевтами-участковыми

Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с ХСН в РФ

Продольная деформация свободной стенки правого желудочка как прогностический критерий исходов у пациентов с легочной гипертензией

Международный регистр АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции

Рекомендации РКО по ведению пациентов с ОКСбпST 2020

Рекомендации РКО по ведению пациентов с брадиаритмиями 2020

В ФОКУСЕ:

Артериальная гипертензия





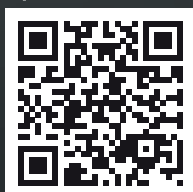
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции смертности от инфаркта миокарда^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

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



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
3. https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 193811/LCZ696/ALL/0421/1



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 (4) 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

Галявич 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, член-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)

Ревинский 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

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-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 (4) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (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. Kashtalap (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

Zhanna D. Kobalava (Moscow)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

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

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.

Влияние висцерального ожирения на эластичность магистральных артерий и сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа

9 Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.
Effect of visceral obesity on main artery elasticity and vascular age in patients with hypertension, obesity, and type 2 diabetes

Попов В. В., Новикова И. А., Трохова М. В.

Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией

18 Popov V. V., Novikova I. A., Trokhova M. V.
Features of multimorbidity in elderly and senile people with hypertension

Калинкин А. Л., Сорокин А. С.

Нарушения сна — факторы риска и маркеры артериальной гипертензии у молодых лиц с нормальной массой тела

26 Kalinkin A. L., Sorokin A. S.
Sleep disorders — risk factors and hypertension markers in young people with normal body weight

Лузина А. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В.
Оценка жесткости сосудистой стенки у пожилых пациентов с артериальной гипертензией во взаимосвязи с гериатрическими синдромами

32 Luzina A. V., Runikhina N. K., Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V.
Association of vascular stiffness and geriatric syndromes in hypertensive elderly patients

Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Личикаки В. А., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Баев А. Е.
Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения

39 Zyubanova I. V., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Gusakova A. M., Ryabova T. R., Baev A. E.
Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up

Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А., Кравчук В. Н., Шматов Д. В., Сорокин А. А., Ерофеев А. А., Луценко В. А., Султанов Р. В., Шаббаев А. Р., Раджабов И. М., Багдавадзе Г. Ш., Заркуа Н. Э., Матусевич В. В., Вайман Е. Ф., Солобьев А. И., Лидер Р. Ю., Порханов В. А., Хубулава Г. Г.
Динамика резистентной артериальной гипертензии в послеоперационном периоде каротидной эндатерэктомии с сохранением каротидного гломуса и с его отсечением

46 Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Chernyavsky M. A., Kravchuk V. N., Shmatov D. V., Sorokin A. A., Erofeev A. A., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Shabaev A. R., Radzhabov I. M., Bagdavazde G. Sh., Zarkua N. E., Matusevich V. V., Vaiman E. F., Solobuev A. I., Leader R. Yu., Porkhanov V. A., Khubulava G. G.
Dynamics of resistant hypertension in the postoperative period of carotid endarterectomy with and without carotid body saving

Лосик Д. В., Козлова С. Н., Кривошеев Ю. С., Пономаренко А. В., Пономарев Д. Н., Покушалов Е. А., Большакова О. О., Жабина Е. С., Лясникова Е. А., Корельская Н. А., Трукшина М. А., Тулинцева Т. Э., Конради А. О.

Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ)

54 Losik D. V., Kozlova S. N., Krivosheev Yu. S., Ponomarenko A. V., Ponomarev D. N., Pokushalov E. A., Bolshakova O. O., Zhabina E. S., Lyasnikova E. A., Korelskaya N. A., Trukshina M. A., Tulintseva T. E., Konradi A. O.
Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT)

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М., Булгакова Е. С., Орлов Д. О., Курилов И. В.
Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертензией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации

61 Drapkina O. M., Shepel R. N., Drozdova L. Yu., Kalinina A. M., Bulgakova E. S., Orlov D. O., Kurilov I. V.
Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions

Донирова О. С., Протасов К. В., Дониров Б. А., Батунова Е. В.
Роль растворимого ST2 в краткосрочном
прогнозировании острой сердечной недостаточности
при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

74

Donirova O. S., Protasov K. V., Donirov B. A., Batunova E. V.
Role of soluble ST2 in short-term prediction of acute heart
failure in acute ST-elevation myocardial infarction

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Цыганкова О. В., Веретюк В. В.

Фенотипические кластеры пациентов с хронической
сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной
фракцией выброса: новые данные и перспективы

81

Tsygankova O. V., Veretyuk V. V.

Phenotypic clusters in heart failure with preserved
and mid-range ejection fraction: new data and perspectives

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE

Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Архипов М. В.,
Галывич А. С., Козиолова Н. А., Ложкина Н. Г.,
Резник Е. В., Саласюк А. С., Фролов М. Ю.,
Чесникова А. И., Чумачек Е. В., Шпагина Л. А.

Фармакоэпидемиологический анализ рутинной
практики ведения пациентов с хронической сердечной
недостаточностью в Российской Федерации. Часть I

93

Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Arkhipov M. V.,
Galyavich A. S., Koziołova N. A., Lozhkina N. G.,
Reznik E. V., Salasyuk A. S., Frolov M. Yu.,
Chesnikova A. I., Chumachek E. V., Shpagina L. A.

Pharmacoepidemiological analysis of routine management
of heart failure patients in the Russian Federation. Part I

Голухова Е. З., Сливнева И. В., Мамалыга М. Л.,
Маратов Д. И., Алехин М. Н., Скопин И. И., Антонова Д. Е.

Продольная деформация свободной стенки правого
желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии
как прогностический критерий неблагоприятных исходов
у пациентов с легочной гипертензией: систематический
обзор и метаанализ

103

Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Mamalyga M. L.,
Marapov D. I., Alekhin M. N., Skopin I. I., Antonova D. E.

Right ventricular free-wall longitudinal speckle tracking strain
as a prognostic criterion of adverse outcomes in patients
with pulmonary hypertension: a systematic review
and meta-analysis

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г.,
Беленков Ю. Н., Конради А. О. и др.

Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных
заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование
SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов
неблагоприятных исходов острой стадии новой
коронавирусной инфекции

116

Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G.,
Belenkov Y. N., Konradi A. O., et al.

International register "Dynamics analysis of comorbidities
in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis
of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

METHODOLOGICAL ASPECTS

Ким О. Т., Драпкина О. М., Родионова Ю. В.

Публикационная активность исследователей
по медицинским специальностям на русском языке
во время пандемии COVID-19: итоги года

132

Kim O. T., Drapkina O. M., Rodionova Yu. V.

Russian-language publication activities of medical
researchers during the COVID-19 pandemic:
results of the year

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Керчева М. А., Рябов В. В.

Роль макрофагов в формировании кардиоренального
синдрома при инфаркте миокарда

143

Kercheva M. A., Ryabov V. V.

Role of macrophages in cardiorenal syndrome development
in patients with myocardial infarction

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа Российского кардиологического
общества (РКО)

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020

149

The Task Force of the Russian Society
of Cardiology (RSC)

2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome
without ST segment elevation

Рабочая группа Российского кардиологического
общества (РКО)

Брадиаритмии и нарушения проводимости.
Клинические рекомендации 2020

203

The Task Force of the Russian Society
of Cardiology (RSC)

2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias
and conduction disorders



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

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

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Больше года мы живем в новой реальности, связанной с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая в значительной степени определяет повседневную практику врачей разных специальностей, в т.ч. кардиологов. По-прежнему отменяются очные медицинские конференции, стало привычным онлайн общение, повышается значимость телемедицины. Масштабы последствий COVID-19 нам еще предстоит оценить, но уже общепризнана ее способность индуцировать пролонгированные во времени устойчивые симптомы как общего, так и специфического характера, что послужило основанием для появления термина “постковидный синдром”. Мы стали свидетелями стремительных темпов научных исследований, которые стали, с одной стороны, благословением в виде разработки вакцин, а с другой, проклятием, в виде опровержений и некорректных результатов наблюдательных исследований. С привычной методологии “доказательной медицины” мы вернулись во многом к патофизиологическому подходу в выборе тактики и стратегии лечения. Повсеместно наблюдается учащение синдрома выгорания у врачей. В пандемию зарегистрировано снижение госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением смертности от инфаркта миокарда и частоты декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Стал очевидным факт, что отмена сердечно-сосудистых препаратов, улучшающих прогноз, ассоциирована с более высокой смертностью в острой и пост-острой фазе. В разделе “Методические аспекты” данного номера журнала проанализирована годовая публикационная активность исследователей во время пандемии COVID-19 по медицинским специальностям на русском языке. Настоящий выпуск журнала посвящен в основном проблеме артериальной гипертензии (АГ), но содержит также интересные материалы по сопряженным проблемам, в частности сердечной недостаточности и инфаркту миокарда. В оригинальных исследованиях освещены проблемы лечения резистентной АГ, ведения пациентов разных возрастных групп. Большой практический интерес представляет материал по оценке качества диспансерного наблюдения взрослого населения Российской Федерации с АГ.



Кобалава Жанна Давидовна



Недогода Сергей Владимирович

Перед Вами очередной номер Российского кардиологического журнала, который в большой степени посвящен проблеме артериальной гипертензии. Обращает на себя внимание, что значительная часть работ посвящена проблемам повышенного артериального давления (АД) при ожирении и избыточной массе тела, апное и коморбидной патологии. Эти статьи, несомненно, окажутся весьма полезными практикующим врачам для более эффективного контроля АД в приведенных клинических ситуациях.

Большой практический интерес представляют публикации по различным аспектам резистентной артериальной гипертензии, поскольку в них есть понимание не только глобальности и важности проблемы, но и предложены пути ее решения, которые могут быть уже сегодня применены в реальной клинической практике.

Несомненно, одной из наиболее интересных публикаций являются результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ). По сути это одна из первых работ по практическому внедрению составляющих искусственного интеллекта, который приходит в повседневную деятельность врача все активнее.

Традиционно не останутся без внимания медицинского сообщества очередные клинические рекомендации, подготовленные экспертами Российского кардиологического общества — “Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы” и “Брадиаритмии и нарушения проводимости”.

Особо хотелось бы отметить анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2), с оценкой прогностически неблагоприятных факторов. Эта работа не только очень своевременна и необходима, но и в значительной степени базируется на данных отечественных центров, что особенно важно для выстраивания дальнейшей стратегии борьбы с эпидемией COVID-19.

С уважением и пожеланием здоровья, от имени редколлегии

Кобалава Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Опубликованы данные о половых различиях исходов и ведения больных с инфарктом миокарда (ИМ) 2 типа. Kimenai, et al. (2021) в Швеции включили в анализ данные 57 тыс. больных с ИМ 1 типа и 6,5 тыс. — 2 типа. Медиана возраста у больных ИМ 2 типа была выше на 5 лет (73 и 78 лет, соответственно). Доли мужчин и женщин по проведенным эхокардиографии и коронароангиографии не отличались. У женщин реже была снижена сократимость левого желудочка и реже обнаруживались стенозы коронарных артерий. Независимо от пола, при 2 типе ИМ была выше вероятность летального исхода; среди лиц с 2 типом ИМ вероятность смерти была выше у мужчин.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Авторы из США Birger, et al. (2021) изучали паттерны расходов взрослого населения относительно сердечно-сосудистой патологии в период с 1996 по 2016гг. Расходы выросли за 20 лет с 212 до 320 млрд долларов США, с увеличением населения страны на 52 млн человек и среднего возраста населения — с 33 до 37 лет. Больше половины расходов приходилось на социальную страховку, 37% — на частную страховку, а 9% — на самостоятельную оплату услуг. Рост расходов в течение периода обуславливался, главным образом, за счёт артериальной гипертензии, дислипидемии, фибрилляции предсердий.

(По данным: *Circulation*, 2021)

Международная группа авторов, Ren, et al. (2021) изучали в метаанализе связь антигипертензивной терапии с риском и тяжестью COVID-19. Включены данные 2,1 млн пациентов, среди которых были получавшие соответствующее лечение. Не обнаружено взаимосвязи между предшествующим (до инфекции) приёмом лекарственных средств (включая блокаторы системы ангиотензина, блокаторы каналов кальция, бета-блокаторы, диуретики) и тяжестью течения COVID-19. Более того, при анализе данных только больных гипертензией показано, что предшествующая терапия антагонистами ангиотензиновых рецепторов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента снижала тяжесть течения инфекции и риск смертельного исхода.

(По данным: *J Cardiol*, 2021)

Голландские исследователи изучали прогностическое значение индекса объёма левого предсердия при аортальной регургитации и двустворчатом клапане аорты. В международный регистр, Butcher, et al. (2021), было включено пять сотен человек с умеренной и тяжёлой регургитацией, средний возраст 45 лет. Наблюдение длилось 23 мес. (медиана). При

сравнении с пациентами с нормальным индексом объёма левого предсердия (<35 мл/м²), при повышенном (≥ 35 мл/м²) чаще регистрировалось событие операции или смерти как через год, так и через 5 лет. Увеличенное предсердие ассоциировалось с более коротким периодом, свободным от сердечно-сосудистых событий, независимо от фракции выброса левого желудочка, диаметра корня аорты, конечно-диастолического и конечно-систолического диаметра левого желудочка.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Уровень цистатина С в условиях интенсивной терапии более эффективен в долгосрочном прогнозе смертельного исхода, чем уровень креатинина. Шведские авторы Helmersson-Karlqvist, et al. (2021) включили данные 22,5 тыс. пациентов из отделений интенсивной терапии, у которых в момент поступления анализировались оба показателя. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 5 лет. Снижение скорости клубочковой фильтрации достоверно было связано с сердечно-сосудистой летальностью. Однако добавление цистатина С позволило существенно реклассифицировать прогностические данные.

(По данным: *Circulation*, 2021)

Приводятся данные метаанализа применения теноктеплазы при тромбозе у пациентов с инсультом. Oliveira, et al. (2021) включили данные из 8 исследований с общим числом пациентов 2 тыс. В сравнении с альтеплазой у теноктеплазы не хуже эффективность, при этом её применение дешевле, фармакокинетический профиль более благоприятный.

(По данным: *Am J Emerg Med*, 2021)

Авторы из Канады и США Sparrow, et al. (2021) изучали этнические и социально-экономические различия пациентов, которым проводилась окклюзия ушка левого предсердия. Включались госпитализации с 2015 по 2018гг, всего 6,5 тыс. человек. Пациенты ранжировались по расе, этнической принадлежности, месту жительства соответственно среднему доходу в территориальном образовании. Больше половины госпитализированных были мужчины, а лица чёрной расы (black) и латинской (Hispanic) либо “иной” этнической принадлежности составляли 5% когорты. Число процедур на душу населения было почти в 2,5 раза выше для белых, чем для чёрных пациентов. У чёрных пациентов риск серьёзных нежелательных явлений был в 16 раз выше, чем у белых. Исходы существенно различались по расе и этносу, но не по уровню дохода.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Влияние висцерального ожирения на эластичность магистральных артерий и сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.

Цель. Оценить влияние висцерального ожирения на эластичность магистральных артерий и сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. 320 больных II-III стадий АГ 45-70 лет были разделены на 4 группы: "изолированной" АГ (1 группа), АГ и ожирением (2 группа), АГ, ожирением и СД 2 типа (3 группа), АГ и СД 2 типа без ожирения (4 группа). Оценивали клинический статус, параметры висцерального ожирения, эластичность магистральных артерий, величину сосудистого возраста. Применяли непараметрические методы статистики, корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты. Не менее 50% всех больных имели висцеральное ожирение, несмотря на отсутствие ожирения по индексу массы тела в 1 и 4 группах: 57,5 vs 100,0 vs 50,0% в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно ($p < 0,0001$).

В группах, где АГ сочеталась с ожирением ± СД 2 типа, доля пациентов с содержанием лептина $>32,7$ нг/мл статистически значимо повышалась до 80% (суммарно по 2 и 3 группам) по сравнению с 25,0% среди лиц с АГ без ожирения (суммарно по 1 и 4 группам). Отмечен достоверный рост процента лиц со снижением уровня адипонектина $<14,6$ нг/мл среди больных с сочетанием АГ и СД 2 типа ± ожирением (суммарно 45% по 3 и 4 группам) в сравнении с больными с АГ без СД 2 типа ± ожирением (суммарно 22,5% по 1 и 2 группам).

При оценке индекс висцерального ожирения (VAI) был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с "изолированной" АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (2,96 [2,36; 3,98] vs 1,87 [1,40; 2,67] vs 2,22 [1,61; 3,26] у.е., соответственно). Более высокий процент лиц с дисфункцией жировой ткани отмечен во 2 и 3 группах в сравнении с 1 и 4 (75 vs 81,1 vs 41,5 vs 53,4%, соответственно, $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,023$, $p_{3-4} = 0,002$).

Наибольший процент лиц со скоростью распространения пульсовой волны >10 м/с закономерно чаще встречался среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (77,0 vs 57,9 и 55,3%, соответственно, $p_{1-3} = 0,004$, $p_{2-3} = 0,006$).

Сосудистый возраст был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении с 3 и 4 группами (64,0 [57,8; 71,0] vs 69,0 [62,0; 73,0] и 69,5 [66,0; 74,3] лет, соответственно), а также во 2 группе в сравнении с 4 (64,0 [56,5; 70,5] vs 69,5 [66,0; 74,3] лет). Пятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа и больных с АГ и СД 2 типа без ожирения по сравнению и с пациентами с "изолированной" АГ, и с лицами с АГ и ожирением (5,9 [3,9; 7,9] и 6,5 [4,7; 8,7] vs 4,4 [2,7; 6,8] и 3,6 [2,4; 5,8] у.е., соответственно).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между показателями висцерального ожирения, эластичностью магистральных артерий, величиной сосу-

дистого возраста и 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений, продемонстрировав нюансы течения АГ в каждой из изучаемых групп.

Заключение. Выявлены особенности влияния висцерального ожирения на эластичность магистральных артерий и сосудистый возраст у больных АГ по мере присоединения к ней ожирения и СД 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, сахарный диабет, сосудистый возраст.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет средств гранта ученых ВолГМУ, приказ 29-КО от 02.06.2020.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Стаценко М. Е.* — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3306-0312, Деревянченко М. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6232-4583.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРПВм — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа, СРПВэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, у.е. — условные единицы, ЧСС — частота сердечных сокращений, АТД — дисфункция жировой ткани, VAI — индекс висцерального ожирения.

Рукопись получена 15.04.2021

Рецензия получена 22.04.2021

Принята к публикации 23.04.2021



Для цитирования: Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Влияние висцерального ожирения на эластичность магистральных артерий и сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4466. doi:10.15829/1560-4071-2021-4466

Effect of visceral obesity on main artery elasticity and vascular age in patients with hypertension, obesity, and type 2 diabetes

Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.

Aim. To assess the effect of visceral obesity on main artery elasticity and vascular age in patients with hypertension (HTN), obesity, and type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. A total of 320 patients with stage II-III HTN aged 45-70 years were divided into 4 groups: isolated HTN (group 1), HTN and obesity (group 2), HTN, obesity and T2D (group 3), HTN and T2D without obesity (group 4). We assessed the clinical status, parameters of visceral obesity, main artery elasticity, and vascular age. We used nonparametric statistics, Spearman correlation analysis.

Results. At least 50% of all patients had visceral obesity, despite no BMI-estimated obesity in groups 1 and 4: 57,5 vs 100,0 vs 100,0 vs 50,0% in groups 1, 2, 3 and 4, respectively ($p < 0,0001$).

In the groups where hypertension was combined with obesity and T2D, the proportion of patients with leptin content above 32,7 ng/ml significantly increased to 80% (in total for groups 2 and 3) compared with 25,0% among HTN people without obesity (in total for groups 1 and 4). There was a significant increase in proportion of patients with an adiponectin decrease $<14,6$ ng/ml among patients

with a combination of HTN and T2D ± obesity (45% in total for groups 3 and 4) in comparison with those with HTN and without T2D ± obesity (22,5% in total for groups 1 and 2).

The visceral adiposity index (VAI) was significantly higher among patients with HTN, obesity and T2D compared with those with isolated HTN and HTN in combination with T2D only (2,96 [2,36; 3,98] vs 1,87 [1,40; 2,67] vs 2,22 [1,61; 3,26], respectively). A higher proportion of subjects with adipose tissue dysfunction was noted in groups 2 and 3 compared to groups 1 and 4 (75 vs 81,1 vs 41,5 vs 53,4%, respectively, $p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-4}=0,023$, $p_{3-4}=0,002$).

The proportion of patients with a pulse wave velocity >10 m/s was consistently more common among patients of group 3 compared with patients in groups 1 and 2 (77,0 vs 57,9 and 55,3%, respectively, $p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,006$).

Vascular age was significantly lower in group 1 compared with groups 3 and 4 (64,0 [57,8; 71,0] vs 69,0 [62,0; 73,0] and 69,5 [66,0; 74,3] years, respectively), as well as in group 2 compared with group 4 (64,0 [56,5; 70,5] vs 69,5 [66,0; 74,3] years). The 5-year risk of cardiovascular events was significantly higher among patients with hypertension, obesity and T2D and those with HTN and T2D without obesity, compared with patients with isolated HTN, and with those with HTN and obesity (5,9 [3,9; 7,9] and 6,5 [4,7; 8,7] vs 4,4 [2,7; 6,8] and 3,6 [2,4; 5,8], respectively). Correlation analysis revealed the relationship between the visceral obesity parameters, main artery elasticity, vascular age and the 5-year risk of cardiovascular events, demonstrating the special aspects of HTN course in each of the studied groups.

Conclusion. The paper showed peculiarities of the effect of visceral obesity on main artery elasticity and vascular age in patients with HTN in combination with obesity and T2D.

Keywords: hypertension, visceral obesity, diabetes, vascular age.

Relationships and Activities. The study was performed at the expense of scientists' grant of Volgograd State Medical University (order 29-KO dated June 2, 2020).

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Statsenko M. E. * ORCID: 0000-0002-3306-0312, Derevyanchenko M. V. ORCID: 0000-0002-6232-4583.

*Corresponding author: mestatsenko@rambler.ru

Received: 15.04.2021 **Revision Received:** 22.04.2021 **Accepted:** 23.04.2021

For citation: Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V. Effect of visceral obesity on main artery elasticity and vascular age in patients with hypertension, obesity, and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4466. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4466

В настоящее время сохраняется тенденция к росту распространенности ожирения [1] и закономерно увеличению числа лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа [2]. Обе нозологии повышают риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Так, наличие у больного СД артериальной гипертензии (АГ) дополнительно четырёхкратно увеличивает риск [3].

Патогенетическими механизмами поражения сосудов у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа являются не только дисфункция эндотелия, гиперурикемия, активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, секреция провоспалительных цитокинов, нарушения микроциркуляции, снижение эластичности магистральных сосудов, но и дополнительные, присущие ожирению, СД 2 типа — висцеральное ожирение, нарушения углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентность. В более ранних работах мы уже рассматривали роль системного низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности в поражении органов-мишеней у лиц с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также значение лептина и адипонектина в повышении жесткости сосудистой стенки у лиц с АГ в сочетании с ожирением [4-9].

Целью данной работы явилась оценка влияния висцерального ожирения на эластичность магистральных артерий и сосудистый возраст у больных АГ, ожирением и/или СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование включено 320 больных II-III стадий АГ 45-70 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД). Пациенты

были рандомизированы на 4 группы, сопоставимые по полу, возрасту, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню “офисного” систолического АД (САД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС) в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и/или СД 2 типа. Первую группу составили 102 пациента с “изолированной” АГ — без ожирения и СД 2 типа, вторую — 90 пациентов с АГ и ожирением, третью — 96 пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа, четвертую — 32 пациента с АГ и СД 2 типа без ожирения (табл. 1). Больные СД 2 типа (3 и 4 группы) были также сопоставимы по длительности его течения и дозировкам гипогликемических препаратов. Группами контроля являлись 1 и 4 группы. Критерии исключения из исследования: неконтролируемая злокачественная АГ, ранний период после острого коронарного синдрома и острых нарушений мозгового кровообращения (до 6 мес.), гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД 1 типа, ожирение III степени, клинически выраженная печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек выше С3б стадии, алкогольная зависимость, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты работы. Характер исследования — открытое сравнительное проспективное в параллельных группах.

Всем пациентам оценивали клинический статус: анализировали жалобы, анамнез заболевания и жизни, факторы риска развития АГ, общее состояние, цифры “офисного” АД, ЧСС, антропометрические данные: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), процент подкожного и висцерального жира методом биоимпедансометрии на аппарате Omron BF-508, окружность талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Абдоминальным ожирением считали превышение

Таблица 1

Клинико-демографические параметры включенных в исследование пациентов (Me [25%; 75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ + ожирение без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Количество больных, n	102	90	96	32
Мужчины/женщины, %	34,4/65,6	37,8/62,2	32,3/67,7	34,4/65,6
Возраст, лет	62,0 [55,0; 66,0]	62,0 [55,3; 65,8]	62,0 [58,0; 65,0]	63,0 [60,0; 66,0]
ИМТ, кг/м ²	26,7 ^{*,†} [25,4; 28,7]	32,9 ^{††} [31,1; 36,0]	34,7 ^{§§} [32,5; 37,5]	27,2 [25,9; 28,5]
ОТ, см	94,0 ^{*,†} [83,0; 100,0]	105,0 ^{††} [99,3; 111,8]	107,0 ^{§§} [102,0; 116,0]	93,5 [88,3; 99,3]
ОБ, см	102,0 ^{*,†} [99,0; 105,0]	115,0 ^{††} [110,0; 125,0]	116,0 ^{§§} [108,0; 122,0]	103,5 [98,0; 105,3]
ОТ/ОБ, у.е.	0,91 [0,82; 0,96]	0,91 [0,85; 0,99]	0,94 [0,88; 1,00]	0,91 [0,87; 0,96]
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ/ОБ, %	51,2 ^{*,†,§}	73,7 ^{**}	86,3	71,9
Количество больных с абдоминальным ожирением по ОТ, %	61,0 ^{*,†,§}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	90,6
Подкожный жир, %	30,7 ^{*,†} [26,0; 39,2]	45,1 ^{††} [39,3; 49,4]	44,7 ^{§§} [38,1; 50,0]	35,2 [27,0; 40,1]
Висцеральный жир, %	10,5 ^{*,†} [8,0; 13,0]	14,0 ^{††} [11,0; 16,0]	14,0 ^{§§} [13,0; 17,0]	9,5 [8,0; 11,0]
Количество больных с висцеральным ожирением, %	57,5 ^{*,†}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	50,0
Курящие, %	21,6	21,1	20,8	21,9
Длительность АГ, лет	12,0 [8,0; 19,0]	12,0 [7,0; 20,0]	15,0 [9,5; 20,0]	12,0 [7,0; 20,0]
Количество больных, получающих статины, %	8,8 ^{†,§}	7,8 ^{**,††}	50,0	59,4
Длительность СД, лет	0 ^{†,§}	0 ^{**,††}	7,0 [3,0; 10,0]	7,0 [4,5; 10,0]
САД "офисное", мм рт.ст.	160 [150; 170]	160 [150; 170]	159 [150; 170]	160 [150; 164]
ДАД "офисное", мм рт.ст.	100 ^{†,§} [91; 103]	100 ^{*,††} [94; 108]	93 [90; 100]	90 [83; 100]
ПАД "офисное", мм рт.ст.	60 ^{†,§} [50; 70]	60 [55; 70]	62 [60; 77]	70 [60; 75]
ЧСС, уд./мин	70 [65; 75]	73 [64; 78]	70 [64; 76]	70 [65; 80]

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами, † — достоверность различий между 1 и 3 группами, § — достоверность различий между 1 и 4 группами, ** — достоверность различий между 2 и 3 группами, †† — достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ — достоверность различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, у.е. — условные единицы, ЧСС — частота сердечных сокращений.

соотношения ОТ/ОБ >0,9 условных единиц (у.е.) для мужчин и ОТ/ОБ >0,85 у.е. для женщин; величины ОТ ≥102 см для мужчин и ОТ ≥88 см для женщин [1]; висцеральным ожирением — содержание висцерального жира ≥9% [1].

Для определения лабораторных маркеров ожирения измеряли концентрацию лептина (Diagnostics Biochem, Канада) и адипонектина (Mediagnost, GmbH, Германия) сыворотки крови "сэндвич" вариантом твердофазного иммуноферментного метода на анализаторе Униплан, Россия. Референсные значения для лептина — 3,7–11,1 нг/мл (для женщин ≤27,6 нг/мл, для мужчин ≤13,8 нг/мл), для адипонектина — 8,2–19,1 нг/мл.

Применяли расчетный индекс висцерального ожирения (VAI), оценивали степень выраженности дисфункции жировой ткани (ATD) с учетом возраста пациентов [10].

Для анализа эластичности магистральных артерий измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе "Поли-Спектр-8/Е" (Россия). СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов

считали как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегментах, соответственно. Нормальные значения СРПВм и СРПВэ интерпретировали индивидуально с помощью программного обеспечения с учетом пола и возраста больных.

Оценку величины сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) проводили с использованием калькулятора ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2021).

Статистический анализ массива данных проводили с помощью пакета программ "Microsoft Excel 2010", "Statistica 10.0". Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. После выявления несоответствия всех параметров нормальному распределению использовали непараметрические методы статистики. Количественные данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75 процентиля, соответственно, качественные величины — в виде частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков четырех независимых выборок проводили при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Нулевую

Таблица 2

Лабораторные маркеры ожирения включенных в исследование пациентов (Ме [25%; 75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Лептин, нг/мл	15,2* [6,6; 32,7]	53,8 [38,4; 75,8]	42,8 [25,1; 54,0]	13,2 [9,9; 18,2]
Адипонектин, нг/мл	21,7 [14,6; 32,9]	18,6 [15,3; 22,4]	16,5 [11,2; 20,5]	17,5 [7,1; 27,6]

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

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$. При выявлении достоверных различий по критерию Краскела-Уоллиса проводили последующие апостериорные сравнения по Бонфферони-Данну. В случае дихотомических показателей статистическую значимость различий долей анализировали с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008г), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21 ноября 2011г.

Клиническое исследование было одобрено Региональным Этическим комитетом — протокол одобрения № 192-2014 от 11.03.2014г. Письменное информированное согласие получено у всех пациентов до начала выполнения любых процедур исследования.

Результаты

Выявлены статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами: ИМТ был выше во 2 и 3 группах ($p < 0,0001$).

ОТ и ОБ также были достоверно больше в группах больных с АГ и ожирением и АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с группами пациентов с “изолированной” АГ и АГ + СД 2 типа без ожирения ($p < 0,0001$). Отмечена тенденция к более высоким значениям соотношения ОТ/ОБ среди лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа, однако различия не достигли уровня достоверности.

Обращает на себя внимание высокий процент встречаемости пациентов с абдоминальным ожирением по показателю ОТ, по соотношению ОТ/ОБ, а также по уровню висцерального жира во всех изучаемых группах. При оценке процента больных с абдоминальным ожирением по показателю ОТ отмечены достоверные различия между 1 и 2, 1 и 3 группами. В 1 группе процент больных с абдоминальным ожирением по соотношению ОТ/ОБ был статистически значимо ниже в сравнении со 2, 3 и 4 группами — таблица 1.

Уровни подкожного и висцерального жира были ниже в 1 и 4 группах в сравнении со 2 и 3 группами ($p < 0,0001$ по обоим показателям). При этом не менее 50% больных во всех группах имели висцеральное ожирение, несмотря на отсутствие ожирения по ИМТ в 1 и 4 группах: 57,5 vs 100,0 vs 100,0 vs 50,0% в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно ($p < 0,0001$).

Процент лиц, принимающих статины, был достоверно выше среди пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа и АГ и СД 2 типа без ожирения, что обусловлено соблюдением национальных рекомендаций и стандартов по ведению больных с СД 2 типа. Дозировка статинов среди лиц, их получающих, была сопоставима во всех 4 группах.

Отмечены различия между 1 и 2 группами в сравнении с 3 и 4 группами по цифрам “офисного” диастолического АД (ДАД) — $p < 0,0001$: более низкие значения ДАД характерны для больных с СД 2 типа. Закономерно выявлено увеличение “офисного” пульсового АД (ПАД) у лиц 3 и 4 групп по сравнению с 1 и 2 группами ($p = 0,0009$ в обоих сравнениях).

Во всех исследуемых группах выявлена взаимосвязь между уровнем висцерального жира и ОТ ($r = 0,74$ vs $r = 0,61$ vs $r = 0,55$ vs $r = 0,59$ в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно, $p < 0,05$).

Отмечены статистически значимые корреляционные зависимости между ИМТ и ОТ ($r = 0,79$), ОБ ($r = 0,79$), выраженностью подкожного ($r = 0,64$) и висцерального жира ($r = 0,67$), уровнем лептина ($r = 0,55$).

Из всех обнаруженных взаимосвязей с соотношением ОТ/ОБ наиболее клинически и патогенетически важными являются корреляции с уровнем висцерального жира ($r = 0,52$, $p < 0,05$), уровнем адипонектина ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

При анализе лабораторных маркеров ожирения обнаружен рост концентрации лептина в сыворотке крови у больных с АГ, ожирением и больных с АГ, ожирением и СД 2 типа (табл. 2). Однако различия достигли уровня достоверности лишь при сравнении 1 и 2 групп (15,2 [6,6; 32,7] vs 53,8 [38,4; 75,8] нг/мл, $p = 0,02$), что, вероятно, связано с большим вариационным размахом по изучаемому показателю. При этом в группах, где АГ сочеталась с ожирением ± СД 2 типа, доля пациентов с уровнем лептина $> 32,7$ нг/мл статистически значимо повышалась до 80% (суммарно по 2 и 3 группам) по сравнению с 25,0%

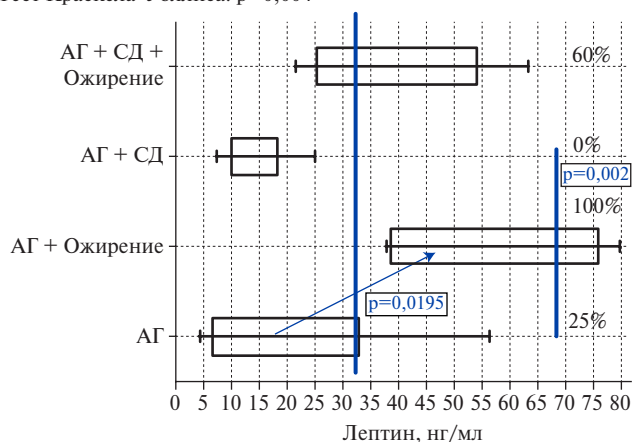
Тест Краскела-Уоллиса: $p=0,004$ 

Рис. 1. Распределение включенных в исследование пациентов по уровню лептина и доля лиц с уровнем анализа $>32,7$ нг/мл.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

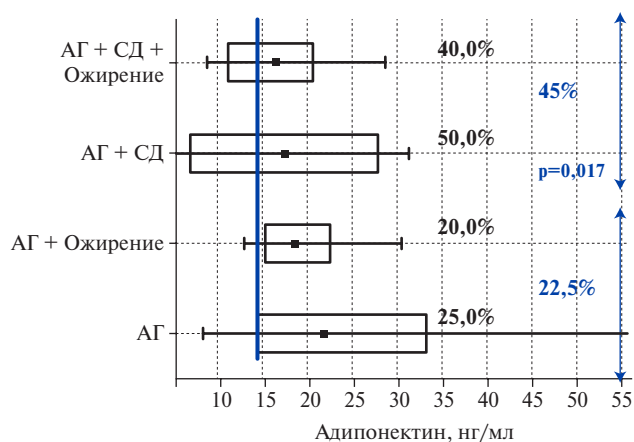


Рис. 2. Распределение включенных в исследование пациентов по уровню адипонектина и доля пациентов с уровнем анализа $<14,6$ нг/мл.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

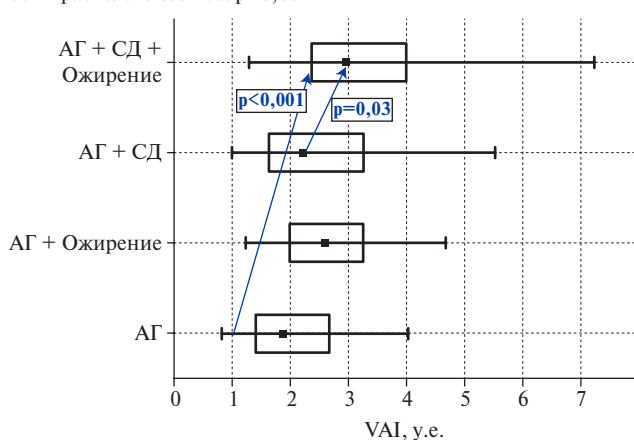
Тест Краскела-Уоллиса: $p<0,001$ 

Рис. 3. Распределение включенных в исследование пациентов по индексу VAI.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, у.е. — условные единицы, VAI — индекс висцерального ожирения.

среди лиц с АГ без ожирения (суммарно по 1 и 4 группам) — рисунок 1.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных взаимосвязей между концентрацией лептина и СРПВэ ($r=0,58$) в группе больных с “изолированной” АГ; концентрацией лептина и ПАД ($r=0,99$), АТД ($r=0,59$) в группе лиц с АГ и ожирением.

Обращает на себя внимание снижение уровня адипонектина сыворотки при присоединении к АГ ожирения, СД 2 типа, а особенно сочетания ожирения и СД 2 типа, но статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 2). Для большинства исследуемых пациентов (судя по интерквартильным интервалам) было характерно содержание адипонектина в пределах 14,6–22,5 нг/мл. Однако отмечен достоверный рост процента лиц со снижением уровня адипонектина $<14,6$ нг/мл среди больных с сочетанием АГ и СД 2 типа ± ожирением (суммарно 45% по 3 и 4 группам) в сравнении с больными с АГ без СД 2 типа ± ожирением (суммарно 22,5% по 1 и 2 группам) (рис. 2).

В 4 группе уровень адипонектина коррелировал с уровнем САД “офисное” ($r=-0,76$), ДАД “офисное” ($r=-0,85$), СРПВэ ($r=-0,97$) — $p<0,05$ во всех случаях.

При оценке VAI был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении с лицами с “изолированной” АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (2,96 [2,36; 3,98] vs 1,87 [1,40; 2,67] vs 2,22 [1,61; 3,26] у.е., соответственно) (рис. 3).

Более высокий процент лиц с дисфункцией жировой ткани отмечен во 2 и 3 группах в сравнении с 1 и 4 (75 vs 81,1 vs 41,5 vs 53,4%, соответственно, $p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-4}=0,023$, $p_{3-4}=0,002$). Распределение больных по степени АТД представлено на рисунке 4.

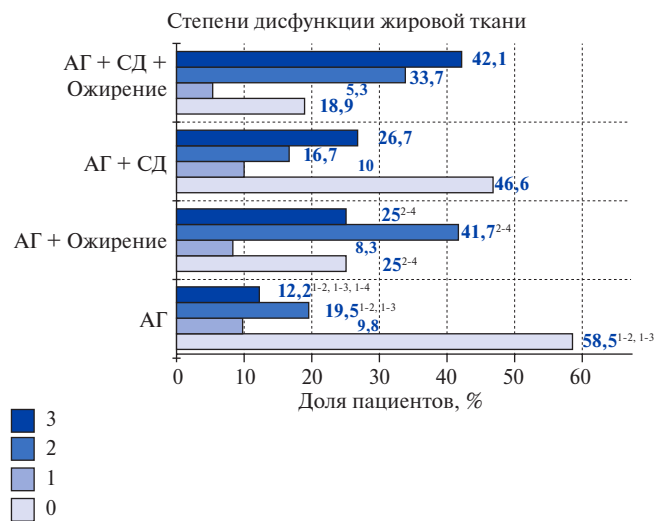


Рис. 4. Распределение включенных в исследование пациентов по степени выраженности дисфункции жировой ткани.

Примечание: 0 — отсутствие дисфункции жировой ткани, 1 — легкая, 2 — умеренная, 3 — тяжелая дисфункция, 1-2, 1-3, 1-4, 2-4 — статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4 группами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Параметры эластичности магистральных артерий включенных в исследование пациентов (Ме [25%; 75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
СРПВм, м/с	8,2 [7,4; 10,0]	8,4 [7,7; 9,2]	9,0 [8,1; 10,3]	8,9 [7,0; 10,8]
СРПВм >10 м/с, % больных	44,7	34,2**	55,2	44,8
СРПВэ, м/с	8,9† [8,2; 10,2]	8,8** [7,7; 10,6]	10,4 [9,1; 12,4]	9,2 [8,3; 11,4]
СРПВэ >10 м/с, % больных	57,9†	55,3**	77,0	62,1
СРПВм/СРПВэ, у.е.	0,93 [0,77; 1,03]	0,92 [0,83; 1,03]	0,87 [0,80; 0,97]	0,91 [0,80; 1,03]

Примечание: † — достоверность различий между 1 и 3 группами, ** — достоверность различий между 2 и 3 группами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, СРПВм — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа, СРПВэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, у.е. — условные единицы.

Таблица 4

Оценка сосудистого возраста и 5-летнего риска ССО включенных в исследование пациентов (Ме [25%; 75%])

Показатель	1 группа АГ без ожирения и СД 2 типа	2 группа АГ с ожирением, без СД 2 типа	3 группа АГ + ожирение + СД 2 типа	4 группа АГ + СД 2 типа без ожирения
Сосудистый возраст, лет	64,0†,§ [57,8; 71,0]	64,0†† [56,5; 70,5]	69,0 [62,0; 73,0]	69,5 [66,0; 74,3]
5-летний риск, у.е.	4,4†,§ [2,7; 6,8]	3,6**†† [2,4; 5,8]	5,9 [3,9; 7,9]	6,5 [4,7; 8,7]
Степень 5-летнего риска				
Низкая, % больных	16,9†,§	17,5**††	3,1	0,0
Умеренная, % больных	46,5§	44,4	33,3	25,0
Высокая, % больных	36,6†,§	33,3**††	61,5	75,0
Очень высокая, % больных	0,0*	4,8	2,1	0,0

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами, † — достоверность различий между 1 и 3 группами, § — достоверность различий между 1 и 4 группами, ** — достоверность различий между 2 и 3 группами, †† — достоверность различий между 2 и 4 группами, §§ — достоверность различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, у.е. — условные единицы.

При оценке эластичности магистральных артерий включенных в исследование больных зарегистрирован рост СРПВм при присоединении к АГ ожирения и СД 2 типа, хотя различия между группами и не достигли уровня статистической значимости (табл. 3).

СРПВэ была достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении как с лицами с “изолированной” АГ, так и лицами с АГ и ожирением (10,4 [9,1; 12,4] vs 8,9 [8,2; 10,2] и 8,8 [7,7; 10,6] м/с, соответственно). Процент лиц с СРПВэ >10 м/с закономерно чаще встречался среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (77,0 vs 57,9 и 55,3%, соответственно, $p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,006$). Установлены корреляционные взаимоотношения между СРПВэ и концентрацией лептина ($r=0,58$), АТД ($r=0,53$) в 1 группе; между СРПВэ и концентрацией адипонектина ($r=-0,96$) в 4 группе ($p<0,05$ во всех случаях).

Сосудистый возраст был статистически значимо ниже в 1 группе в сравнении с 3 и 4 группами (64,0 [57,8; 71,0] vs 69,0 [62,0; 73,0] и 69,5 [66,0; 74,3] лет, соответственно), а также во 2 группе в сравнении с 4 (64,0 [56,5; 70,5] vs 69,5 [66,0; 74,3] лет) (табл. 4).

Пятилетний риск ССО был достоверно выше среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа и больных с АГ и СД 2 типа без ожирения по сравнению и с пациентами с “изолированной” АГ и с лицами с АГ

и ожирением (5,9 [3,9; 7,9] и 6,5 [4,7; 8,7] vs 4,4 [2,7; 6,8] и 3,6 [2,4; 5,8] у.е., соответственно). При распределении больных по степени риска статистически значимо суммарный процент лиц с высоким и очень высоким риском был выше среди 3 и 4 групп в сравнении с 1 и 2 группами.

При анализе связей в каждой из изучаемых групп установлены статистически значимые корреляции между уровнем висцерального жира и ИМТ ($r=0,79$), ЧСС ($r=0,55$), 5-летним риском ССО ($r=0,64$) среди больных с АГ без ожирения и СД 2 типа, а также достоверные взаимосвязи между уровнем висцерального жира и адипонектином ($r=-0,80$), сосудистым возрастом ($r=0,58$), 5-летним риском ССО ($r=0,72$) в группе пациентов с АГ и ожирением без СД 2 типа.

Проведенный корреляционный анализ во всех группах выявил достоверную связь между возрастом и сосудистым возрастом ($r=0,78$), 5-летним риском ССО ($r=0,54$).

Обсуждение

Статистически значимые различия по ИМТ между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами обусловлены дизайном исследования. С увеличением ИМТ закономерно возрастал процент подкожного и висцерального жира, соотношение ОТ и ОБ.

Выявление высокого процента больных с абдоминальным ожирением в группе больных с “изолированной” АГ и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения (с нормальной или избыточной массой тела) и висцерального ожирения в группах лиц с нормальным и избыточным ИМТ имеет важную практическую значимость — при диагностике ожирения целесообразно оценивать не только ИМТ, но и значения ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также содержания висцерального жира в организме.

Статистически значимо более высокие цифры “офисного” ПАД у больных с сочетанием АГ и СД 2 типа связаны со снижением уровня “офисного” ДАД и свидетельствуют о повышении жесткости артериальной стенки и субклинического поражения органов-мишеней [11].

Выявление достоверных корреляционных взаимосвязей между ИМТ, ОТ, ОБ, соотношением ОТ/ОБ, уровнями подкожного и висцерального жира и параметрами лабораторных маркеров ожирения подтверждает патогенетическую роль ожирения в прогрессировании поражения органов-мишеней. Наличие особенностей взаимосвязей в каждой из изучаемых групп свидетельствует о различной степени значимости звеньев патогенеза по мере присоединения к АГ ожирения и СД 2 типа.

Статистически значимое увеличение СРПВэ среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа в сравнении как с лицами с “изолированной” АГ, так и лицами с АГ и ожирением (10,4 [9,1; 12,4] vs 8,9 [8,2; 10,2] и 8,8 [7,7; 10,6] м/с, соответственно) связано с формированием у больных с АГ и коморбидной патологией ускоренного развития ремоделирования магистральных артерий вследствие ряда патогенетических механизмов. По-видимому, и ожирение, и СД 2 типа потенцируют негативное воздействие на сосудистую стенку.

Наибольший процент лиц с СРПВэ >10 м/с — признак бессимптомного поражения сосудов и независимый прогностический маркер в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий — закономерно чаще встречался среди пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 и 2 групп (77,0 vs 57,9 и 55,3%, соответственно, $p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,006$). Эти значения свидетельствуют об увеличении ригидности и позволяет оценить истинное повреждение артериальной стенки [12].

Понятие ригидности магистральных артерий связано с понятием сосудистого возраста. В настоящее время используют новый алгоритм анализа риска у пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию — калькулятор сосудистого возраста ADVANT’AGE для смартфонов (версия 2021). Учитывают демографические параметры, статус курения, уровень САД, наличие предшествующей антигипертензивной терапии и СД, уровень общего

холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, глюкозы и креатинина.

Статистически значимое увеличение сосудистого возраста в 3 и 4 группах в сравнении с 1 группой, а также во 2 группе в сравнении с 4 было сопряжено с ростом 5-летнего риска ССО среди больных с АГ, ожирением и СД 2 типа и больных с АГ и СД 2 типа без ожирения в сравнении с пациентами с “изолированной” АГ, и с лицами с АГ и ожирением и связано с каскадом взаимообусловленных патогенетических механизмов у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа. При распределении пациентов по степени риска закономерно и статистически значимо суммарный процент больных с высоким и очень высоким риском был выше среди лиц 3 и 4 групп в сравнении с лицами 1 и 2 групп, что определяет высокую кардиоваскулярную смертность среди пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа и/или ожирения.

Существует предположение, согласно которому адипокины могут не только влиять на сосудистую функцию, но и способствовать усилению взаимосвязи между ожирением и АГ [13].

Параллельно со снижением эластических свойств магистральных артерий происходило увеличение концентрации лептина и уменьшение уровня адипонектина при нарастании ИМТ у пациентов с АГ. Один из патогенетических механизмов повышения жесткости крупных сосудов связан с выработкой метаболически активной жировой тканью гормонов и цитокинов, в т.ч. ангиотензиногена, ангиотензина II. Обсуждаются защитная роль адипонектина и негативная роль лептина в повреждении магистральных артерий. Полученные данные сопоставимы с результатами зарубежных коллег, которые указывают, что концентрация адипокинов в сыворотке может быть предиктором артериальной ригидности у пациентов с АГ [14]. Имеются публикации о возможности активации лептина симпатической нервной системой при ожирении [15]. В дополнение к хронической гиперлептинемии вследствие резистентности тканей к лептину локальный синтез ангиотензиногена адипоцитами и гиперинсулинемия способствуют развитию и прогрессированию АГ при ожирении.

Адипонектин является противовоспалительным адипокином и сенситизатором инсулина [16]. Защита адипонектином сосудов может быть связана с улучшением эндотелиальной дисфункции, снижением окислительного стресса и усилением экспрессии синтазы эндотелиального NO за счет активации аденозиновой 5'-монофосфат-активированной протеинкиназы с помощью AdipoR1 и действия рецептора, активированного пролифератором пероксисом (PPAR)- α сигнальным путем AdipoR2 [16].

Установленные корреляционные взаимоотношения между СРПВэ и концентрацией лептина, АД в 1 группе; между СРПВэ и концентрацией адипонектина в 4 группе указывают на наличие патогене-

тической связи между эластичностью магистральных артерий и параметрами адипокинового статуса в изучаемых группах пациентов с АГ.

Заключение

Таким образом, полученные в ходе исследования данные выявили особенности влияния висцерально-

го ожирения на эластичность магистральных артерий и сосудистый возраст у больных АГ, ожирением и СД 2 типа.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. National clinical recommendations "Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases." St. Petersburg, 2017:1-164. (In Russ.) Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. и др. Национальные клинические рекомендации "Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний". Санкт-Петербург, 2017:1-164.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical guidelines — 9th edition. Sakharnyy diabet. 2019;22(S1-1):1-144. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации — 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1-1):1-144.
- Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl. 2003;21(1):S25-S30.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity, type 2 diabetes. Russ J Cardiol. 2018;23(4):32-6. (In Russ.) Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2018;23(4):32-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of large vessels and microcirculation is a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2016;12(1):21-5. (In Russ.) Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции — новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):21-5. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-21-25.
- Omboni S, Posokhov I, Parati G, et al. Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness Web Based Telemonitoring in Patients at Cardiovascular Risk. First Results of the Vasotens (Vascular Health Assessment of the Hypertensive Patients) Registry. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019;21(8):1155-68. doi:10.1111/jch.13623.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of the great arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):7-11. (In Russ.) Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):7-11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.
- Omboni S, Posokhov I, Parati G, et al. Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS Registry. J Hypertens. 2020;38(4):701-715. doi:10.1097/HJH.0000000000002312.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Pathogenetic contribution of insulin resistance to the development of heart remodeling in patients with arterial hypertension combined with obesity, type 2 diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3752. (In Russ.) Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3752. doi:10.15829/1560-4071-2020-3752.
- Amato M, Giordano C, Pitrone M, et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. Lipids Health Dis. 2011;10:183. doi:10.1186/1476-511X-10-183.
- 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.
- Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive assessment of vascular aging. Can J Cardiol. 2016;32(5):669-79. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.039.
- Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, et al. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. Hypertension. 2016;67(2):294-300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949.
- Tsai J-Pi, Hsu B-G, Lee C-J, et al. Serum leptin is a predictor for central arterial stiffness in hypertensive patients. Nephrology (Carlton). 2017;22(10):783-9. doi:10.1111/nep.12859.
- Hall JE, Carmo JM, Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
- Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential. Endocrinology. 2017;158(7):2022-34. doi:10.1210/en.2016-1765.

Кардосал®

олмесартана медоксомил

Кардосал® Plus

олмесартана медоксомил + гидрохлоротиазид



Кардосал® (олмесартан)
обладает высокой антигипертензивной
эффективностью¹⁻² и дополнительными
ангиопротективными свойствами^{3-4*}

1. Redon J and Fabia MJ. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156
2. Fabia MJ et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336
3. Fliser D. et al. Circulation 2004;110,1103-7.
4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Кардосал® (10, 20, 40)

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Кардосал® принимают внутрь в одно и то же время, независимо от приема пищи 1 раз в день, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата – 10 мг, 20 мг или 40 мг. **Максимальная суточная доза** – 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); одновременное применение у пациентов с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; первичный гиперальдостеронизм. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; гиперкалиемия, почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (III-IV ФК); вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы; печеночная недостаточность средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота), гипонатриемия, например, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с диуретиками; при одновременном применении с препаратами лития; одновременное применение с иАПФ или алискиренсодержащими препаратами; прочие состояния, сопровождающиеся активацией РААС. **Побочное действие (частое):** Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль. **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель. **Со стороны пищеварительного тракта:** диарея, диспепсия, гастрит, боль в животе, тошнота. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит. **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекция мочевых путей. **Со стороны обмена веществ и питания:** повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. **Прочие нарушения:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатинфосфокиназы. **Более подробную информацию см. в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов Кардосал® 10 от 27.03.19, Кардосал® 20 от 05.04.19, Кардосал® 40 от 27.03.19.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Кардосал® плюс

Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом). **Способ применения и дозы:** Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время независимо от приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку в сутки (особенности режима дозирования у разных групп пациентов см. в инструкции по применению). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медоксомилу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (риск развития печеночной комы), обструкция желчевыводящих путей и холестаза; рефрактерные гипонатриемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/м²); беременность; период грудного вскармливания; первичный гиперальдостеронизм; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин), вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки), сахарный диабет, подагра, нарушения водно-электролитного баланса, дегидратация; заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка; пациентам, соблюдающим диету с ограничением соли или находящимся на гемодиализе; при угнетении костномозгового кроветворения; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в т.ч. диарея, рвота, или предшествующая терапия диуретиками; при одновременном применении с препаратами лития. **Побочное действие** (комбинация олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида), частое. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Общие нарушения:** астения, боль в грудной клетке, усталость, периферические отеки. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кардосал® Плюс от 17.06.14.**

* Статистически значимое снижение уровня маркеров воспаления, предотвращение ремоделирования в резистивных сосудах малого калибра у пациентов с артериальной гипертензией

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01.

<http://www.berlin-chemie.ru>. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Отпускается по рецепту врача.



Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией

Попов В. В., Новикова И. А., Трохова М. В.

Цель. Выявить особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 70 пациентов с АГ пожилого и старческого возраста одной из поликлиник г. Архангельска (от 60 до 90 лет; средний возраст — 69,14±1,34 лет), в т.ч. лиц в возрасте 60-74 года — 56 чел. (80,0%) и 75 лет и старше — 14 чел. (20,0%). Использовались данные анкетирования, амбулаторной карты пациента, оценки клинического статуса, шкала оценки совокупной заболеваемости (CIRS-G).

Результаты. Анализ показал высокую частоту полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ, которая обнаруживалась у всех пациентов. В среднем пожилой пациент с АГ имеет патогенетически взаимосвязанных и невязанных 6 заболеваний, а старческого возраста — 8 заболеваний. Самой частой полиморбидной патологией были заболевания желудочно-кишечного тракта (81,43%), опорно-двигательного аппарата (77,14%) и эндокринной системы (77,14%). Среди коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы у пожилых с АГ чаще встречались хроническая сердечная недостаточность (54,29%), ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения — 41,43%) и заболевания нервной системы (28,57%) (инсульт/транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия). Пациенты с АГ одновременно принимали в среднем 6 различных лекарственных средств. Был выявлен средний уровень коморбидности в пожилом и высокий — в старческом возрасте.

Заключение. У пациентов пожилого и старческого возраста с АГ имеется высокая частота полиморбидной патологии, что необходимо учитывать при профилактике полипрагмазии.

Ключевые слова: полиморбидность, коморбидность, пожилой возраст, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия.

Попов В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины и внутренних болезней, главный внештатный специалист-врач общей практики Министерства здравоохранения Архангельской области, ORCID: 0000-0003-2281-0576, ResearcherID: F-7438-2018, Новикова И. А.* — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3437-5877, ResearcherID: C-1545-2018, Трохова М. В. — к.м.н., доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5410-5340.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ianovikova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЭРБ — гастроэзофагорефлюксная болезнь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 06.06.2020

Рецензия получена 16.07.2020

Принята к публикации 10.10.2020



Для цитирования: Попов В. В., Новикова И. А., Трохова М. В. Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):3940. doi:10.15829/1560-4071-2021-3940

Features of multimorbidity in elderly and senile people with hypertension

Popov V. V., Novikova I. A., Trokhova M. V.

Aim. To reveal the features of multimorbidity in elderly and senile people with hypertension (HTN).

Material and methods. A total of 70 elderly and senile hypertensive patients were examined at one of the Arkhangelsk outpatient clinics (from 60 to 90 years old; mean age — 69,14±1,34 years), including those aged 60-74 years (n=56; (80,0%) and 75 years and older (n=14; 20,0%). We assessed the questionnaire survey data, the outpatient medical records, the clinical status, and the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G).

Results. The analysis showed a high prevalence of multimorbidity in elderly and senile people with HTN, which was found in all patients. On average, an elderly patient with HTN has 6 diseases that are pathogenetically interrelated and unrelated, while a senile patient has 8 diseases. The most common comorbidities were gastrointestinal (81,43%), musculoskeletal (77,14%) and endocrine (77,14%) diseases. Among the cardiovascular comorbidities in the elderly with HTN, the following were more common: heart failure (54,29%), coronary artery disease (angina pectoris — 41,43%) and cerebrovascular diseases (28,57%) (stroke/transient ischemic attack, vascular encephalopathy). Patients with HTN took an average of 6 different drugs at the same time. There was moderate comorbidity level in the elderly patients and a high one in those of senile age.

Conclusion. In elderly and senile patients with HTN, there is a high prevalence of multimorbidity, which must be taken into account when preventing polypharmacy.

Keywords: multimorbidity, comorbidity, elderly, hypertension.

Relationships and Activities: none.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia.

Popov V. V. ORCID: 0000-0003-2281-0576, ResearcherID: F-7438-2018, Novikova I. A.* ORCID: 0000-0002-3437-5877, ResearcherID: C-1545-2018, Trokhova M. V. ORCID: 0000-0001-5410-5340.

*Corresponding author: ianovikova@mail.ru

Received: 06.06.2020 **Revision Received:** 16.07.2020 **Accepted:** 10.10.2020

For citation: Popov V. V., Novikova I. A., Trokhova M. V. Features of multimorbidity in elderly and senile people with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):3940. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3940

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность ассоциированы с высокими демографическими и экономическими потерями. Их снижение остается одним из основных направлений развития и совершенствования систем здравоохранения во всем мире [1]. В повседневной медицинской практике у большей части больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) отмечается сочетание нескольких заболеваний и состояний, т.е. коморбидность [2].

Коморбидность — это наличие двух и/или более заболеваний, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой [3]. Состояние, связанное с наличием нескольких заболеваний как патогенетически взаимосвязанных, так и не взаимосвязанных у одного пациента, называется полиморбидностью [4]. Часто эти понятия используются как синонимы.

Полиморбидные состояния являются серьезной проблемой для клиницистов, т.к. при подборе лечения необходимо учитывать много составляющих медикаментозной терапии. Все это повышает вероятность развития побочных эффектов фармакологических препаратов и снижает приверженность к лечению [5].

Во всем мире в последние годы отмечается старение населения, что закономерно сопровождается увеличением количества больных пожилого и старческого возраста. Доля пожилых пациентов в амбулаторно-поликлинической сети составляет >50% [6]. Значительное увеличение распространенности коморбидной и полиморбидной патологии отмечается в возрасте после 65 лет. Сердечно-сосудистая коморбидность характерна для 65-90% пожилых пациентов [7].

Артериальная гипертензия (АГ) и возраст — широко известные факторы риска (ФР) ССЗ. Закономерно, что с повышением возраста растет и распространенность АГ. В Российской Федерации АГ после 60 лет встречается в 60%, а после 80 лет количество таких пациентов составляет 80% [8]. Доля лиц с АГ среди пациентов, обращающихся в поликлиники по поводу ССЗ, составляет >90% [9].

АГ является главным ФР развития ССЗ — инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА)) и почечных заболеваний [10].

Медикаментозная терапия является сложной и труднореализуемой задачей у больных с ССЗ и полиморбидной патологией пожилого и старческого возраста [11].

Таким образом, проблема полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ является актуальной и, несмотря на имеющиеся в литературе работы, не до конца изученной.

Цель исследования: выявить особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ.

Материал и методы

Проведено обследование 70 пациентов с АГ пожилого и старческого возраста одной из поликлиник г. Архангельска; из них 60 женского пола, 10 — мужского пола. В возрастном аспекте пациенты были представлены в пределах от 60 до 90 лет (средний возраст — $69,14 \pm 1,34$ лет), в т.ч. лица пожилого возраста (60-74 года) — 56 чел. (80,0%), и старческого (75 лет и старше) — 14 чел. (20,0%).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Северного государственного медицинского университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проведено по обращаемости.

Клиническая характеристика АГ по степеням тяжести: 3 степени тяжести, риск 4 — 46 чел. (65,71%); 3 степени тяжести, риск 3 — 4 (5,71%); 2 степени тяжести, риск 4 — 7 (10,0%); 2 степени тяжести, риск 3 — 10 (14,28%) и 2 степени тяжести, риск 2 — 3 (4,29%). Распределение по стадиям АГ: 2 стадия — 45 чел. (64,29%), 3 стадия — 25 чел. (35,71%).

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, проводилась по данным анкетирования, амбулаторной карты пациента и оценки клинического статуса. Определялось наличие полиморбидной патологии и ее выраженность.

Для оценки полиморбидных заболеваний использовалась шкала CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale — шкала оценки совокупной заболеваемости), позволяющая оценивать количество и тяжесть хронических заболеваний. При оценке 0 баллов — нет заболеваний выбранной системы, а 4 балла — это тяжелая патология, требующая медицинской помощи. Максимальное количество баллов — 56 [12].

Для статистической обработки результатов использовался пакет прикладных статистических программ SPSS Statistics (версия 23.00, лицензия Z125-5301-14). Непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни применялся для оценки значимости разницы средних значений двух выборок. Оценка различий по частоте встречаемости проводилась по таблицам сопряженности; для изучения взаимосвязей между признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика лиц пожилого и старческого возраста с АГ представлена в таблице 1. Пациенты старческого возраста в сравнении с лицами пожилого возраста закономерно имели больше длительность АГ ($p < 0,001$). Средние

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика лиц пожилого и старческого с АГ

Параметры		60-74 года	≥75 лет
Средний возраст, лет (M±m)		66,49±0,46	80,69±0,98***
Пол	Женщины, %	87,5	78,57*
	Мужчины, %	12,5	21,43*
Длительность АГ, лет (M±m)		16,56±0,61	25,75±0,82***
Средние значения АД	САД, мм рт.ст. (M±m)	151,40±1,19	145,17±1,27***
	ДАД, мм рт.ст. (M±m)	92,14±1,21	91,45±1,08
Частота достижения целевого АД, %		85,71	91,86*
ЧСС, уд./мин (M±m)		78,73±0,41	72,13±0,93***
Частота назначения различных групп гипотензивных препаратов			
иАПФ, %		26,79	42,86***
БРА, %		50,0	57,14*
ТД, %		19,64	21,43
БМКК, %		23,21	28,57
ББ, %		55,36	50,0
Другие препараты, %		3,57	7,14
Длительность текущей терапии, лет (M±m)		2,32±0,25	3,13±0,28*
Не принимают гипотензивных препаратов, %		14,29	21,43*
Факторы риска			
Курение, %		8,93	0***
Абдоминальное ожирение, %		55,36	35,71***
ИМТ, кг/м ² (M±m)		30,48±0,45	31,46±1,07
Сопутствующие состояния/заболевания			
ГЛЖ, %		51,79	57,14*
СД 2 типа, %		17,86	35,71***
Дисциркуляторная энцефалопатия, %		14,29	42,86***
Инсульт/ТИА, %		3,57	28,57***
ХБП, %		5,36	14,29***
ИБС (стабильная), %		58,93	50,0*
ОИМ, %		12,50	14,29
Биохимические показатели			
Креатинин, мкмоль/л (M±m)		82,52±2,16	78,21±1,98
Глюкоза крови, ммоль/л (M±m)		5,79±0,11	5,32±0,21
Общий холестерин, ммоль/л (M±m)		5,48±0,08	5,03±0,23
ЛНП, ммоль/л (M±m)		2,86±0,09	2,93±0,06

Примечание: различия достоверны между группами 60-74 года и ≥75 лет при: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарным диабетом 2 типа, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТД — тиазидные/тиазидоподобные диуретики, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

значения систолического артериального давления (АД) достоверно были выше у лиц пожилого в сравнении со старческим возрастом ($p<0,01$). Частота достижения целевого АД была несколько выше в группе лиц старческого возраста ($p<0,05$), а частота сердечных сокращений — выше среди лиц пожилого возраста ($p<0,001$).

Антигипертензивную терапию несколько чаще получали пациенты в возрасте 60-74 года (85,71%) в сравнении с лицами ≥75 лет (78,57%). В пожилом возрасте чаще всего пациенты принимали бета-адреноблокаторы (ББ) и блокаторы рецепторов

ангиотензина II (БРА), а в старческом — БРА, ББ и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Пациенты старческого возраста достоверно чаще получали иАПФ в сравнении с лицами пожилого возраста ($p<0,001$). Комбинированную антигипертензивную терапию принимали 66,67% пациентов в возрасте 60-74 года и 90,91% — ≥75 лет. Длительность текущей терапии была выше у лиц старческого возраста ($p<0,05$).

Анализ ФР АГ показал, что курение встречалось только в группе пожилых. Абдоминальное ожирение чаще обнаруживалось у лиц 60-74 лет в сравне-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с АГ (абс., %)

Нозологическая форма	Общее		60-74 года		≥75 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы						
ИБС						
Стенокардия напряжения: ФК 2	29	41,43	22	39,29	7	50,0*
Вазоспастическая стенокардия	2	2,86	2	3,57	0	0
Постинфарктный кардиосклероз	9	12,86	7	12,5	2	14,29
Нарушения ритма						
Фибрилляция предсердий	6	8,57	2	3,57	4	28,57***
Наджелудочковая экстрасистолия	8	11,43	8	14,29	0	0
Хроническая сердечная недостаточность						
2 ФК 2А ст.	23	32,86	18	31,14	5	35,71
Заболевания дыхательной системы						
Бронхиальная астма	10	14,28	9	16,07	1	7,14*
ХОБЛ	15	21,43	10	17,86	5	35,71**
Заболевания нервной системы						
Дисциркуляторная энцефалопатия	14	20,0	8	14,29	6	42,86***
Инсульт/ТИА (в анамнезе)	6	8,57	2	3,57	4	28,57***
Заболевания мочевыделительной системы						
Мочекаменная болезнь	10	14,28	8	14,29	2	14,29
Хронический пиелонефрит	12	17,14	10	17,86	2	14,29
Хроническая болезнь почек	22	31,43	15	26,79	7	50,0***
Онкологические заболевания	7	10,0	4	7,14	3	21,43***
Заболевания эндокринной системы						
Сахарный диабет 2 типа	15	21,43	10	17,86	5	35,71***
Предиабет	2	2,86	2	3,57	0	0
Ожирение	39	55,71	31	55,36	5	35,71***
Узловой зоб	17	24,29	16	28,57	1	7,14***
Заболевания желудочно-кишечного тракта						
Гастроэзофагорефлюксная болезнь	6	8,57	6	10,71	0	0*
Хронический гастрит	16	22,86	12	21,43	4	28,57*
Хронический дуоденит	12	17,14	12	21,43	0	0***
Язвенная болезнь желудка	4	5,71	3	5,36	1	7,14
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	10	14,28	10	17,86	0	0***
Хронический холецистит	19	27,14	17	30,36	2	14,29***
Желчнокаменная болезнь	9	12,86	7	12,50	2	14,29
Неалкогольная жировая болезнь печени	15	21,43	12	21,43	3	14,29
Хронический панкреатит	25	35,71	24	42,86	1	7,14***
Хронический колит	5	7,14	5	8,93	0	0*
Заболевания опорно-двигательного аппарата						
Деформирующий остеоартроз	36	51,43	25	44,64	9	64,29**
Остеохондроз позвоночника	36	51,43	29	51,79	7	50,0
Подагра	2	2,86	2	3,57	0	0
Ревматоидный артрит	6	8,57	6	10,71	0	0*
Заболевания крови						
Железодефицитная анемия	14	20,0	11	19,64	3	21,43

Примечание: различия достоверны между группами 60-74 года и ≥75 лет при: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

нии с лицами ≥75 лет ($p<0,05$). Группы пациентов по индексу массы тела достоверно не различались. У лиц старческого возраста достоверно чаще, чем среди лиц пожилого, выявлялись такие сопутствую-

щие состояния/заболевания, как гипертрофия левого желудочка ($p<0,05$), сахарный диабет (СД) 2 типа ($p<0,001$), дисциркуляторная энцефалопатия ($p<0,001$), инсульт/ТИА ($p<0,001$), хроническая бо-

лезнь почек (ХБП) ($p<0,001$). Однако у пациентов пожилого возраста чаще встречалась ИБС ($p<0,001$).

Таким образом, клинико-демографическая характеристика показала, что у лиц ≥ 75 лет с АГ в сравнении с лицами 60–74 года отмечалось ниже систолическое АД и частота сердечных сокращений, выше частота достижения целевого АД, они чаще принимали комбинированную антигипертензивную терапию, иАПФ. У лиц пожилого возраста чаще встречались такие ФР, как курение и абдоминальное ожирение. У лиц старческого возраста чаще, чем среди лиц пожилого, встречались: гипертрофия левого желудочка, СД 2 типа, дисциркуляторная энцефалопатия, инсульт/ТИА, ХБП. Однако у пациентов пожилого возраста чаще встречалась ИБС.

Анализ амбулаторных карт и анкетирование обследуемых с АГ пожилого и старческого возраста позволил выявить наличие полиморбидной патологии у всех пациентов. В среднем каждый пациент имел $6,04 \pm 0,56$ заболеваний. Наблюдалось наличие корреляционных взаимосвязей между количеством заболеваний и возрастом ($r=0,41$, $p<0,05$), что указывает на увеличение числа заболеваний с возрастом.

Рассмотрение клинической характеристики пациентов с АГ (табл. 2) показало, что у 57,14% лиц с АГ наблюдалась ИБС; у 3/5 больных ИБС проявлялась стенокардией напряжения (функциональный класс (ФК) 2). У каждого десятого обследуемого отмечался постинфарктный кардиосклероз. Нарушения ритма были свойственны 1/5 больных с АГ; чаще всего — наджелудочковая экстрасистолия. ХСН как осложнение ССЗ наблюдалось у 1/3 больных с АГ. При этом чаще ХСН 2 ФК 2А ст. с характерным умеренным нарушением гемодинамики в одном из отделов сердца. Сохраненную фракцию выброса ($>50\%$) имели 11,43% пациентов, промежуточную (40–49%) — 7,14% и низкую ($<40\%$) — 14,29%.

У лиц старческого возраста с АГ в сравнении с обследуемыми пожилого возраста достоверно чаще встречались: стенокардия напряжения ($p<0,05$), фибрилляция предсердий ($p<0,001$), ХСН 1 ФК 1 ст. ($p<0,05$).

Заболевания дыхательной системы отмечались у 1/3 пациентов; чаще хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (1/5 респондентов) и реже — бронхиальная астма (1/7 обследуемых). У лиц пожилого возраста в сравнении со старческим чаще встречалась бронхиальная астма ($p<0,05$), а среди лиц старческого возраста в сравнении с пожилыми — чаще ХОБЛ ($p<0,01$).

У 28,57% обследуемых с АГ отмечались цереброваскулярные расстройства; среди которых наиболее часто — у 1/5 обследуемых, дисциркуляторная энцефалопатия на фоне сосудистой патологии головного мозга и реже — в анамнезе инсульт/ТИА. Среди лиц старческого возраста с АГ в сравнении с пожилыми

чаще отмечались дисциркуляторная энцефалопатия ($p<0,001$) и инсульт/ТИА ($p<0,001$).

Заболевания мочевыделительной системы наблюдались у 72,86% больных с АГ; среди них чаще отмечалась ХБП. ХБП чаще встречалась в старческом возрасте ($p<0,001$).

У 10% пациентов была онкологическая патология; среди которой чаще встречался рак молочной железы, шейки матки, желудка и кишечника. У 4 человек онкологическое заболевание было на 3 стадии. Среди лиц старческого возраста рак встречался чаще, чем среди пожилых больных ($p<0,001$).

Патологию эндокринной системы имели 75,71% обследуемых; наиболее часто — ожирение и СД 2 типа. Чаще всего встречалось ожирение первой степени. У 1/4 обследуемых был узловой зоб с нормальной функцией щитовидной железы или явлениями гипотиреоза, который наблюдался у 1/2 из имеющих данную патологию. В старческом возрасте достоверно чаще встречался СД 2 типа ($p<0,001$), а в пожилом — ожирение ($p<0,001$) и узловой зоб ($p<0,001$).

Полиморбидная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) была отмечена у 81,43% обследуемых. Среди данной патологии на первом месте был хронический панкреатит, выявляющийся у $>1/3$ больных АГ. Далее по частоте следовал хронический холецистит — 1/4 пациентов. Каждый пятый обследуемый имел хронический гастрит и чуть реже — дуоденит. Неалкогольная жировая болезнь печени встречалась у каждого шестого пациента. Язвенная болезнь была у 1/5 больных, при этом чаще двенадцатиперстной кишки и реже желудка. Примерно у одного из десяти обследуемых отмечалась желчно-каменная болезнь. Более редкой патологией ЖКТ у больных АГ был хронический колит и гастроэзофагорефлюксная болезнь (ГЭРБ). У лиц пожилого возраста в сравнении со старческим возрастом достоверно чаще встречались такие заболевания ЖКТ, как ГЭРБ ($p<0,05$), хронический дуоденит ($p<0,001$), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки ($p<0,001$), хронический холецистит ($p<0,001$), хронический панкреатит ($p<0,001$), хронический колит ($p<0,05$). У пациентов пожилого и старческого возраста имелись жалобы на заболевания ЖКТ у 21,42%, а клинические проявления, требующие активного лечения, только у 11,43% больных.

Патология опорно-двигательного аппарата была одной из самых частых и встречалась у 77,14% больных. Деформирующий остеоартроз был отмечен у более половины пациентов. С такой же частотой отмечался и остеохондроз позвоночника. Деформирующий остеоартроз чаще отмечался в группе больных ≥ 75 лет ($p<0,01$). Ревматоидный артрит и подагра среди лиц с АГ старческого возраста не встречалась. Частота бессимптомной гиперурикемии среди лиц пожилого возраста составила 8,93%.

Таблица 3

Оценка полиморбидных заболеваний с помощью CIRS-G у лиц с АГ в возрасте старше 60 лет (абс., %)

Заболевания	1		2		3		4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезни сердца	1	1,43	12	17,14	46	65,71	11	15,71
Болезни сосудов	1	1,43	9	12,86	48	68,57	12	17,14
Болезни кроветворной системы	2	2,86	2	2,86	5	7,14	1	1,43
Болезни органов дыхательной системы	0	0	2	2,86	11	15,71	3	4,29
Болезни глаз, носа, ушей, глотки и гортани	1	1,43	2	2,86	11	15,71	5	7,14
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы	1	1,43	7	10,0	25	27,14	7	10,0
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы	0	0	2	2,86	5	7,14	2	2,86
Болезни печени	0	0	3	4,29	19	27,14	1	1,43
Болезни почек	0	0	2	2,86	11	15,71	1	1,43
Болезни органов мочеполовой системы	1	1,43	4	5,71	5	7,14	2	2,86
Болезни органов опорно-двигательной системы и кожных покровов	3	4,29	11	15,71	40	57,14	8	11,43
Болезни органов центральной и периферической нервной системы	0	0	3	4,29	21	30,0	6	8,57
Болезни органов эндокринной системы и нарушение метаболизма	4	5,71	8	11,43	21	30,0	5	7,14
Психические нарушения	0	0	2	2,86	5	7,14	2	2,86
Общее количество полиморбидных заболеваний	14	3,32	69	16,35	273	64,69	66	15,64
Сумма баллов	14		138		819		264	

Железодефицитная анемия как заболевание крови отмечалось у каждого пятого пациента с АГ, чаще она была легкой степени тяжести.

Таким образом, полиморбидная патология обнаруживалась у всех пациентов пожилого и старческого возраста с АГ старше 60 лет, среди которой: заболевания ЖКТ (81,43%), опорно-двигательного аппарата (77,14%), эндокринной системы (75,71%) и мочевыделительной системы (72,86%). Среди коморбидных ССЗ при АГ чаще отмечались: ИБС (стенокардия напряжения) и ХСН, заболевания нервной системы (инсульт/ТИА, дисциркуляторная энцефалопатия). Для лиц с АГ старческого возраста в сравнении с лицами пожилого возраста чаще были характерны: патология сердечно-сосудистой системы (ССС) (ИБС, нарушения ритма сердца, ХСН), органов дыхания (ХОБЛ), нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия и инсульт/ТИА), мочевыделительной системы (ХБП), эндокринной (СД 2 типа), опорно-двигательного аппарата (деформирующий остеоартроз) и онкологическая патология. В пожилом возрасте чаще встречались в сравнении с лицами старческого возраста: бронхиальная астма, ожирение, узловой зоб, заболевания ЖКТ (ГЭРБ, хронический дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит, хронический колит), ревматоидный артрит.

Анализ результатов оценки полиморбидных заболеваний с помощью CIRS-G (табл. 3) показал сходную тенденцию. У каждого больного было 4 выраженных заболевания и 1 заболевание с тяжелой органной недостаточностью. У пациентов с АГ было выявлено в среднем 6,31 заболевания; при этом

на одного пациента приходилось 4,84 тяжелых заболеваний. Индекс тяжести (общий балл/общее количество коморбидных заболеваний) составил 2,93 баллов (максимальное количество возможных — 4 балла). Коморбидность составила 17,64 балла из 56 возможных баллов, что говорит о средней степени.

Установлено, что по методике CIRS-G на лиц пожилого возраста приходилось 5,94 заболевания, а на лиц старческого возраста — 7,78. Тяжелой патологии встречалось у пациентов с АГ пожилого возраста 5,26 заболевания, а старческого — 7,28. Исходя из этого, можно сказать, что у лиц пожилого возраста с АГ встречалось 6 сопутствующих заболеваний, а среди лиц старческого возраста — 8 заболеваний. Индекс тяжести составил в пожилом возрасте 2,80 баллов, а старческом — 3,50 балла. Коморбидность составила у лиц пожилого возраста с АГ — 17,28 балла, а в старческом возрасте — 27,28 балла, что указывает на средний уровень коморбидности в пожилом возрасте и высокий — в старческом.

По степени тяжести коморбидной патологии пациенты пожилого возраста с АГ, имеющие ХСН ($28,13 \pm 1,01$ балла), в отличие от тех, у которых ее не было ($13,46 \pm 1,32$ балла), имели достоверно более высокие показатели ($p < 0,001$), что указывает на более выраженную тяжесть полиморбидной патологии у лиц с АГ, имеющих ХСН.

Таким образом, нами выявлена высокая частота полиморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ. Среди полиморбидных заболеваний чаще встречались: болезни сосудов, сердца, органов опорно-двигательной системы, пищеварительной системы, эндокринной и централь-

ной нервной систем. Выявлен средний уровень коморбидности в пожилом возрасте и высокий — в старческом.

Пациенты с АГ одновременно принимали в среднем 6 различных фармакологических препаратов — $5,93 \pm 0,32$ (от 2 до 9; медиана 6), что подчеркивает значимость проблемы полипрагмазии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ. Различий в количестве принимаемых препаратов между лицами пожилого и старческого возраста не выявлено.

Обсуждение

В нашем исследовании проведен анализ имеющейся полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ патогенетически взаимосвязанной и не взаимосвязанной с данным заболеванием. Результаты исследования продемонстрировали высокую коморбидность АГ. Нами установлено, что среди лиц пожилого возраста с АГ в среднем каждый имел 6, а старческого — 8 заболеваний. Полиморбидная патология у лиц пожилого и старческого возраста с АГ отмечалась у 100% пациентов. Полученные нами данные несколько выше, чем результаты других авторов, которые отмечают, что для больных пожилого и старческого возраста характерна высокая коморбидность, составляющая в возрасте 65-74 лет 62% и лиц старше 85 лет — 82% [13].

Нами получены новые данные о высокой частоте полиморбидной патологии у лиц с АГ пожилого и старческого возраста, проживающих на Севере России. В литературе практически нет исследований, посвященных полиморбидной патологии у лиц с АГ, проживающих на Севере России, но имеются сведения о том, что АГ на Севере характеризуется значительно более тяжелым течением, ранним поражением органов-мишеней, протекающим на уровне невысоких цифр АД [14].

У пациентов старческого возраста с достоверно более высоким количеством сопутствующих заболеваний, в т.ч., ассоциированных с трудностями контроля АД, отмечалась более высокая частота достижения целевого АД даже при более частом отсутствии приема антигипертензивной терапии, что можно объяснить феноменом снижения уровня АД в старческом возрасте (как систолического, так и диастолического), что, вероятно, является индикатором старения ССС, сопровождается гипоперфузией жизненно важных органов, прежде всего, головного мозга, и прогрессированием когнитивных, физических и функциональных расстройств. Имеются данные о том, что уровень АД у людей старческого возраста постепенно начинает снижаться за 3 года до смерти [15].

Самой частой полиморбидной патологией были заболевания ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, эндокринной и мочевыделительной системы. Среди

коморбидных АГ заболеваний ССС (патогенетически взаимосвязанных) чаще отмечались: ХСН, ИБС и заболевания нервной системы. Полученные нами результаты несколько отличаются от других исследований. Так, Pierpoli MF, et al. [16] отмечают, что имеется ассоциация АГ и такими хроническими заболеваниями, как ССЗ, СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и ХБП. В другом исследовании, проведенном в США, у больных с АГ наиболее часто наблюдается СД 2 типа (40%), артрит (41-46%), анемия (39-51%) и у каждого четвертого пациента — ХБП, ХОБЛ и болезнь Альцгеймера [17].

Одними из частых коморбидных состояний, с которыми связан высокий уровень инвалидности и смерти, являются АГ и ХОБЛ. В пожилом возрасте характерен рост частоты встречаемости сочетания АГ и ХОБЛ [18]. В нашем исследовании ХОБЛ выявлялось у 21,43% больных с АГ старше 60 лет. При этом у больных с АГ старческого возраста ХОБЛ обнаружилась у 1/3 обследуемых. По данным других авторов [19], ХОБЛ выявляется у 1/4 больных с АГ.

АГ является одной из главных причин развития хронических форм цереброваскулярной патологии и инсультов, что связано с развитием выраженной патологии сосудов головного мозга. С возрастом увеличивается частота инсультов, а они нередко могут приводить к смертности [20]. Полученные нами данные говорят о том, что 1/3 обследуемых с АГ имели цереброваскулярные расстройства; среди которых наиболее часто — дисциркуляторная энцефалопатия на фоне сосудистой патологии головного мозга и реже — инсульт/ТИА.

По нашим данным, ХБП выявлялась у 31,43% больных с АГ в возрасте старше 60 лет. Причиной тесной взаимосвязи ХБП с АГ является регулирующая АД функция почек. Среди пациентов с ХБП в развитых странах наблюдается высокая частота ССЗ. По данным других исследователей, распространенность ССЗ у пациентов с ХБП составляет от 10 до 70% [21].

Сочетание АГ и СД 2 типа нами установлено в 21,43% случаев у больных в возрасте старше 60 лет. Сочетание АГ и СД 2 типа существенно увеличивает число осложнений. При таком коморбидном фоне для компенсации больного необходим постоянный контроль АД и уровня сахара [22].

Такая коморбидная патология, как АГ и заболевания ЖКТ с нарушениями кислотозависимых функций, связана с наличием общих этиопатогенетических механизмов. Нами были получены данные, говорящие о высокой частоте сочетания АГ и заболеваний ЖКТ. Так, каждый пятый пациент имел хронический гастрит и чуть реже — хронический дуоденит. Неалкогольная жировая болезнь печени выявлялась у 21% пациентов, а язвенная болезнь у 20% обследуемых. В целом, полученные нами данные соответствуют результатам других авторов [23], которые отмеча-

ют частоту сочетаний АГ и кислотодезисимых заболеваний в 11-50%, а сочетание АГ и неалкогольной жировой болезни печени — в 28-51%.

Заключение

Выявлена высокая частота полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ, которая обнаруживалась у всех пациентов. В среднем пожилой больной с АГ имеет патогенетически взаимосвязанных и невзаимосвязанных 6 заболеваний, а старческого возраста — 8 заболеваний. Самой частой полиморбидной патологией являются заболевания ЖКТ (81,43%), опорно-двигательного аппарата (77,14%), эндокринной (75,71%) и мочевыделительной системы (72,86%). Среди коморбидных АГ за-

болеваний ССС (патогенетически взаимосвязанных) чаще отмечались: ХСН (54,29%), ИБС (стенокардия напряжения — 41,43%) и заболевания нервной системы (28,57%) (инсульт/ТИА, дисциркуляторная энцефалопатия). Отмечается средний уровень коморбидности в пожилом возрасте и высокий — в старческом. Пациенты с АГ одновременно принимают в среднем 6 различных лекарственных средств.

Выявленные особенности полиморбидности у лиц пожилого и старческого возраста с АГ необходимо учитывать при профилактике полипрагмазии.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688-94. doi:10.1097/MLR.0000000000000166.
- Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, et al. Aging: a professional medical approach (National Guide). M.: Eksmo, 2014. p.320. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Стареение: профессиональный врачебный подход (Национальное руководство). М.: Эксмо, 2014. 320 с. ISBN: 978-5-6996858-9-9.
- Oganov RG, Drapkina OM. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):4-9. (In Russ.) Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-4-9.
- Vertkin AL, Rummyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity in clinical practice. Part 1. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2011;1:16-20. (In Russ.) Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2011;1:16-20. doi:10.20514/2226-6704-2011-0-1-16-20.
- Popov VV, Novikova IA. The modern characteristics of quality of ambulatory polyclinic medical care of patients of elderly age. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2019;27(6):983-7. (In Russ.) Попов В.В., Новикова И.А. Современные особенности качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи лицам пожилого возраста. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(6):983-7. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-6-983-987.
- Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Tsygankova OV, Troshina MS, Latyntseva LD. Hypertension treatment in elderly patients in 2019: well-known, hot-topics and surprises. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:64-73. (In Russ.) Цыганкова О.В., Трошина М.С., Латынцева Л.Д. Особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов в 2019 году. Об общеизвестном, дискуссионном и неожиданном. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:64-73. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-64-73.
- Centers for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. 2014. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/index.html>.
- Kobalava ZD, 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.
- Ekusheva EV. Elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. *RMJ. Medical Review* 2018;11:26-9. (In Russ.) Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;11:26-9.
- Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237-48. doi:10.1016/0165-1781(92)90005-n.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Zapochchnaya IL, Avtandilov AG. Five-year dynamics of circadian blood pressure profile in far north workers with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;6:48-53. (In Russ.) Запещочная И.Л., Автандилов А.Г. Динамика суточного профиля артериального давления при пятилетнем наблюдении у больных артериальной гипертензией, работающих на Крайнем Севере. *Российский кардиологический журнал*. 2013;6:48-53. doi:10.15829/1560-4071-2013-6-48-53.
- Diehr P, Williamson J, Burke GL, Psaty B. The aging and dying processes and the health of older adults. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:269-78. doi:10.1016/S0895-4356(01)00462-0.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. *Клинические рекомендации*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. *Arterial Hypertension*. 2016;22(5):432-40. Chesnikova A.I., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):432-40. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
- Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1525-9. doi:10.2147/COPD.S85588.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):29-322. doi:10.1161/CIR.0000000000000152.
- Jun Yuan, Xin-Rong Zou, Si-Ping Han, et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE) *BMC Nephrol*. 2017;18(1):23. doi:10.1186/s12882-017-0441-9.
- Kushiro T, Kario K, Saito I, et al. Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST Study. *Hypertens Res*. 2017;40(1):87-95. doi:10.1038/hr.2016.87.
- Khlynova OV, Tuev AV, Beresneva LN, Agafonov AV. The problem of comorbidity, taking into account the state of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension and acid-related diseases. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(1):80-5. (In Russ.) Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учётом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотодезисимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(1):80-5. doi:10.17816/KMJ1776.



Нарушения сна — факторы риска и маркеры артериальной гипертензии у молодых лиц с нормальной массой тела

Калинкин А. Л.¹, Сорокин А. С.²

Цель. Оценить связь между различными видами нарушений сна, симптомами, ассоциированными со сном, и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Одномоментное исследование по данным Интернет-опроса лиц в возрастной категории 18-39 лет и индексом массы тела 18-25 кг/м².

Результаты. По результатам проведенного исследования шанс развития АГ у лиц возраста 18-39 лет с нормальным индексом массы тела увеличивается в 2 и более раза при наличии различных видов нарушений сна и симптомов, ассоциированных со сном. Распространенность АГ зависит от фенотипа пациента, т.е. от комбинации различных видов нарушений сна и симптомов/расстройств, ассоциированных со сном.

Заключение. Учитывая широкую распространенность различных нарушений сна, а также связь нарушений сна с АГ у лиц молодого возраста, необходимо разработать меры профилактики, направленные на снижение риска развития АГ посредством восстановления здорового сна. Мы также предполагаем, что различные нарушения сна могут быть первичным звеном развития “эссенциальной” АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушения сна, храп, апноэ сна, инсомния, синдром беспокойных ног.

Отношения и деятельность. Работа (анализ данных) выполнена в рамках госзадания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Н. В. Рубинскому за помощь в сборе и анализе данных.

¹Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; ²Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова, Москва, Россия.

Калинкин А. Л.* — руководитель центра медицины сна МНОЦ, в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5324-4733, Сорокин А. С. — доцент кафедры математических методов в экономике, ORCID: 0000-0002-9328-7017.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
akalinkin@sleeplab.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ПДН — периодическое движение ног, РФ — Российская Федерация, СБН — синдром беспокойных ног, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 14.01.2021

Рецензия получена 16.02.2021

Принята к публикации 14.03.2021



Для цитирования: Калинкин А. Л., Сорокин А. С. Нарушения сна — факторы риска и маркеры артериальной гипертензии у молодых лиц с нормальной массой тела. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4290. doi:10.15829/1560-4071-2021-4290

Sleep disorders — risk factors and hypertension markers in young people with normal body weight

Kalinkin A. L.¹, Sorokin A. S.²

Aim. To assess the relationship between different types of sleep disorders, sleep-related symptoms and hypertension (HTN).

Material and methods. This cross-sectional study based on the online survey of persons aged 18-39 years with a body mass index of 18-25 kg/m².

Results. According to the results, the HTN risk in persons aged 18-39 years with normal body mass index increases 2 or more times in the presence of various types of sleep disorders and related symptoms. The prevalence of HTGN depends on the patient's phenotype, i.e. from a combination of different types of sleep disorders and sleep-related symptoms.

Conclusion. Given the widespread prevalence of various sleep disorders, as well as the relationship between sleep disorders and hypertension in young people, it is necessary to develop preventive measures aimed at reducing the HTN risk by restoring healthy sleep. We also suggest that various sleep disorders may be the primary link in the development of essential HTN.

Keywords: hypertension, sleep disorders, snoring, sleep apnea, insomnia, restless legs syndrome.

Relationships and Activities. The work (data analysis) was carried out within the state assignment of the Lomonosov Moscow State University.

Acknowledgments. The authors are grateful to N. V. Rubinsky for help in data collection and analysis.

¹Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow; ²Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia.

Kalinkin A. L.* ORCID: 0000-0002-5324-4733, Sorokin A. S. ORCID: 0000-0002-9328-7017.

*Corresponding author:
akalinkin@sleeplab.ru

Received: 14.01.2021 **Revision Received:** 16.02.2021 **Accepted:** 14.03.2021

For citation: Kalinkin A. L., Sorokin A. S. Sleep disorders — risk factors and hypertension markers in young people with normal body weight. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4290. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4290

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на сотни тысяч научных работ, посвященных ее изучению, широкий спектр антигипертензивных препаратов, остается ведущей причиной смертности как в Российской

Федерации (РФ) [1], так и во многих странах мира [2]. С 1998 по 2017гг распространенность АГ в европейской части РФ увеличилась с 35,5 до 43,3% [3]. В связи с ее широкой распространенностью априор-

ная вероятность заболевания является очень высокой, а феноменально высокая прогностическая ценность положительного результата рутинного измерения артериального давления (АД) делает диагноз “артериальная гипертензия”, пожалуй, одним из самых простых. Несмотря на это, многофакторность проблемы, сложность и растянутость во времени патогенетических механизмов ее развития не позволяют комплексно решить эту задачу, сводя зачастую действия врача только к назначению лекарственной антигипертензивной терапии. Хорошо известно, что во многом данная проблема связана с недостаточной информированностью лиц, страдающих АГ, игнорированием проблемы самими пациентами, их нежеланием постоянно принимать антигипертензивную терапию. “Сломать” такую практику достаточно сложно, особенно если не учитывать факторы, которые могут способствовать развитию АГ в раннем возрасте. К 40 годам, когда многие начинают задумываться о сохранении здоровья, процесс развития АГ может уже достичь той стадии, когда модификация устранимых факторов риска (ФР) АГ уже не даст предполагаемого эффекта, а из вторичной АГ она может трансформироваться в “эссенциальную” или, точнее, приобрести черты эссенциальности. Это означает, что несмотря на устранение вызвавшей ее причины, АД может оставаться повышенным. И в этом случае встает вопрос, является ли это следствием поражения органов-мишеней, наличием истинной эссенциальной АГ, если таковая существует, или все-таки нераспознанной одной или несколькими причинами ее развития на ранних этапах заболевания. Можно даже говорить о градиенте эссенциальности АГ, который будет равен “0”, если устранение причины повышения АД приведет к его полной “нормализации”. К сожалению, теория Постнова Ю. В. и Орлова С. Н. — “первичная гипертензия как патология клеточных мембран” [4] не получила своего развития, но вопрос об “эссенциальности” АГ остается актуальным и по сей день.

В 1997г нами было показано, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) влияет на течение гипертонической болезни, а устранение СОАС приводило к снижению АД, прежде всего, в ночное время. Однако нарушения сна, помимо дыхательных нарушений, представлены широким спектром инсомнических расстройств, двигательных нарушений и т.д. Поэтому анализ нарушений сна в клинической практике имеет крайне важное значение с точки зрения выявления причин повышения АД не только во время сна, но и в период бодрствования. Патогенетические механизмы, лежащие в основе этого процесса, имеют принципиальное значение в аспекте выбора тактики лечения и его первоочередности.

Материал и методы

Исследование выполнялось по стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. В исследование были включены данные обезличенного опроса посетителей Web-сайта www.somnolog.ru и www.sleeplab.ru — Интернет-ресурсов, посвященных вопросам сомнологии и сомниатрии. В период с июня 2015г по июнь 2020г на опрос ответило 5179 респондентов. Опрос включал 42 вопроса для оценки наличия различных видов нарушений сна и симптомов, ассоциированных со сном (храп, апноэ сна, бессонница, нарколепсия, синдром беспокойных ног (СБН), депрессия, тревога) по 5-балльной шкале (0 — никогда, 1 — редко, 2 — время от времени, 3 — довольно часто, 4 — почти все время). Все вопросы были обязательны к заполнению, получены ответы на каждый из 42 вопросов (со списком вопросов можно ознакомиться на сайтах, указанных выше). Респонденты также отмечали свой возраст, пол, рост, массу и место проживания (населенный пункт). При подготовке данных для статистического анализа были удалены дубликаты данных, а также отобраны респонденты в возрасте от 18 до 39 лет включительно с индексом массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м². Данные категории представляют интерес с точки зрения устранения влияния массы тела и минимизации представленности сопутствующих известных патологических состояний, являющихся ФР АГ. В итоге для статистической обработки полученных результатов были использованы данные 2094 респондентов.

Мы поставили задачу оценить связь между различными видами нарушений сна, симптомами, ассоциированными со сном, и АГ.

Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25.

Результаты

Клинические характеристики исследуемой выборки представлены в таблице 1.

Для выполнения поставленной задачи зависимая переменная “у меня повышено артериальное давление” была перекодирована в бинарную переменную: 0 — никогда и 1 — все остальные значения (1-4).

Все независимые переменные, которые оценивали наличие нарушений сна и симптомов, ассоциированных со сном, были преобразованы по следующей методике. Как уже было отмечено, оценка нарушений сна в опроснике проводилась изначально в порядковой пятибалльной шкале (0-4). Такая шкала хорошо ранжирует категории ответов между собой, но не позволяет измерить насколько значения категорий различаются между собой. Общеизвестный факт, что при использовании такой шкалы разные

Таблица 1

Клинические характеристики
выборки респондентов (n=2094)

Характеристика	Показатель
Пол	м — 553 (26,4%); ж — 1541 (73,6%)
Возраст, лет	25,8±6,0
Рост, см	169,3±8,7
Вес, кг	61,0±8,9
ИМТ, кг/м ²	21,2±1,9

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3

Распространенность АГ
в кластерах

Номер кластера	Число наблюдений		Наличие АГ, %
	n	%	
I	334	16,0	35,6
II	1345	64,3	38,6
III	412	19,7	46,1
Всего	2091	100,0	39,6

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2

Характеристики связей между АГ и показателями нарушения сна*

Переменная/формулировка в опроснике	Коэффициент Крамера	Information Value (IV)	ОШ (95% ДИ)
Храп — “Мне говорили, что я храплю”	0,13	0,07	1,97 (1,56-2,49)
Апноэ — “Мне говорили, что у меня имеются остановки дыхания во время сна”	0,17	0,12	2,23 (1,84-2,77)
Инсомния (бессонница) — “Я просыпаюсь утром раньше, чем мне хотелось бы”	0,11	0,05	2,34 (1,68-3,27)
“Катаплексия” — “Когда я сержусь или чему-то удивляюсь, я чувствую, как мои мышцы обмякают”	0,11	0,05	0,62 (0,51-0,75)
Дневная сонливость — “Могу заснуть за рулем”	0,19	0,14	2,43 (1,97-2,98)
Кашель — “Я просыпаюсь ночью, кашляя и хрипя”	0,16	0,10	2,11 (1,71-2,60)
“Изжога” — “У меня бывает “изжога”	0,12	0,06	2,14 (1,64-2,80)
Удушье — “Ночью я неожиданно просыпаюсь с ощущением удушья”	0,16	0,10	2,03 (1,67-2,46)
Судороги — “Ночью у меня возникают судороги или боли в ногах”	0,14	0,07	2,66 (1,93-3,67)

Примечание: * — все показатели статистически значимо влияют на АГ ($p < 0,001$ теста хи-квадрат Пирсона).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

респонденты склонны концентрировать свои ответы около различных ее значений, например, завышать или занижать значения в ответах на вопрос.

Для решения этой проблемы мы вычислили средний балл в ответах по всем вопросам для каждого респондента. Далее по каждому вопросу вычислили разницу между баллом ответа и этим средним. За основу для дальнейшего статистического анализа мы брали отклонение по каждому вопросу от типичного ответа респондента [5, 6]. Таким образом, был осуществлен переход к количественным данным с распределением, близким к нормальному, что позволило также решить проблему уровня восприятия вопросов у разных людей.

Далее для оценки влияния независимых переменных был применен алгоритм оптимальной категоризации в пакете SPSS, в основе которого были следующие критерии оптимизации: максимизация меры связи между создаваемой категориальной независимой переменной и созданной бинарной зависимой переменной (в качестве меры связи использовалась энтропия) и минимизация количества создаваемых интервалов. В результате было обнаружено влияние следующих переменных на АГ (табл. 2). Для созданных категориальных переменных выводился тест независимости хи-квадрат и коэффициент Крамера, рассчитан показатель информационной ценности (Information Value) и показатель отношения шансов.

Таким образом, средняя прогностическая способность была отмечена для следующих предикторных переменных: апноэ, избыточная дневная сонливость, кашель в ночное время, удушье в ночное время. Для остальных предикторных переменных отмечена низкая прогностическая способность. Необходимо отметить, что из указанных в таблице 2 предикторных переменных, только “катаплексия” имела обратную зависимость с АГ — отношение шансов < 1 . Однако, по нашему мнению, данный симптом был связан не с катаплексией как таковой (симптомом характерным для нарколепсии), а со снижением АД и больше напоминает вазо-вагальный синкоп у людей с АГ. В этом случае становится понятным, почему данный симптом имел обратную связь с АГ.

Далее мы строили модель логистической регрессии, предсказывающей вероятность наличия АГ у респондентов по независимым переменным, указанным в таблице 2. Однако получить модель с достаточным количеством значимых независимых переменных в уравнении и высокой прогностической способностью (коэффициент Джини $> 0,3$) не удалось. По всей видимости, это связано с тем, что указанные выше предикторные переменные являются проявлением различных заболеваний, которые, с одной стороны, могут влиять на качество сна, с другой стороны, наблюдаются в различных фенотипах или

Таблица 4

**Клинические характеристики и относительный балл ответов на вопросы
в отклонениях от общего среднего балла в кластерах**

Показатель	Me [Q1; Q3]			p-значение критерия Краскала-Уоллиса
	Кластер I	Кластер II	Кластер III	
Возраст, лет	25 [21; 30]	26 [21; 31]	22 [19; 27]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	20,95 [19,72; 22,53]	21,08 [19,71; 22,58]	20,81 [19,61; 22,53]	0,78
Храп	-0,61 [-1,26; 0,26]	-0,93 [-1,30; 0,11]	-1,26 [-1,67; 0,67]	<0,001
Апноэ	-1,04 [-1,41; -0,70]	-1,19 [-1,48; -0,89]	-1,48 [-1,78; -1,19]	<0,001
Бессонница	0,16 [-0,32; 0,72]	1,34 [0,88; 1,83]	0,84 [0,43; 1,20]	<0,001
Дневная сонливость	0,57 [0,19; 0,91]	-0,11 [-0,37; 0,17]	0,57 [0,33; 0,85]	<0,001
СБН	-0,15 [-0,81; 0,85]	0,04 [-0,89; 1,07]	0,41 [-0,67; 1,15]	0,008
Депрессия	0,85 [0,19; 1,52]	1,07 [0,48; 1,74]	1,56 [0,93; 2,00]	<0,001
Тревога	0,52 [-0,19; 1,26]	1,67 [0,96; 2,22]	1,48 [0,74; 2,04]	<0,001

Примечание: бессонница — все симптомы опросника, характеризующие бессонницу, сгруппированы; дневная сонливость — все симптомы опросника, характеризующие дневную сонливость, сгруппированы; СБН — “Иногда ночью я не могу найти место своим ногам, мне все время хочется ими двигать, чтобы чувствовать себя комфортно” (симптом наиболее характерный для СБН); депрессия — “я часто чувствую себя грустным и подавленным”; тревога — “я постоянно беспокоюсь о разных вещах и не могу расслабиться”.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СБН — синдром беспокойных ног.

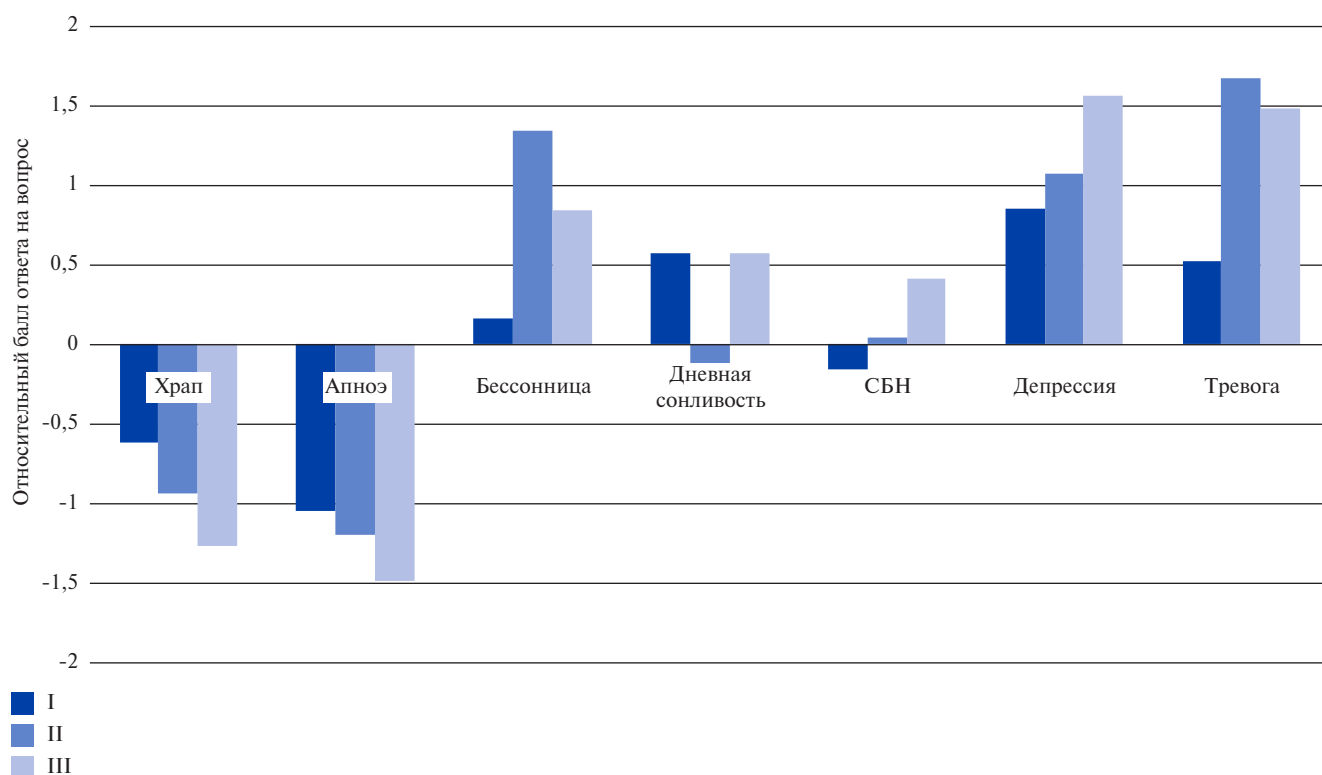


Рис. 1. Распределение относительного балла* ответов на вопросы по кластерам для храпа, апноэ сна, бессонницы, дневной сонливости, симптома СБН, депрессии, тревоги.

Примечание: * — более отрицательные значения соответствуют большей выраженности симптома/состояний.

Сокращение: СБН — синдром беспокойных ног.

кластерах пациентов, поэтому “не сливаются” в общую модель.

В связи с этим мы решили провести кластерный анализ по 19 количественным независимым переменным опросника, рассчитанным в шкале отклонения от среднего ответа респондента.

Был применен агломеративный иерархический кластерный анализ, в качестве меры связи между объектами было выбрано евклидово расстояние в квадрате, кластеры разбивались по методу Уорда.

Кластерный анализ позволил выявить 3 кластера респондентов (табл. 3). Мы расположили кла-

стеры в порядке возрастания распространенности АГ. Первый кластер, состоящий из 334 наблюдений (16,0%), распространенность АГ в нем составила 35,6%, второй кластер — 1345 наблюдений (64,3%), распространенность АГ составила 38,58% и третий кластер 412 наблюдений (19,7%), распространенность АГ составила 46,1%. Связь между наличием АГ и принадлежностью к полученному кластеру статистически значима ($\chi^2=10,09$, $p=0,006$). Попарное сравнение долей проявления АГ между кластерами с помощью z-критерия дает статистически значимое отличие только третьего кластера с самой высокой долей АГ ($p<0,05$), т.е. доли 35,6% и 38,6% статистически не значимо отличаются между собой. По полу категории статистически значимо не отличались ($\chi^2=4,57$, $p=0,102$).

Клинические характеристики и относительный балл ответов на вопросы опросника в отклонениях от общего среднего балла по каждому кластеру представлены в таблице 4.

Обсуждение

За последние годы появляется все больше данных о связи различных нарушений сна с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, прежде всего, АГ. В нашем исследовании выявлен ряд факторов, ассоциированных со сном, которые имеют связь с АГ. Такие нарушения сна, как обструктивное апноэ сна, клиническим проявлением которого является храп, уже относятся к ФР развития АГ и являются доминирующими среди всего спектра нарушений сна, что подтвердилось и в нашем исследовании. Наличие раннего незапланированного пробуждения является признаком хронической инсомнии и может быть проявлением депрессивного расстройства. Наличие избыточной сонливости, одним из крайних проявлений которой является засыпание за рулем, чаще всего является проявлением нарушения ночного сна в виде его фрагментации, вследствие дыхательных нарушений, двигательных расстройств либо наличия хронической инсомнии. Наличие кашля в ночное время и “изжоги” может свидетельствовать о наличии хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и приводить также к фрагментации сна, к тому же перечисленные состояния часто сочетаются с обструктивным апноэ сна. Пробуждение с ощущением удушья является достаточно характерным признаком панического расстройства и может быть проявлением широкого спектра тревожных расстройств, однако может наблюдаться и у больных с СОАС.

Проведение кластерного анализа позволило нам охарактеризовать фенотипы пациентов.

Учитывая, что распространенность АГ в кластере III является наибольшей (46,11%), при этом воз-

раст в данном кластере статистически значимо даже меньше чем в кластере I и II, а также, что ИМТ и пол статистически не различаются между кластерами, остается рассмотреть различия по наличию состояний и симптомов, ассоциированных со сном. Взаимоотношения между основными состояниями и симптомами, ассоциированными со сном, представлены на рисунке 1.

Различия между кластерами заключаются в увеличении представленности храпа и апноэ сна от I к III кластеру, при этом наличие симптома, характеризующего СБН, депрессии уменьшалось также от I к III кластеру. Дело в том, что по нашим наблюдениям апноэ сна и периодическое движение ног (ПДН) во время сна, которое часто сочетается с СБН, являются конкурирующими состояниями. Это означает, что, преимущественно при проявлении ПДН, мы не наблюдаем обструктивное апноэ сна, иногда только центральное апноэ. Мало того, обструктивное апноэ сна может “трансформироваться” в ПДН без изменения фазы и/или стадии сна, положения тела и при отсутствии микропробуждения. По всей видимости, это связано с тем, что в головном мозге существует единый центральный механизм реализации как ПДН, о чем хорошо известно, так и обструктивного апноэ сна. Однако перемежающееся их проявление, вероятно, связано с изменением путей проведения от общего центрального регулятора к периферии.

Уменьшение представленности депрессии от I к III кластеру, возможно, связано с тем, что пациенты с храпом и апноэ сна имеют более выраженное “давление” сна и, соответственно, продолжительность их сна больше, что может способствовать уменьшению проявления депрессии. Другой возможный механизм связан с частичной депривацией REM фазы сна, которая часто наблюдается у больных с СОАС, а, как известно, депривация сна, в особенности, REM фазы сна, используется как временный, но действенный метод уменьшения проявлений депрессивного расстройства. Также отмечается и уменьшение тревоги во II и III кластере по сравнению с I, что говорит об обратной зависимости со степенью выраженности обструктивного апноэ сна.

Таким образом, у молодых лиц с нормальной массой тела среди всех нарушений сна наиболее ранним фактором, определяющим развитие АГ, является храп и апноэ сна. И это не удивительно, т.к. вероятность наличия хронической инсомнии, СБН и других “возрастных” нарушений сна в данной возрастной категории является минимальной.

При разработке методов профилактики развития АГ посредством восстановления здорового сна необходимо учитывать фенотип пациента с храпом и апноэ сна. С одной стороны, это “классический” пациент с храпом и апноэ сна без или при наличии в минимальной степени сопутствующих наруше-

ний сна и симптомов психических расстройств, при этом шанс развития АГ у него выражен в максимальной степени — “счастливый храпун” (кластер III), с другой стороны — пациент с храпом и апноэ сна в различных сочетаниях с хронической инсомнией, СБН, депрессией, тревогой — “проблемный храпун” (кластер II), в данном кластере дневная сонливость выражена в наибольшей степени, и третья группа, в которой храп и апноэ сна выражены в наименьшей степени, но отмечается преобладание хронической инсомнии в различных сочетаниях и без сопутствующих нарушений сна и психических нарушений — “неспящий храпун” (кластер I).

К недостаткам исследования стоит отнести использование невалидированного опросника. Однако полученные данные помогут в дальнейшем определиться с постановкой задач для последующих исследований и сфокусировать внимание на предполагаемых ФР АГ.

Литература/References

1. Shalnova SA, Kapustina AV, Deev AD, et al. Factors associated with the main causes of death in Russia. The data of a long-term prospective study 1977-2001. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):4-16. (In Russ.) Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д. и др. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1):4-16. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16.
2. Maslennikova GYa, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Non-communicable diseases as a global health problem, the role of WHO in its solution. *Preventive medicine*. 2015;18(1):9-13. (In Russ.) Масленикова Г.Я., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Неинфекционные заболевания как глобальная проблема здравоохранения, роль ВОЗ в ее решении. *Профилактическая медицина*. 2015;18(1):9-13. doi:10.17116/profmed20151819-13.
3. Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕПОХА-АГ 1998-2017: dynamics of prevalence, awareness of hypertension, therapy coverage and effective blood pressure control in the European part of the Russian Federation. *Cardiology*. 2019;59(1S):34-42. (In Russ.) Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(1S):34-42. doi:10.18087/cardio.2445.
4. Postnov YuV, Orlov SN. Primary hypertension as the pathology of cell membranes. Moscow: Medicine Publ., 1987. p. 192. (In Russ.) Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. с. 192.
5. Schwartz SH, Bilsky W. Toward a Theory of the Universal Content and Structure of Values: Extensions and Cross-Cultural Replications. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1990;58:878-91. doi:10.1037/0022-3514.58.5.878.
6. Schwartz SH. Universals in Content and Structure of Values: Theoretical Advances and Empirical Tests in 20 Countries. *Advances in Experimental Social Psychology*. Ed. by M.P. Zanna. San Diego, CA: Academic Press, 1992;25:1-65. doi:10.1016/S0065-2601(08)60281-6.

Заключение

Таким образом, шанс развития АГ у лиц возрастом 18-39 лет с нормальным ИМТ увеличивается в 2 и более раза при наличии различных видов нарушений сна и симптомов, ассоциированных со сном, что необходимо учитывать как в разработке мер профилактики развития АГ, так и в клинической практике. Распространенность АГ зависит от фенотипа пациента, т.е. от комбинации различных видов нарушений сна и симптомов/расстройств, ассоциированных со сном. Мы также предполагаем, что различные нарушения сна могут быть первичным звеном развития “эссенциальной” АГ.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Н.В. Рубинскому за помощь в сборе и анализе данных.

Отношения и деятельность. Работа (анализ данных) выполнена в рамках госзадания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Оценка жесткости сосудистой стенки у пожилых пациентов с артериальной гипертензией во взаимосвязи с гериатрическими синдромами

Лузина А. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В.

Цель. Изучить параметр жесткости сосудистой стенки (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ)) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) во взаимосвязи с синдромом старческой астении (ССА) и другими гериатрическими синдромами.

Материал и методы. В исследование включено 160 пациентов в возрасте от 60 до 101 года, с верифицированной АГ I-III стадии. Оценивали фактический прием ранее назначенных лекарственных препаратов. Выполнялась комплексная гериатрическая оценка с проведением функциональных и нейропсихологических тестов для выявления гериатрических синдромов. Оценка жесткости сосудистой стенки проводилась методом объемной сфигмометрии (прибор VaSera-VS-1500, FUKUDA DENSHI, Япония) с определением показателя СЛСИ (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index).

Результаты. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 77,2±8,1 лет (n=160): в группе пациентов без ССА 72,4±6,9 года (n=50), с преастенией 76,6±8,1 лет (n=50), пациенты с ССА 81,7±6,6 (n=60). Пациенты с ССА имели более высокий показатель СЛСИ, чем пациенты без ССА и с преастенией (10,3±1,6 vs 9,3±1,0 и 9,6±1,8, соответственно; p=0,002).

В группе пациентов с ССА была выявлена отрицательная корреляция показателя жесткости сосудистой стенки и индекса массы тела (ИМТ) $R_s=-0,392$ (p=0,002), положительная корреляция между показателем СЛСИ и ортостатическими реакциями $R_s=0,382$ (p=0,003). В группе пациентов с преастенией отрицательные взаимосвязи выявлены с параметрами динамометрии $R_s=-0,329$ (p=0,019), ИМТ $R_s=-0,343$ (p=0,015) и физической активности $R_s=-0,285$ (p=0,047).

В группе пациентов без ССА показатель жесткости сосудистой стенки ассоциировался с повышенным уровнем общего холестерина $R_s=0,379$ (p=0,009), низким уровнем физической активности $R_s=-0,355$ (p=0,015), а также отрицательные корреляции выявлены с тестом рисования часов и падениями ($R_s=-0,458$ (p=0,011) и $R_s=-0,306$ (p=0,031)).

Заключение. Сосудистая жесткость на стадии ССА взаимосвязана со снижением ИМТ и ортостатической гипотензии. На этапе преастении выявлена взаимосвязь показателя сосудистой жесткости и снижение мышечной силы (по данным динамометрии).

Таким образом, жесткость сосудистой стенки ассоциируется с маркерами самого ССА.

Ключевые слова: синдром старческой астении, жесткость сосудистой стенки, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, пожилые пациенты.

Отношения и деятельность: нет.

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

Лузина А. В.* — м.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-1695-9107, Рунихина Н. К. — д.м.н., зам. директора по гериатрической работе ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0001-5272-0454, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор ОСП РГНКЦ, главный внештатный гериатр Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-1628-5093.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

alexalav@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КГО — комплексная гериатрическая оценка, ОГ — ортостатическая гипотензия, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СПВ — скорость пульсовой волны, ССА — синдром старческой астении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 12.11.2020

Рецензия получена 19.12.2020

Принята к публикации 27.12.2020



Для цитирования: Лузина А. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В. Оценка жесткости сосудистой стенки у пожилых пациентов с артериальной гипертензией во взаимосвязи с гериатрическими синдромами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4187. doi:10.15829/1560-4071-2021-4187

Association of vascular stiffness and geriatric syndromes in hypertensive elderly patients

Luzina A. V., Runikhina N. K., Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V.

Aim. To study the relationship of vascular stiffness (cardio-ankle vascular index (CAVI)) with frailty and other geriatric syndromes in hypertensive elderly patients.

Material and methods. The study included 160 patients aged 60 to 101 years with verified stage I-III hypertension. The previous therapy was assessed. A comprehensive geriatric assessment was performed with functional and neuropsychological tests to identify geriatric syndromes. Vascular stiffness was assessed by VaSera-VS-1500 vascular screening system (FUKUDA DENSHI, Japan) with determination of the CAVI.

Results. The mean age of the patients was 77,2±8,1 years (n=160): in the group of patients without frailty — 72,4±6,9 years (n=50), with prefrailty — 76,6±8,1 years (n=50), with frailty — 81,7±6,6 (n=60). Patients with frailty had a higher CAVI than those without frailty and with prefrailty (10,3±1,6 vs 9,3±1,0 and 9,6±1,8, respectively; p=0,002).

In patients with frailty, a negative correlation was found between the vascular stiffness and body mass index (BMI) ($R_s=-0,392$ (p=0,002)), and a positive correlation between the CAVI and orthostatic response ($R_s=0,382$ (p=0,003)). In patients with prefrailty, negative relationships were found with the dynamometric

parameters ($R_s=-0,329$ (p=0,019)), BMI ($R_s=-0,343$ (p=0,015)) and physical activity ($R_s=-0,285$ (p=0,047)).

In patients without frailty, the vascular stiffness was associated with an increased total cholesterol level ($R_s=0,379$ (p=0,009)), a low physical activity ($R_s=-0,355$ (p=0,015)), as well as negative correlations were found with the clock-drawing test and falls ($R_s=-0,458$ (p=0,011) and $R_s=-0,306$ (p=0,031), respectively).

Conclusion. Vascular stiffness in elderly patients with frailty is associated with a decrease in body mass index and orthostatic hypotension. At the stage of prefrailty, the relationship between the vascular stiffness and muscle strength decrease (according to dynamometry) was revealed.

Thus, the vascular stiffness is associated with frailty markers itself.

Relationships and Activities: none.

Keywords: frailty syndrome, vascular stiffness, cardio-ankle vascular index, elderly patients.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Luzina A. V.* ORCID: 0000-0002-1695-9107, Runikhina N. K. ORCID: 0000-0001-5272-0454, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093.

*Corresponding author:
alexalav@mail.ru

Received: 12.11.2020 Revision Received: 19.12.2020 Accepted: 27.12.2020

For citation: Luzina A. V., Runikhina N. K., Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V. Association of vascular stiffness and geriatric syndromes in hypertensive elderly patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4187. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4187

Показатели жесткости сосудистой стенки являются маркером сердечно-сосудистого риска и отражают взаимосвязь с высокой заболеваемостью и смертностью. В связи с наличием немногочисленных исследований на популяции пациентов пожилого и старшего возраста в меньшей степени отражена эта взаимосвязь в данной группе пациентов, так же как и взаимосвязь с гериатрическими синдромами.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти в развитых странах, в связи с чем обуславливают необходимость применения новых методов обследований в клинической практике у пациентов из группы риска. Замедление прогрессирования жесткости сосудистой стенки является способом предотвращения развития ССЗ и сердечной недостаточности [1].

Измерение жесткости сосудистой стенки в повседневной медицинской практике важно для оценки прогрессирования атеросклероза. До настоящего времени было предложено много параметров для количественного представления артериальной жесткости. Среди них скорость пульсовой волны (СПВ), однако она зависит от артериального давления (АД) во время измерения, поэтому СПВ не подходит в качестве параметра для оценки жесткости сосудистой стенки в исследованиях, связанных с изменениями АД [2].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) был разработан на основе СПВ японскими учеными для оценки степени жесткости сосудистой стенки. Расчет СЛСИ сочетает в себе параметр жесткости и формулу Брамвелла-Хилла [3]. Наиболее важной особенностью этого метода измерения является его независимость от АД во время обследований. Это важно для объективного отражения степени атеросклероза у лиц с повышенной вариабельностью АД, со стойкой артериальной гипертензией (АГ) или на фоне приема антигипертензивных препаратов [4].

Считается, что распространенность синдрома старческой астении (ССА) увеличивается с возрастом и повышает риск неблагоприятных исходов для здоровья пожилых людей, включая смертность, падения и частоту госпитализаций [5].

Диагностика ССА и определение ее тяжести производится в ходе выполнения комплексной гериатрической оценки (КГО). Однако есть ли взаимосвязь между выраженностью тех или иных гериатрических синдромов и жесткостью сосудистой стенки?

Жесткость сосудистой стенки взаимосвязана с развитием ССА у пожилых пациентов и можно предположить, что ССА является фактором риска (ФР) прогрессирования атеросклероза и развития ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых событий [6].

ССА и атеросклеротические изменения имеют общий патогенез и имеют взаимную причину, но связь между ними остается неясной. В клинической практике мы наблюдали, что степень атеросклероза в большей степени проявляется у пожилых людей с ухудшением подвижности и снижением их функционального и когнитивного статуса. В связи с чем предполагаем, что ССА связан с атеросклерозом.

Цель: изучить параметр СЛСИ у пожилых пациентов с АГ во взаимосвязи с ССА и другими гериатрическими синдромами.

Материал и методы

Проведение исследования было одобрено ЛЭК РГНКЦ ОСП ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России “Российский геронтологический научно-клинический центр” в 2017г.

Информированное согласие на проведение осмотра было подписано до включения в исследование у всех участников.

Было обследовано 160 пациентов от 60 до 101 года с верифицированной АГ I-III стадии. Для предварительного отбора применяли краткий опросник для выявления изменений, указывающих на вероятные гериатрические синдромы. Скрининг состоит из 7 вопросов, касающихся снижения веса; ограничения в жизни из-за снижения зрения/слуха; травм, связанных с падениями; изменения настроения; проблем с памятью; недержания мочи; трудностей при перемещении. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с действующим алгоритмом диагностики ССА [7].

Не включались пациенты с наличием в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, стенозов и окклюзий артерий нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоартериитом в анамнезе, болезнью Рейно, ангиитами, наличием постоянной формы фибрилляции предсердий, острых или обостренных хронических заболеваний на момент проведения исследования, тяжелых сенсорных (глухота и слепота) и когнитивных нарушений, препятствующих проведению КГО.

Таблица 1

Характеристика трех групп пациентов: пациенты без ССА (n=50), с преастиенией (n=50), пациенты с ССА (n=60)

Показатели	Пациенты без ССА, n=50	Преастиения, n=50	Пациенты с ССА, n=60	p
Возраст, годы	72,4±6,9	76,6±8,1	81,7±6,6	0,003
Женщины, n (%)	40 (80%)	45 (90%)	54 (90%)	0,221
Уровень образования				0,150
Среднее, n (%)	2 (4%)	8 (16%)	9 (13,6%)	
Среднее-специальное, n (%)	20 (40%)	24 (48%)	27 (45,8%)	
Высшее, n (%)	28 (56%)	18 (36%)	24 (40,7%)	
Проживание				<0,001
Одни, n (%)	23 (46,3%)	23 (46%)	32 (53,3%)	
С детьми, n (%)	5 (10%)	8 (16%)	22 (36,7%)	
С мужем/женой, n (%)	22 (44%)	19 (38%)	6 (10%)	
Семейное положение				
Женат/замужем, n (%)	22 (44%)	21 (42,9%)	7 (11,9%)	
Вдовец/вдова, n (%)	22 (44%)	23 (46,9%)	47 (79,7%)	
В разводе, n (%)	4 (12%)	6 (10,2%)	6 (8,4%)	

Сокращение: ССА — синдром старческой астении.

Всем пациентам была проведена КГО с определением функционального, когнитивного статуса. Функциональный статус оценивали по показателям: скорость ходьбы [8], тест “Встань и иди” [9]; активность в повседневной жизни, или индекс Бартел [10], инструментальная активность по шкале Лоутон [11]. Оценка когнитивного статуса проводилась с применением краткой шкалы оценки психического статуса — MMSE [12]. Для оценки качества жизни использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) самооценки состояния здоровья [13]. Оценка питания производилась по шкале Mini Nutritional Assessment (MNA) [14]. Уровень физической активности оценивался для каждого пола в отдельности [15]. Сила пожатия определялась с помощью медицинского кистевого динамометра “ДМЭР-120” [16]. Антропометрические измерения включали измерение роста, массы тела, окружности талии и расчет индекса массы тела (ИМТ).

Для оценки ортостатических реакций выполняли измерение АД в положении лежа и через 1, 2 и 3 мин после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотензия (ОГ) диагностировалась при снижении АД на 20/10 мм рт.ст. и более при переходе в вертикальное положение [17].

Оценка жесткости сосудистой стенки с использованием СЛСИ проводилась с помощью объемной сфигмографии на приборе Vasera VS1500 (Fukuda Denshi, Япония). Регистрация СЛСИ осуществлялась путем одновременного измерения АД при помощи манжет, наложенных на плечах и лодыжках, с одновременной регистрацией электрокардиограммы и фонокардиограммы.

Статистический анализ. Результаты представлены в виде средних величин (\pm стандартное отклонение) или как значения и проценты для качественных.

Количественные величины сопоставлены между группами с помощью дисперсионного анализа или критерия Краскелла-Уоллиса для балльных оценок. В случае обнаружения значимых различий проводили попарные сравнения с помощью критерия Тьюки и критерия Даннета для балльных оценок. Качественные переменные между группами сопоставляли с помощью точного критерия Фишера. В случае обнаружения значимых различий их источник выявляли с помощью точного критерия Фишера с поправкой Хольма для множественных сравнений. Для выявления влияния ССА на СЛСИ с учетом возраста строили общую линейную модель (general linear model) с группой как качественным фактором и с возрастом как ковариатой. Для оценки связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов составил $77,2 \pm 8,1$ лет ($n=160$), женщин — 139 (87%) пациентов.

В соответствии с действующим алгоритмом диагностики ССА среди обследованных пациентов не было ССА ($n=50$), пациенты с преастиенией ($n=50$), пациенты с ССА ($n=60$). Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от ССА приведена в таблице 1.

Все 3 группы значимо различались друг от друга по возрасту ($p=0,003$): при этом пациенты без ССА были младше, чем пациенты с ССА. Во всех трех группах преобладали женщины среди участников исследования.

Достоверных различий по антропометрическим показателям между тремя группами пациентов не было выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика антропометрических показателей трех групп пациентов

Антропометрические данные	Пациенты без ССА, n=50	Преастения, n=50	Пациенты с ССА, n=60	P
Рост, м	1,59±7,9	1,57±8,5	1,57±7,9	0,535
Вес, кг	71,2±12,9	68,1±14,5	69,9±13,6	0,521
ИМТ, кг/м ²	28,2±4,6	27,4±5,0	28,7±6,4	0,816
Окружность талии, см	92,4±13,8	93,3±13,7	94,8±19,3	0,728

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ССА — синдром старческой астении.

Таблица 3

Гемодинамические характеристики пациентов трех групп

Показатели	Пациенты без ССА, n=50	Преастения, n=50	Пациенты с ССА, n=60	P
САД, мм рт.ст.	142,6±22,6	147,9±22,1	142,6±22,4	0,380
ДАД, мм рт.ст.	85,9±10,6	81,6±11,5	81,3±12,9	0,084
ЧСС, уд./мин	70,5±8,9	70,7±8,6	72,5±10,8	0,500

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ССА — синдром старческой астении, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Частота приема антигипертензивных препаратов в трех группах пациентов

Показатели	Пациенты без ССА, n=50	Преастения, n=50	Пациенты с ССА, n=60	P
иАПФ	30%	38%	46,7%	0,208
БРА	36%	42%	21,7%	0,060
АК	26%	26%	31,7%	0,777
ББ	36%	38%	40%	0,897
Диуретики	26%	26%	33,3%	0,638

Сокращения: АК — антагонисты кальция, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторов рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ССА — синдром старческой астении.

Таблица 5

Распространённость хронических неинфекционных заболеваний и гериатрических синдромов в трех группах пациентов

Показатели	Пациенты без ССА, n=50	Преастения, n=50	Пациенты с ССА, n=60	p	p ₁	p ₂	p ₃
ИБС	24%	38%	42%		0,136		
ХСН	16%	26%	30%		0,215		
СД	8%	16%	15%		0,449		
Остеоартроз коленного/тазобедренного суставов	20%	52%	32%		0,200	0,068	0,004
Бронхиальная астма	6%	2%	5%		0,708		
ХОБЛ	8%	2%	5%		0,438		
Онкологические заболевания	18%	26%	17%		0,482		
Язвенная болезнь желудка и 12 п.к.	6%	14%	8,3%		0,385		
Снижение слуха	20%	58%	58,3%		<0,001	1	<0,001
Снижение зрения	42%	70%	72%		0,006	1	0,016
Падения в анамнезе	30%	58%	66,2%	<0,001	0,001	0,431	0,017
Ортостатическая гипотензия	20%	44%	32%	0,033	0,185	0,433	0,053

Примечание: приведены p-значения для сравнения трех групп (p) и, в случае их значимости, p-значения для попарных сравнений: p₁ — при сравнении групп пациентов с ССА и без ССА, p₂ — при сравнении групп пациентов с ССА и с преастенией, p₃ — при сравнении групп пациентов без ССА и с преастенией.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 12 п.к. — 12 перстная кишка.

Показатели систолического АД, диастолического АД и частоты сердечных сокращений у пациентов трех групп на момент включения приведены в таблице 3. Достоверных различий по гемодинамическим характеристикам не выявлено.

Антигипертензивную терапию получали все участники исследования. Применялись основные классы антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция,

Таблица 6

Показатели КГО в трех группах пациентов

Показатели	Пациенты без ССА, n=50	Преастения, n=50	Пациенты с ССА, n=60	P
Индекс Бартел, баллы	98,3±3,4a	94,8±7,8a	86,3±4,9b	0,005
Шкала Лоутон, баллы	7,7±0,7a	7,6±0,8a	6,3±1,8b	<0,0001
Шкала оценки питания, баллы	24,3±3,7a	23,7±2,2a	22,6±2,5b	<0,0001
Шкала самооценки состояния здоровья, %	66,4±14,6a	57,5±14,5b	47,8±16,8c	<0,0001
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	27,8±2,1a	27,1±1,9ab	25±4,9b	0,0001
Тест рисования часов, баллы	8,7±1,1a	8,2±1,1ab	7,7±1,6b	0,024
Гериатрическая шкала депрессии, баллы	1,6±1,5a	3,0±2,1b	3,7±2,8b	<0,001
Динамометрия, кг	26,7±10,1a	23,9±7,2a	18,8±7,4b	0,0006
Скорость ходьбы, м/с	1,0±0,7a	0,9±1,1ab	0,6±0,7b	0,03
Тест "Встань и иди", сек	9,1±2,8a	11,2±5,2a	17,2±8,8b	<0,0001

Примечание: группы, значимо различающиеся по результатам попарных сравнений, имеют общую букву.

Сокращение: ССА — синдром старческой астении.

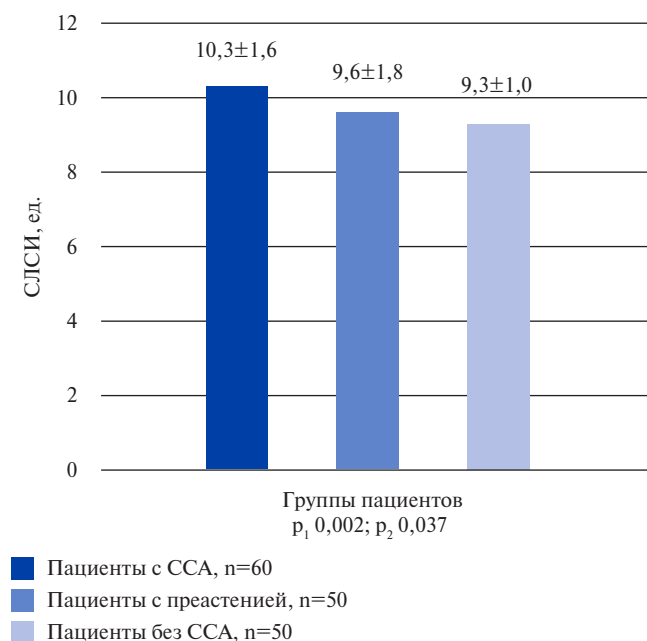


Рис. 1. Показатель жесткости сосудистой стенки в трех группах пациентов, $p=0,002$.

Примечание: p_1 — при сравнении группы пациентов с ССА и без ССА, p_2 — при сравнении группы пациентов с ССА и пациентов с преастенией.

Сокращения: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ССА — синдром старческой астении.

β -адреноблокаторы и диуретики, результаты представлены в таблице 4. Достоверных различий по частоте приема антигипертензивных препаратов между группами выявлено не было.

Распространенность хронических неинфекционных заболеваний представлена в таблице 5. Отмечалась высокая распространенность заболеваемости в обследованных группах, в целом характерная для пациентов пожилого и старческого возраста; мы не обнаружили значимых отличий в распространенности заболеваний в группах сравнения, за исключением сенсорных дефи-

цитов, распространенность которых значительно увеличивалась по мере прогрессирования ССА. При анализе распространенности курения в группах пациентов было выявлено, что чаще курили пациенты без ССА по сравнению с пациентами с преастенией и с ССА (28% vs 8,2% и 5%, соответственно, $p \leq 0,001$).

Средние значения по уровню общего холестерина в группах были следующие: в группе пациентов с ССА $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л, в группе пациентов с преастенией $5,3 \pm 1,5$ ммоль/л, в группе пациентов без ССА $5,7 \pm 1,0$ ммоль/л ($p=0,118$).

При оценке результатов КГО в трех группах пациентов по всем показателям достоверно хуже были показатели в группе пациентов с ССА (табл. 6).

При анализе показателя жесткости сосудистой стенки выявлены значимые различия СЛСИ между группами ($p=0,002$): пациенты с ССА имели более высокий показатель, чем пациенты без ССА и с преастенией ($10,3 \pm 1,6$ vs $9,3 \pm 1,0$ и $9,6 \pm 1,8$, соответственно; $p=0,002$), рисунок 1.

Так как группы значимо различались по возрасту, мы также провели дополнительный анализ с помощью общей линейной модели (general linear model), включив в нее возраст в качестве ковариаты. Общая линейная модель (GLM) выявила тенденцию к влиянию ССА на показатель СЛСИ ($p=0,089$): при одинаковом возрасте у пациентов с ССА СЛСИ выше, чем у пациентов без ССА ($p=0,0004$ в критерии Тьюки) и с преастенией (почти достигает порога статистической значимости: $p=0,058$).

В трех группах пациентов провели корреляционный анализ жесткости сосудистой стенки с ФР ССЗ и показателями КГО (табл. 7).

При оценке взаимосвязи между показателем СЛСИ и показателями КГО, ФР ССЗ в трех группах пациентов было выявлено, что в группе пациентов без ССА отмечены отрицательные корреляции по показателям с физической активностью, тесту рисо-

Таблица 7

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателем СЛСИ и показателями физического функционирования, когнитивного статуса, ФР ССЗ в трех группах пациентов

Показатели	Пациенты без ССА, n=50		Преастения, n=50		Пациенты с ССА, n=60	
Индекс Бартел, баллы	0,052	p=0,719	-0,037	p=0,799	-0,045	p=0,732
Повседневная инструментальная активность, баллы	-0,046	p=0,747	-0,089	p=0,538	-0,113	p=0,389
Скорость ходьбы, м/с	-0,134	p=0,354	-0,209	p=0,145	-0,155	p=0,255
Тест "Встань и иди", сек	0,204	p=0,154	0,091	p=0,154	0,120	p=0,379
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	-0,178	p=0,217	-0,113	p=0,433	-0,099	p=0,454
Тест рисования часов, баллы	-0,458	p=0,011	0,016	p=0,909	-0,096	p=0,585
Динамометрия, кг	0,037	p=0,801	-0,329	p=0,019	-0,069	p=0,600
MNA, баллы	-0,259	p=0,069	-0,054	p=0,707	-0,192	p=0,142
Гериатрическая шкала депрессии, баллы	0,089	p=0,539	0,043	p=0,765	0,075	p=0,569
Падения в анамнезе	-0,306	p=0,031	0,138	p=0,340	0,163	p=0,217
Ортостатическая гипотензия	0,173	p=0,229	0,094	p=0,518	0,382	p=0,003
ОХС, ммоль/л	0,379	p=0,009	-0,143	p=0,321	-0,117	p=0,389
Глюкоза, ммоль/л	0,221	p=0,124	0,174	p=0,226	-0,051	p=0,706
ИМТ, кг/м ²	0,036	p=0,811	-0,343	p=0,015	-0,392	p=0,002
Курение	-0,002	p=0,992	-0,145	p=0,319	0,148	p=0,259
Физическая активность	-0,355	p=0,015	-0,285	p=0,047	-0,206	p=0,115
СД в анамнезе	0,142	p=0,345	0,182	p=0,207	0,032	p=0,806

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, MNA (Mini Nutritional Assessment) — краткая шкала питания.

вания часов и падениям ($R_s = -0,355$ ($p = 0,015$), $R_s = -0,458$ ($p = 0,011$) и $R_s = -0,306$ ($p = 0,031$)) и прямые корреляции с показателем общего холестерина $R_s = 0,379$ ($p = 0,009$). В группе пациентов с преастениями: отрицательные взаимосвязи выявлены с параметрами динамометрии, ИМТ и физической активности ($R_s = -0,329$ ($p = 0,019$), $R_s = -0,343$ ($p = 0,015$) и $R_s = -0,285$ ($p = 0,047$), соответственно). В группе пациентов с ССА обратные корреляции выявлены с ИМТ $R_s = -0,393$ ($p = 0,002$) и прямые с ОГ $R_s = 0,382$ ($p = 0,003$).

Обсуждение

Взаимосвязь между жесткостью сосудистой стенки и степенью выраженности ФР развития ССЗ известна. Взаимосвязь же с гериатрическими синдромами активно обсуждается. Sampaio RA, et al. (2014) предполагают, что кровоснабжение мышц уменьшается с возрастом, и что это связано со степенью выраженности жесткости сосудистой стенки [18]. Гемодинамическая дисфункция может оказывать прогностическое влияние на снижение мышечной массы. Это снижение приводит к снижению массы тела, динамометрии и в итоге к снижению физического функционирования пожилого человека, что приводит к инвалидизации, падениям и смерти.

Аэробные упражнения снижают жесткость сосудистой стенки за счет повышения уровня оксида азота и снижения уровня эндотелина-1. В исследовании Son WM, et al. (2017) выявлено положительное влияние аэробных тренировок на жесткость сосудистой стенки [19].

Физическая активность и улучшение показателей жесткости сосудистой стенки являются важными факторами для замедления когнитивного снижения у пациентов пожилого возраста.

Мы обнаружили достоверные различия показателя СЛСИ в группах пациентов, а также разные корреляции СЛСИ с данными КГО.

В группе пациентов без ССА выявленные корреляции указывают на то, что высокая жесткость сосудистой стенки ассоциирована со снижением когнитивных функций и частоты падений. У пациентов этой группы необходим тщательный анализ и коррекция факторов, ассоциированных с развитием этих гериатрических синдромов, включая коррекцию уровня общего холестерина и повышение уровня физической активности.

У пациентов с преастениями выявлена ассоциация высокой жесткости сосудистой стенки с признаками саркопении — снижение мышечной силы и косвенно — снижение массы тела. Пациентам из этой группы необходимо рекомендовать богатую белком диету в сочетании с достаточным уровнем физических нагрузок. Потеря веса связана со снижением мышечной силы и, как следствие, со снижением физического функционирования, что и способствует нарастанию "слабости" у пожилых [5], что мы и обнаружили в группах пациентов с преастениями и у пациентов с ССА.

В группе же пациентов с ССА ассоциация жесткости сосудистой стенки выявлена с ОГ. Взаимосвязь между ОГ и исходами у пожилых людей недостаточно

изучена. Однако есть работы, подтверждающие взаимосвязь между развитием ортостатических реакций и ССА [20].

АГ выступает ключевым фактором прогрессирования жесткости сосудистой стенки. Необходимо адекватно контролировать цифры АД в более раннем возрасте, чтобы снизить риск возникновения ОГ в группе пациентов пожилого возраста, когда ОГ становится фактором, затрудняющим ведение этих пациентов и потенциально усугубляющим дальнейший прогноз.

Литература/References

1. Namba T, Masaki N, Takase B, et al. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3664. doi:10.3390/ijms20153664.
2. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):155-68. doi:10.5551/jat.32797.
3. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, et al. Baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:51. doi:10.1186/1471-2261-11-51.
4. Bromfield SG, Ngameni CA, Colantonio LD, et al. Blood Pressure, Antihypertensive Polypharmacy, Frailty, and Risk for Serious Fall Injuries Among Older Treated Adults With Hypertension. *Hypertension.* 2017;70(2):259-66. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.09390.
5. Fang X, Shi J, Song X, et al. Frailty in relation to the risk of falls, fractures, and mortality in older Chinese adults: results from the Beijing Longitudinal Study of Aging. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(10):903-7. doi:10.1007/s12603-012-0368-6.
6. Xue Q, Qin MZ, Jia J, et al. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index. *Clin Interv Aging.* 2019;14:735-42. doi:10.2147/CIA.S195109.
7. Tkacheva ON, Runihina NK, Kotovskaya YuV, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;2:115-30. (In Russ) Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;2:115-30. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.
8. Karpman C, Lebrasseur NK, Depew ZS, et al. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility. *Respir Care.* 2014;59(4):531-7. doi:10.4187/respcare.02688.
9. Podsiadlo D, Podsiadlo D, Richardson S, et al. The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.
10. Sainsbury A, Seebass G, Bansal A, et al. Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age Ageing.* 2005;34(3):228-32. doi:10.1093/ageing/afi063.
11. Schmitter-Edgecombe M, Parsey C, Lamb R. Development and psychometric properties of the instrumental activities of daily living: compensation scale. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014;29(8):776-92. doi:10.1093/arclin/acu053.
12. Beker N, Sikkes SAM, Hulsman M, et al. Neuropsychological Test Performance of Cognitively Healthy Centenarians: Normative Data From the Dutch 100-Plus Study. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):759-67. doi:10.1111/jgs.15729.
13. Ligon M, Ehman K, Moriello G, et al. Validation of the Attitude-Older Adult and Aging-Visual Analogue Scales (At-O-A). 2014;40(8):572-83. doi:10.1080/03601277.2013.858467.
14. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin. Geriatr. Med.* 2002;18(4):737-57. doi:10.1016/s0749-0690(02)00059-9.
15. Yang F, Chen QW. Evaluation of frailty and influencing factors in old people in hospital institution: Evidence for a phenotype of frailty. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9634. doi:10.1097/MD.00000000000009634.
16. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol (1985).* 2003;95(5):1851-60. doi:10.1152/japplphysiol.00246.2003.
17. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(5):546-54. doi:10.1111/jch.13521.
18. Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, Yamada M, et al. Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(1):109-14. doi:10.1111/ggi.12206.
19. Son WM, Sung KD, Cho JM, et al. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. *Menopause.* 2017;24(3):262-8. doi:10.1097/GME.0000000000000765.
20. Mol A, Slagen LRN, Trappenburg MC, et al. Blood Pressure Drop Rate After Standing Up Is Associated With Frailty and Number of Falls in Geriatric Outpatients. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e014688. doi:10.1161/JAHA.119.014688.

Заключение

Сосудистая жесткость на стадии ССА взаимосвязана со снижением ИМТ и ОГ. На этапе преастении выявлена взаимосвязь показателя сосудистой жесткости и снижение мышечной силы (по данным динамометрии).

Таким образом, жесткость сосудистой стенки ассоциируется с маркерами самого ССА.

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

Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения

Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Личикаки В. А., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Баев А. Е.

Цель. Изучить отдаленные, до трех лет, результаты ренальной денервации (РДН) с оценкой динамики артериального давления (АД), выраженности поражения органов-мишеней и уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) с учетом половых особенностей.

Материал и методы. Обследованы 42 пациента с РАГ исходно, через 1, 2 и 3 года после РДН на фоне стабильной антигипертензивной терапии. Выполнено суточное мониторирование АД, эхокардиография, определение уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), определение ряда цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 β , -6, -10, фактор некроза опухолей- α).

Результаты. Наблюдалось стойкое снижение АД у мужчин и женщин в течение трех лет по сравнению с исходным уровнем в среднем на 17 [4; 31]/10 [0; 18] мм рт.ст. ($p < 0,05$). Снижение вариабельности с 17,9 \pm 5,1 до 15,2 \pm 3,6 мм рт.ст. наблюдалось преимущественно за счет женщин, а уменьшение массы миокарда левого желудочка с 250,4 \pm 64,0 до 229,3 \pm 61,9 г преимущественно за счет мужчин. Уровень креатинина без динамики, рСКФ снизилась с 78,8 \pm 16,1 до 74,5 \pm 20,3 мл/мин/1,73 м² за 3 года, средние темпы снижения рСКФ составили 1,4 мл/мин/1,73 м² в год. Все исследуемые цитокины имели тенденцию к снижению независимо от пола: фактор некроза опухолей- α — с 2,1 [1,2; 7,7] до 2,1 [1,7; 2,6] пг/мл ($p = 0,022$); ИЛ-1 β — с 2,2 [1,5; 2,4] до 1,6 [1,1; 1,5] пг/мл ($p = 0,034$); ИЛ-6 — с 3,8 [1,6; 4,9] до 2,8 [1,8; 3,0] пг/мл ($p > 0,05$), ИЛ-10 — с 5,8 [3,2; 8,2] до 2,8 [2,6; 2,9] пг/мл ($p < 0,001$), коррелируя с динамикой ИЛ-6.

Заключение. Через 3 года после РДН сохраняется стойкое снижение среднесуточного АД, не зависящее от пола. У женщин наблюдается более выраженное снижение вариабельности АД, а у мужчин — регресс массы миокарда левого желудочка. Значимого снижения рСКФ в отдаленном периоде не происходит. Снижение провоспалительных цитокинов сохраняется, а в ряде случаев становится более выраженным в течение трех лет после РДН.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, органопротекция, провоспалительные цитокины.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT02667912, NCT01499810 (ClinicalTrials.gov).

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Зюбанова И. В.* — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Фальковская А. Ю. — к.м.н., и.о. руководителя отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Рипп Т. М. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-5898-0361, Манукян М. А. — м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Гусакова А. М. — к.ф.н., н.с. клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Рябова Т. Р. — к.м.н., с.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8163-1618.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЛ — интерлейкин, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 09.07.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 10.10.2020



Для цитирования: Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Личикаки В. А., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Баев А. Е. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006

Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up

Zyubanova I. V., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu., Pekarsky S. E., Ripp T. M., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Gusakova A. M., Ryabova T. R., Baev A. E.

Aim. To study the long-term outcomes of renal denervation (RDN) within 3-year follow-up with an assessment of blood pressure (BP) changes, the severity of target organ damage and the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with resistant hypertension (RH), taking into account sex characteristics.

Material and methods. A total of 42 patients with RH were examined at baseline, 1, 2, and 3 years after RDN on the background of antihypertensive therapy. Twenty-four-hour BP monitoring, echocardiography, assessment of creatinine level and estimated glomerular filtration rate (eGFR), as well as determination of some cytokines (interleukin (IL)-1 β , 6, 10, tumor necrosis factor- α) were performed.

Results. There was a persistent BP decrease in men and women for three years compared with the initial level by an average of 17 [4; 31]/10 [0; 18] mm Hg ($p < 0,05$). Decrease in BP variability from 17,9 \pm 5,1 to 15,2 \pm 3,6 mm Hg was observed mainly by means of women, while the decrease in left ventricular mass from 250,4 \pm 64,0 to 229,3 \pm 61,9 g was mainly by means of men. Creatinine level was unchanged, while eGFR decreased from 78,8 \pm 16,1 to 74,5 \pm 20,3 ml/min/1,73 м² over 3 years; the mean eGFR decline was 1,4 ml/min/1,73 м² in year. All studied cytokines tended to decrease regardless of sex: tumor necrosis factor- α — from 2,1 [1,2; 7,7] to 2,1 [1,7; 2,6] pg/ml ($p = 0,022$); IL-1 β — from 2,2 [1,5; 2,4] to 1,6 [1,1; 1,5] pg/ml ($p = 0,034$); IL-6 — from 3,8 [1,6; 4,9] to 2,8 [1,8;

3,0] pg/ml ($p>0,05$), IL-10 — from 5,8 [3,2; 8,2] to 2,8 [2,6; 2,9] pg/ml ($p=0,000$), correlating with IL-6 dynamics.

Conclusion. Three years after RDN, there is a persistent decrease in mean 24-hour BP, regardless of sex. In women, a more pronounced BP variability decrease is observed, while in men — regression of left ventricular mass. There is no significant decrease in eGFR in the long-term period. The decrease in proinflammatory cytokines maintains, and in some cases becomes more pronounced within three years after RDN.

Keywords: resistant hypertension, renal denervation, organ protection, proinflammatory cytokines.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT02667912, NCT01499810 (ClinicalTrials.gov).

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Zyubanova I.V.* ORCID: 0000-0001-6995-9875, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Falkovskaya A.Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Pekarsky S.E. ORCID: 0000-0002-4008-4021, Ripp T.M. ORCID: 0000-0001-5898-0361, Manukyan M.A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Lichikaki V.A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Gusakova A.M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Ryabova T.R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Baev A.E. ORCID: 0000-0002-8163-1618.

*Corresponding author:
zyubanovaiv@mail.ru

Received: 09.07.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 10.10.2020

For citation: Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Pekarsky S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Gusakova A.M., Ryabova T.R., Baev A.E. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4006. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4006

Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а ее распространённость достигает масштабов пандемии, составляя 30-45% взрослого населения. Риск развития осложнений напрямую взаимосвязан с уровнем артериального давления (АД) [1], поэтому на сегодняшний день все острее встает проблема недостаточной эффективности фармакотерапии и развития резистентных форм заболевания. На этом фоне широко стали изучаться инвазивные методы лечения АГ, наибольшее распространение из которых получила ренальная денервация (РДН). Данный метод рассматривался в основном как дополнительный для лечения пациентов, уже получавших комбинацию антигипертензивных препаратов, хотя и в единичных исследованиях у лиц без терапии также доказал свою эффективность и безопасность [2].

К настоящему времени опубликовано достаточно много данных об эффектах РДН, возможных механизмах их реализации и способах прогнозирования. Однако для более широкого применения метода необходимо изучение отдаленных результатов вмешательства, получение сведений о сохранении терапевтического действия и отсутствии отдаленных осложнений.

Целью данного исследования стало изучение отдаленных, до трех лет, результатов РДН с оценкой динамики АД, выраженности поражения органов-мишеней, а также уровней про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) с учетом половых особенностей.

Материал и методы

В настоящий раздел исследования вошли 42 пациента, наблюдавшиеся в НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в рамках научной темы “Разработка и внедрение новых методов диагностики и лече-

ния пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений” (№ госрегистрации: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017), прошедшие трехлетний этап наблюдения, и которым было выполнено определение биохимических маркеров. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номерами NCT02667912 и NCT01499810, одобрено локальным Этическим комитетом. Перед включением в исследование каждый пациент подписал форму информированного согласия.

В исследование включались мужчины ($n=15$) и женщины ($n=27$) до 80 лет с эссенциальной АГ II или III стадии, резистентной к медикаментозному лечению, с уровнем АД 140/90 мм рт.ст. и выше на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик.

Исключались пациенты с симптоматической АГ, малым диаметром либо распространенным поражением почечной артерии, хронической болезнью почек (ХБП) 4-5 стадии, высоким риском осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний. Критериями досрочного исключения были нарушение протокола и отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100% случаев включавшую диуретик. Приверженность к лечению оценивалась со слов пациента.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исходно различия в группах мужчин и женщин наблюдались по среднему значению индекса массы тела, который был выше у женщин, что соответствует общей тенденции в российской популяции [3, 4],

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты, n=42	Мужчины, n=15	Женщины, n=27	p
Возраст, лет (M±SD)	57,2±7,9	57,1±6,0	57,3±8,9	0,950
Стаж АГ, лет (M±SD)	23,0±11,1	24,3±9,3	22,2±12,1	0,554
Количество антигипертензивных препаратов (M±SD)	4,0±0,9	3,7±0,8	4,2±0,9	0,077
ГЛЖ (n, %)	38 (90,5%)	13 (86,7%)	25 (92,6%)	0,888
ММЛЖ, г/м ² (M±SD)	251,9±64,1	300,4±77,1	225,0±34,3	0,000
Индекс массы тела (M±SD)	34,5±5,5	31,3±4,7	36,2±5,2	0,004
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	19 (45,2%)	5 (33,3%)	14 (51,9%)	0,469
ИБС (n, %)	23 (54,8%)	7 (46,7%)	16 (59,3%)	0,667
Инфаркт миокарда/реvascularизация в анамнезе (n, %)	7 (16,7%)	3 (20,0%)	4 (14,8%)	0,717
ОНМК в анамнезе (n, %)	5 (11,9%)	1 (6,7%)	4 (14,8%)	0,483
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	78,8±16,1	80,3±17,8	78,0±16,2	0,692
Параметры суточного мониторирования АД				
САД-24, мм рт.ст. (M±SD)	160,2±16,6	156,7±12,4	161,6±18,4	0,367
ДАД-24, мм рт.ст. (M±SD)	88,0±13,4	91,2±12,3	86,3±14,4	0,259
Вариабельность САД-24, мм рт.ст. (M±SD)	17,9±5,1	15,5±4,5	19,3±5,0	0,018

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, p — уровень статистической значимости для сравнения мужчин и женщин.

а также, закономерно, по средней массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Вместе с тем процент пациентов, имевших исходную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), среди мужчин и женщин не отличался. Критерием ГЛЖ принималось эхокардиографическое значение индекса ММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин. Также наблюдались исходные различия вариабельности систолического АД (САД): у женщин она была выше.

РДН выполнялась в рентгеноперационной НИИ кардиологии (г. Томск) эндокардиальным катетером MarinR 5F либо системой Symplicity Flex 4F (Medtronic).

Клинико-лабораторное обследование проводилось исходно, через 1, 2 и 3 года после оперативного лечения. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось системой автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Стандартное эхокардиографическое исследование (двухмерная- и доплер-эхокардиография) выполнялось на ультразвуковой системе экспертного класса iE33 (Philips, США) в соответствии со стандартным протоколом с использованием парастернального и апикального доступов.

Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI с использованием значения уровня креатинина, полученного в клинической лаборатории. Количественное определение биохимических маркеров выполнялось методом иммуноферментного анализа диагностическими тест-системами ЗАО “Вектор-Бест” (Россия). После

взятия крови из вены ее центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -70° С до проведения окончательного анализа. Перед забором крови у пациентов исключались островоспалительные процессы путем оценки уровня лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка. Исключался прием препаратов, потенциально влияющих на интенсивность воспаления.

Статистическая обработка производилась в программе STATISTICA 10.0. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением (M±SD), а сравнение данных в таких выборках — с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха (Me [LQ; UQ]), для определения достоверности межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, для оценки динамики показателей — тест Уилкоксона. При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (хи-квадрат Пирсона). Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием параметрического корреляционного коэффициента Пирсона и непараметрического коэффициента Спирмена. Различия величин оценивались как значимые при p<0,05.

Первичной конечной точкой оценки эффективности РДН являлось снижение уровня среднесуточного САД; в качестве вторичных конечных точек

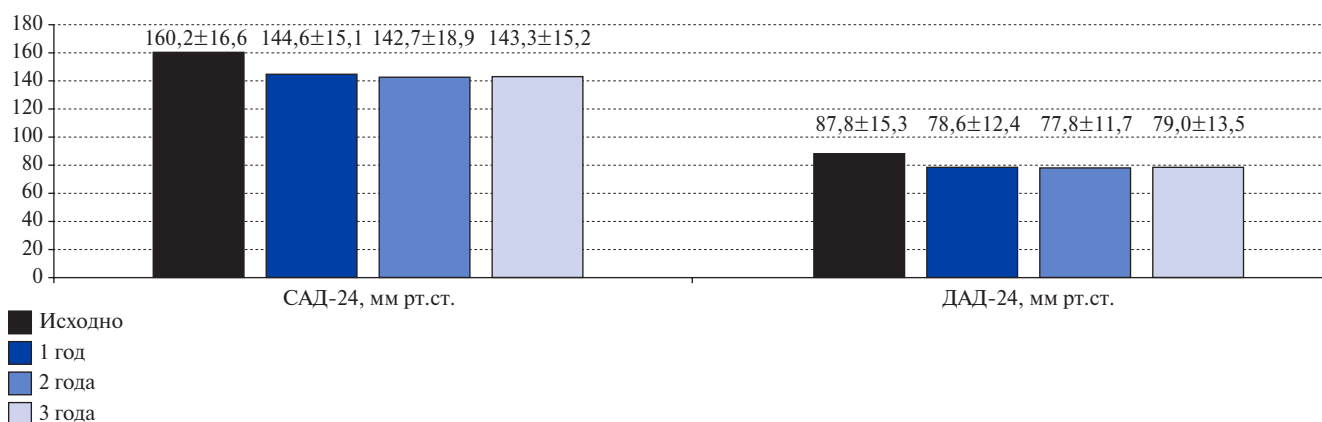


Рис. 1. Динамика АД после РДН (M±SD).

Сокращения: ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление.

Таблица 2
Изменения параметров СМАД после РДН (M±SD)

Показатель, мм рт.ст.	Пол	Исходно	1 год	2 года	3 года
САД-24	М	157,5±12,5	146,6±15,3 p=0,035	141,5±11,0 p=0,002	142,9±14,0 p=0,014
	Ж	161,6±18,4	143,5±15,2 p=0,000	143,4±22,3 p=0,000	143,5±20,3 p=0,000
ДАД-24	М	90,8±11,6	83,5±10,1 p=0,020	82,1±9,5 p=0,000	82,6±11,9 p=0,017
	Ж	86,3±14,4	76,0±12,6 p=0,000	75,4±12,2 p=0,000	77,0±14,0 p=0,000
Вариабельность САД-24	М	15,4±4,7	15,4±4,6 p=0,953	13,9±3,8 p=0,211	13,4±2,4 p=0,121
	Ж	19,3±4,9	17,3±3,5 p=0,101	16,6±3,6 p=0,018	16,3±3,7 p=0,012

Сокращения: ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, Ж — женщины, М — мужчины, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с исходным уровнем.

учитывались снижение диастолического АД (ДАД) и вариабельности АД, регресс ГЛЖ, изменения лабораторных показателей.

Результаты

По результатам общеклинического обследования, включавшего доплерографическое исследование почечных артерий, данных за отдаленные осложнения процедуры ни у одного из 42 пациентов получено не было.

Количество принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов значимо не изменялось и составило через год $4,2 \pm 1,0$, через 2 года $4,3 \pm 1,0$, через 3 года $4,3 \pm 0,9$ ($p > 0,05$). Структура терапии также значимо не менялась, коррекция лечения в некоторых случаях проводилась преимущественно по причине развития нежелательных явлений строго под наблюдением врача-исследователя.

За период трехлетнего наблюдения после РДН наблюдалось стойкое снижение САД и ДАД ($p < 0,05$)

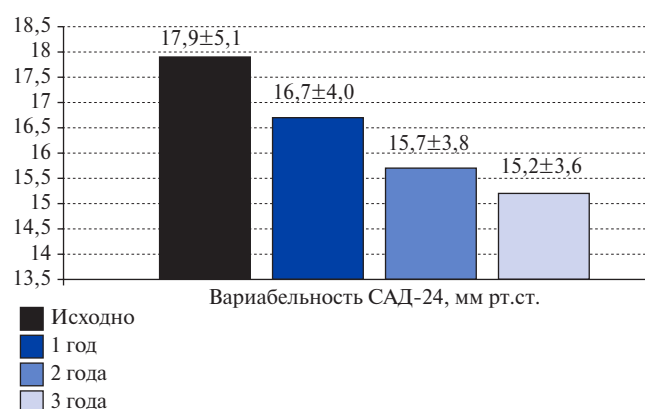


Рис. 2. Динамика суточной вариабельности САД после РДН (M±SD).

Сокращение: САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление.

(рис. 1), а также вариабельности АД (рис. 2). Статистически значимое снижение вариабельности АД наблюдалась через 2 ($p=0,007$) и 3 года ($p=0,003$) после денервации. Особенности изменения параметров СМАД у мужчин и женщин представлены в таблице 2.

В динамике САД и ДАД половых различий выявлено не было. Изменения вариабельности АД имели место преимущественно у женщин; у мужчин данный показатель даже не демонстрировал отчетливого тренда к снижению. Несмотря на это, в течение трехлетнего наблюдения показатели суточной вариабельности АД у женщин остаются более высокими (значимо через 2 ($p=0,047$) и 3 года ($p=0,015$)). Корреляционная связь исходного уровня вариабельности со степенью ее снижения в отдаленном периоде наблюдалась независимо от пола ($r=0,77$, $p < 0,05$), будучи более сильной у мужчин ($r=0,86$, $p < 0,05$), чем у женщин ($r=0,76$, $p < 0,05$).

Для оценки органопротективного действия РДН рассматривалась динамика ММЛЖ, т.к. индекс ММЛЖ является более сложным, составным показателем и за период длительного наблюдения может изменяться за счет других факторов (массы тела и др.). Почечная функция оценивалась по динамике уровня креатини-

Таблица 3

Динамика основных маркеров поражения органов-мишеней после РДН

Показатель	Пол	Исходно	1 год	2 года	3 года
ММЛЖ, г/м ² (S±SD)	М+Ж	250,4±64,0	239,7±53,6 p=0,155	242,7±57,3 p=0,166	229,7±61,9 p=0,015
	М	297,6±79,1	269,6±65,2 p=0,176	281,1±56,1 p=0,165	250,3±79,1 p=0,023
	Ж	225,0±35,0	223,5±38,6 p=0,706	222,1±47,2 p=0,707	218,2±48,0 p=0,322
Креатинин, мкмоль/л (Ме [Q25-Q75])	М+Ж	81,5 [72; 91]	84 [75; 96] p=0,056	92 [84; 102] p=0,244	83,5 [70; 98] p=0,244
	М	91 [81; 97]	92 [84; 108] p=0,701	83,5 [70; 98] p=0,733	91 [80; 103] p=0,798
	Ж	74 [64; 84]	77 [71; 86] p=0,069	78 [73; 90] p=0,093	78 [66; 88] p=0,187
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (S±SD)	М+Ж	78,8±16,1	73,4±14,9 p=0,025	73,4±17,3 p=0,008	74,5±20,2 p=0,032
	М	80,1±16,5	74,0±14,0 p=0,120	76,5±13,1 p=0,208	76,2±16,8 p=0,250
	Ж	78,0±16,2	73,1±15,6 p=0,096	71,6±19,4 p=0,023	73,6±22,2 p=0,077

Сокращения: М — мужчины, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, Ж — женщины, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с исходным уровнем.

Таблица 4

Динамика про- и противовоспалительных цитокинов после РДН (Ме [LQ; UQ])

Показатель, пг/мл	Пол	Исходно	1 год	2 года	3 года
ФНО-α	М+Ж	2,1 [1,2; 7,7]	2,2 [1,2; 7,1] p=0,048	1,7 [1,2; 2,3] p=0,003	2,1 [1,7; 2,6] p=0,015
	М	1,4 [1,1; 6,7]	1,2 [1,0; 2,4] p=0,807	1,6 [1,1; 2,2] p=0,594	2,4 [1,9; 3,3] p=0,859
	Ж	6,9 [1,6; 8,2]	6,2 [1,7; 7,1] p=0,029	1,6 [1,3; 2,3] p=0,002	1,9 [1,7; 2,3] p=0,004
ИЛ-1β	М+Ж	2,2 [1,5; 2,4]	2,4 [1,6; 2,4] p=0,586	0,9 [0,5; 1,1] p=0,000	1,6 [1,1; 1,5] p=0,034
	М	2,0 [1,5; 3,1]	1,7 [1,2; 2,5] p=0,878	1,0 [0,4; 1,1] p=0,017	1,3 [1,2; 1,5] p=0,176
	Ж	2,0 [1,4; 2,4]	2,2 [1,7; 2,4] p=0,478	0,9 [0,5; 1,1] p=0,002	1,2 [1,1; 1,5] p=0,156
ИЛ-6	М+Ж	3,8 [1,6; 4,9]	4,4 [1,6; 5,2] p=0,274	3,2 [1,3; 4,1] p=0,157	2,8 [1,8; 3,0] p=0,310
	М	3,0 [1,4; 6,5]	2,6 [1,6; 3,2] p=0,311	1,7 [1,2; 2,7] p=0,035	2,1 [1,8; 2,7] p=0,286
	Ж	2,7 [1,6; 4,5]	3,2 [2,0; 6,2] p=0,052	2,6 [1,6; 4,7] p=0,910	2,2 [1,8; 3,7] p=0,627
ИЛ-10	М+Ж	5,8 [3,2; 8,2]	6,3 [3,3; 8,2] p=0,863	2,8 [2,1; 3,1] p=0,000	2,8 [2,6; 2,9] p=0,000
	М	6,1 [4,2; 11,0]	3,9 [3,0; 6,6] p=0,023	2,6 [2,0; 3,2] p=0,001	2,9 [1,8; 2,7] p=0,003
	Ж	4,5 [2,3; 7,3]	6,0 [4,0; 8,3] p=0,171	2,5 [2,1; 3,1] p=0,001	2,6 [2,3; 2,9] p=0,007

Сокращения: Ж — женщины, ИЛ-1β — интерлейкин-1 бета, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, М — мужчины, ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа, p — уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

на и рСКФ. Наблюдалось значимое снижение ММЛЖ через 3 года после РДН, полученное преимущественно за счет мужской группы. У женщин просматривалась лишь небольшая тенденция к снижению данного показателя (табл. 3).

Уровень креатинина не менялся. Темпы снижения рСКФ в общей группе больных составили в среднем 1,4 мл/мин/1,73 м² в год, что практически соответствует физиологической норме [4]. При этом у 38% больных рСКФ даже несколько выросла после вме-

шатательства. Снижение данного показателя отмечалось преимущественно в женской группе и в основном в течение первого года. Корреляций с динамикой АД при этом выявлено не было.

Все исследуемые провоспалительные маркеры, а также интерлейкин (ИЛ)-10 (вероятно, по механизму обратной связи), в отдаленные сроки после денервации имели тенденцию к снижению (табл. 4). Снижение уровня фактора некроза опухолей- α относительно исходного наблюдалось на всех сроках, но за счет женской половины исследуемой выборки, в которой и исходные его уровни были выше ($p=0,020$). Через 2 и 3 года в общей группе отмечалось снижение ИЛ-10, а также ИЛ-1 β , динамика которого при разделении по полу утрачивала статистическую значимость к трем годам. Снижение ИЛ-6 оказалось не значимым за исключением мужчин через 2 года наблюдения. Выявлены корреляционные связи динамики последнего с динамикой ИЛ-10 через 1 ($r=0,42$) и 3 года ($r=0,44$, $p<0,05$).

Статистически значимых половых отличий в динамике ИЛ не выявлено.

Обсуждение

Распространённость РАГ составляет от 5 до 30% по разным данным [5, 6]. У таких пациентов резко возрастает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии и имеет место тяжелое поражение органов-мишеней. Методика РДН по-прежнему вызывает много вопросов, имея как сторонников, так и противников. Но мнения экспертов сходятся в том, что необходимы исследования, посвященные отдаленной эффективности и безопасности процедуры.

Полученные результаты, касающиеся сохранения антигипертензивного эффекта на протяжении трехлетнего периода наблюдения, согласуются с данными других авторов, включая международный регистр Symplicity [7]. А вот высказанное предположение о большей эффективности процедуры у женщин [8] в нашем случае не подтвердилось. Динамика вариабельности САД действительно наблюдалась только в женской группе, но это обусловлено скорее эффективностью в отношении нормализации исходно повышенного показателя, а не половыми различиями, т.к. у мужчин вариабельность исходно была близкой к норме. В пользу данного предположения выступает также наличие корреляционных связей между исходным уровнем вариабельности и степенью ее снижения в отдаленном периоде.

Высокая вариабельность АД является независимым фактором риска, способствуя поражению органов-мишеней и в целом ухудшая прогноз для пациента. Патогенетические механизмы, лежащие в основе данного процесса, до конца не ясны; определенную роль может играть изменение вегетатив-

ной функции, в частности, гиперсимпатикотония. Ни один класс антигипертензивных препаратов отчетливо не доказал свою эффективность в отношении коррекции вариабельности, тогда как положительный эффект инвазивного лечения подтвержден в ряде исследований, включая метаанализы [9]. Нами впервые показано постепенное снижение вариабельности САД в течение трех лет, причем тем более выраженное, чем выше были исходные значения.

Регресс ГЛЖ, документированный и в более ранних собственных исследованиях [10], в данном случае наблюдался более выраженно у мужчин, хотя и у женщин имелась аналогичная тенденция. Значимым представляется факт продолжающегося снижения ММЛЖ в течение длительного времени, несмотря на то, что большинством пациентов целевые уровни АД достигнуты не были. Независимый органопротективный эффект инвазивного лечения, обусловленный, вероятно, общим снижением симпатического влияния, затрагивающим и гуморальные, и иммуновоспалительные механизмы формирования ГЛЖ, подтверждается и данными литературы [11]. Причина половых отличий остается неясной, хотя может быть обусловлена и некоторыми математическими нюансами (исходно большие показатели ММЛЖ у мужчин демонстрируют более выраженную их динамику).

Не менее существенной является нефропротекция. Развитие и прогрессирование ХБП связывают с активацией процессов воспаления и фиброза под влиянием избыточной симпатической стимуляции [12]. Ранее показано, что РДН обладает нефропротективным эффектом, в т.ч. за счет уменьшающейся интенсивности этих процессов. Так, у пациентов с уже имеющейся ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) наблюдалось отсутствие дальнейшего ее прогрессирования в течение 24 мес. после РДН, тогда как за 1 год до процедуры в этой группе снижение рСКФ составило $-3,41 \pm 1,64$ мл/мин/1,73 м² [13]. Наблюдавшиеся в нашем исследовании темпы снижения рСКФ оказались близкими к физиологическим, а также соотносились с результатами международного регистра Symplicity, согласно которому данный показатель составил $-3,7 \pm 16,2$ мл/мин/1,73 м² от исходного за 3 года [7]. Учитывая изучаемую когорту пациентов, можно говорить о замедлении темпов прогрессирования ХБП в отдаленном периоде после РДН. Не совсем ясным остается преимущественное снижение рСКФ у женщин. Свой вклад, возможно, вносит метаболический компонент (ХБП, связанная с ожирением).

Безусловно, в реализации всех вышеописанных эффектов играет роль снижение интенсивности иммуновоспалительных процессов на фоне уменьшения симпатической активности. Наиболее доступным методом оценки интенсивности воспаления

является определение циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов, краткосрочная динамика которых после РДН ранее уже описана в литературе [14]. Настоящее исследование впервые демонстрирует сохранение тенденции к снижению провоспалительных маркеров на протяжении трехлетнего периода. Учитывая наличие корреляционной связи с ИЛ-6, уровень противовоспалительного ИЛ-10 снижается, видимо, по механизму обратной связи.

Противовоспалительные эффекты РДН являются весьма значимыми, ведь, с одной стороны, высокие концентрации провоспалительных маркеров сами по себе являются предикторами неблагоприятных исходов, с другой — играют роль в множестве патологических процессов. Гипертрофия миокарда и почечная дисфункция, ряд метаболических нарушений, не говоря уже об атеросклерозе, так или иначе связаны с воспалением. Представляется, что противовоспалительное действие РДН является одним из ключевых, способствуя и другим дополнительным эффектам процедуры.

Исследование ограничено малой выборкой, отсутствием группы sham-control и оценкой приверженности к лечению со слов пациента.

Литература/References

- Chazova IE, Zhernakova YuV [on behalf of the experts]. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
- Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
- Doroszkowski A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, et al. Resistant Hypertension. *Adv Clin. Exp Med*. 2016;25(1):173-83. doi:10.17219/acem/58998.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Heart J*. 2019;40(42):3474-82. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Blood Pressure Changes After Renal Denervation Are More Pronounced in Women and Nondiabetic Patients: Findings From the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. *J Hypertens*. 2019;37(11):2290-7. doi:10.1097/HJH.0000000000002190.
- Persu A, Gordin D, Jacobs L, et al. European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD) Blood Pressure Response to Renal Denervation Is Correlated With Baseline Blood Pressure Variability: A Patient-Level Meta-Analysis Meta-Analysis. *J Hypertens*. 2018;36(2):221-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001582.
- Zyubanova IV, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(4):423-32. (In Russ.) Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денерации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):423-32. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
- Singh RR, McArdle ZM, Iudica M, et al. Sustained Decrease in Blood Pressure and Reduced Anatomical and Functional Reinnervation of Renal Nerves in Hypertensive Sheep 30 Months After Catheter-Based Renal Denervation. *Hypertension*. 2019;73(3):718-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12250.
- Kaur J, Young BE, Fadel PJ. Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18. doi:10.3390/ijms18081682.
- Hering D, Marusic P, Duval J, et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2017;232:93-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
- Hilderman M, Qureshi AR, Abtahi F, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway in resistant hypertension treated with renal denervation. *Mol Med*. 2019;25:39. doi:10.1186/s10020-019-0097-y.

Заключение

1. Через 3 года после РДН сохраняется стойкое снижение среднесуточных САД и ДАД, не зависящее от пола. У женщин с РАГ наблюдается более высокая вариабельность САД, чем у мужчин, и значимое ее снижение после РДН.

2. В отдаленные сроки после РДН у мужчин наблюдается более выраженный, чем у женщин, регресс ММЛЖ, несмотря на сопоставимое снижение АД.

3. Значимого снижения рСКФ в отдаленном периоде после РДН не происходит.

4. Противовоспалительные эффекты, оцениваемые по динамике провоспалительных цитокинов, сохраняются, а в ряде случаев становятся более выраженными, в течение трех лет после РДН.

Принимая во внимание широкий профиль эффективности и безопасности процедуры, целесообразно рассматривать РДН как дополнительный метод лечения пациентов с резистентной гипертензией.

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

Dynamics of resistant hypertension in the postoperative period of carotid endarterectomy with and without carotid body saving

Kazantsev A. N.¹, Vinogradov R. A.^{2,3}, Chernyavsky M. A.⁴, Kravchuk V. N.^{5,6}, Shmatov D. V.⁷, Sorokin A. A.⁷, Erofeev A. A.⁸, Lutsenko V. A.⁹, Sultanov R. V.⁹, Shabaev A. R.¹⁰, Radzhabov I. M.¹¹, Bagdavadze G. Sh.⁶, Zarkua N. E.⁶, Matusevich V. V.², Vaiman E. F.¹², Solobuev A. I.¹², Leader R. Yu.¹², Porkhanov V. A.², Khubulava G. G.^{5,13}

Aim. To analyze the results of multicenter study on dynamics of resistant hypertension (RH) in patients after various types of carotid endarterectomy (CE) with and without carotid body saving

Material and methods. During the period from January 2010 to December 2020, 1827 patients with hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery (ICA) and RH were operated on. Depending on CE type, the two groups were selected. Group 1 (n=1135; 62,2%) consisted of patients received glomus-saving surgery: 19,2% (n=351) — conventional CE with a patch repair of reconstitution point; 13,6% (n=248) — glomus-saving CE sensu R. A. Vinogradov; 7,3% (n=133) — glomus-saving CE sensu K. A. Antsupov; 11,7% (n=214) — glomus-saving CE sensu A. N. Kazantsev; 4,6% (n=84) — Chick-Chirik CE; 5,7% (n=105) — swallow tail type patch repair sensu R. I. Izhbuldin. Group 2 (n=692; 37,8%) consisted of patients received CE without glomus saving: 18,6% (n=341) — eversion CE with carotid body cutoff; 6,3% (n=115) — CE with new bifurcation plasty; 5,85% (n=107) — autoarterial reconstruction; 7,1% (n=129) ICA autotransplantation sensu E. V. Rosseikin.

Results. The mortality rate, as well as the prevalence of myocardial infarction (MI) and ischemic strokes were comparable in groups. The incidence of hemorrhagic transformation (group 1: 0%; group 2: 0,6%; p=0,04; OR=0,06; 95% CI, 0,003-1,25) and composite endpoint (death+MI+ischemic stroke+hemorrhagic transformation) (group 1: 1,06%; group 2: 3,0%; p=0,004; odds ratio (OR)=0,34; 95% CI, 0,16-0,69) significantly differs between groups. After glomus-saving CE, the number of patients with the target blood pressure (BP) level reached 51,1% (p<0,0001; OR=0,0009; 95% CI, 6,05-15,9). The number of patients with grade II (31,1%; p<0,0001; OR=12,7; 95% CI, 10,4-15,52) and III (3,6%; p<0,0001; OR=10,26; 95% CI, 6,71-15,67) hypertension significantly decreased. In the group 2, the prevalence grade III hypertension increased (48,0%; p<0,0001; OR=0,23; 95% CI, 0,18-0,3), while the number of patients with grade I (0%; p<0,0001; OR=77,0; 95% CI, 4,71-12,58) and II (52%; p<0,0001; OR=3,06; 95% CI, 2,43-3,86) hypertension decreased.

Conclusion. Glomus-saving CE contributes to achieving target BP in patients with RH. Its removal increases the risks of labile hypertension, postoperative hypertensive crisis, hyperperfusion syndrome and hemorrhagic transformation.

Relationships and Activities: none.

Keywords: carotid endarterectomy, eversion carotid endarterectomy, conventional carotid endarterectomy, autoarterial reconstruction, hypertension, blood pressure, resistant hypertension, carotid body, glomus-saving carotid endarterectomy.

¹Aleksandrovska Hospital, St. Petersburg; ²S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ³Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁵S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; ⁶I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁷Saint-Petersburg State University N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg; ⁸City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg; ⁹S. V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo; ¹⁰L. S. Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo; ¹¹N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow; ¹²Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ¹³First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Kazantsev A. N. * ORCID: 0000-0002-1115-609X, Vinogradov R. A. ORCID: 0000-0001-9421-586X, Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Kravchuk V. N. ORCID: 0000-0002-6337-104X, Shmatov D. V. ORCID: 0000-0002-1296-8161, Sorokin A. A. ORCID: 0000-0003-0493-4209, Erofeev A. A. ORCID: 0000-0003-3814-9831, Lutsenko V. A. ORCID: 0000-0003-3188-2790, Sultanov R. V. ORCID: 0000-0003-2888-1797, Shabaev A. R. ORCID: 0000-0002-9734-8462, Radzhabov I. M. ORCID: 0000-0002-7915-1615, Bagdavadze G. Sh. ORCID: 0000-0001-5970-6209, Zarkua N. E. ORCID: 0000-0002-7457-3149, Matusevich V. V. ORCID: 0000-0001-9461-2726, Vaiman E. F. ORCID: 0000-0001-5784-5029, Solobuev A. I. ORCID: 0000-0003-2832-662X, Leader R. Yu. ORCID: 0000-0002-3844-2715, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0003-0572-1395, Khubulava G. G. ORCID: 0000-0002-9242-9941.

*Corresponding author:
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 22.12.2020 **Revision Received:** 22.01.2021 **Accepted:** 23.02.2021

For citation: Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Chernyavsky M. A., Kravchuk V. N., Shmatov D. V., Sorokin A. A., Erofeev A. A., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Shabaev A. R., Radzhabov I. M., Bagdavadze G. Sh., Zarkua N. E., Matusevich V. V., Vaiman E. F., Solobuev A. I., Leader R. Yu., Porkhanov V. A., Khubulava G. G. Dynamics of resistant hypertension in the postoperative period of carotid endarterectomy with and without carotid body saving. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4253. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4253

Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) доказанно решает вопросы профилактики ишемического инсульта в современной популяции [1-5]. Однако изучение различных техник операций показало, что каротидный гломус (КГ), локализующийся в бифуркации сонных артерий, играет важную роль в гомеостазе артериального давления (АД) в организме [6-10]. Удаление последнего во время выполнения эверсионной методики операции, по данным крупного пласта работ, вызывает лабильное течение артериальной гипертензии (АГ) с формированием гипертонического криза и последующих неблагоприятных кардиоваскулярных событий [11-15]. Результатом этого изучения стала докторская диссертация Р. А. Виноградова на тему “Повышение эффектив-

ности хирургического лечения атеросклеротических стенозов внутренней сонной артерии”, 2019г. В этом исследовании, помимо прочего, детально описываются механизмы влияния КГ на течение АГ в послеоперационном периоде. Также описаны две авторские методики КЭЭ с сохранением КГ, позволяющие добиться уверенного успеха реваскуляризации со стабилизацией АД. И, казалось бы, эта работа должна поставить точку в решении вопроса важности применения гломус-сберегающих техник и влияния их на гомеостаз системной гемодинамики. Однако данные последних рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии о новых методах лечения гипертензии вносят диссонанс в вышеизложенное

Таблица 1

Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов

Показатель	Группа 1 (с сохранением КГ) n=1135	Группа 2 (без сохранения КГ) n=692	p	ОШ	95% ДИ
Возраст, М±m, лет	63,9±4,1	64,5±4,0	0,62	-	-
Мужской пол, n (%)	748 (65,9)	462 (66,8)	0,74	0,96	0,78-1,17
СН 1-2 ФК, n (%)	412 (36,3)	237 (34,2)	0,40	1,09	0,89-1,33
ПИКС, n (%)	225 (19,8)	144 (20,8)	0,65	0,94	0,74-1,19
ХОБЛ, n (%)	11 (0,96)	5 (0,72)	0,77	1,34	0,46-3,88
МФА с гемодинамически значимым поражением трех артериальных бассейнов, n (%)	184 (16,2)	125 (18,0)	0,33	0,87	0,68-1,12
ФВ ЛЖ, М±m, %	59,0±4,1	58,1±5,3	0,18	-	-
Аневризма левого желудочка, n (%)	5 (0,44)	3 (0,43)	0,73	1,01	0,24-4,26
EuroSCORE II, М±m	2,7±0,5	2,6±0,4	0,34	-	-
ЧКВ в анамнезе, n (%)	361 (31,8)	194 (28,0)	0,09	1,19	0,97-1,47
КШ в анамнезе, n (%)	37 (3,25)	18 (2,6)	0,51	1,26	0,71-2,23
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	562 (49,6)	325 (46,9)	0,31	1,10	0,91-1,33

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, КГ — каротидный гломус, КШ — коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ральная компьютерная томография с ангиографией. Степень стеноза определялась по классификации NASCET.

Компенсаторные возможности церебрального кровотока во время КЭЭ оценивались следующим образом. При уровне САД ≤ 160 мм рт.ст. выполнялось фармакологическое повышение АД до 190/100 мм рт.ст. Затем внутривенно вводилось 5 тыс. ЕД гепарина, осуществлялось пережатие артерий. Производилось инвазивное измерение ретроградного давления в ВСА. При уровне АД $< 60\%$ от системного применялся временный шунт. В течение операции всем пациентам проводилась церебральная оксиметрия. При снижении показателей оксиметрии $< 30\%$ от исходного производилась установка временного шунта.

Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), тромбоз в зоне реконструкции, кровотечение типа 3b и выше по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC), комбинированная конечная точка (смерть + ОНМК/ТИА + геморрагическая трансформация + ИМ). Визуализация зоны реконструкции выполнялась посредством УЗДГ на 3 сут. после операции.

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп проводили с применением критерия Манна-Уитни и хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com).

По всем клинико-анамнестическим характеристикам группы были сопоставимы. Подавляющее большинство являлось представителями мужского пола и пожилого возраста. В трети случаев пациенты страдали стенокардией 1-2 функционального класса, перенесли реваскуляризацию миокарда в анамнезе, а в половине всей выборки — ишемический инсульт. Оценка стратификации риска осложнений и тяжести коморбидного фона соответствовала средней степени выраженности по шкале EuroSCORE II (табл. 1).

Результаты

По ангиографическим параметрам группы были сопоставимы. Частая визуализация субокклюзии ВСА и нестабильной атеросклеротической бляшки позволила реализовывать КЭЭ в срочном порядке. Коронарное русло, согласно интерактивному калькулятору SYNTAX score, имело легкую степень стенотического поражения. Время пережатия ВСА также оказалось сопоставимым (табл. 2).

Значимых межгрупповых различий по частоте развития таких осложнений, как летальный исход, ИМ, ОНМК/ТИА, кровотечения и тромбоз ВСА — не отмечалось. Однако по показателю развития ге-

Таблица 2

Ангиографические и периперационные характеристики

Показатель	Группа 1 (с сохранением КГ) n=1135	Группа 2 (без сохранения КГ) n=692	p	ОШ	95% ДИ
% стеноза ВСА	86,6±8,4	85,9±9,0	0,51	-	-
Нестабильная АСБ, n (%)	472 (41,6)	303 (43,8)	0,38	0,91	0,75-1,10
SYNTAX score с учетом реваскуляризации миокарда в анамнезе, M±m	12,5±2,9	11,3±3,1	0,46	-	-
Время пережатия ВСА, мин	27,2±2,6	28,0±2,3	0,12	-	-

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, КГ — каротидный гломус, ОШ — отношение шансов.

Таблица 3

Госпитальные результаты

Показатель	Группа 1 (с сохранением КГ) n=1135	Группа 2 (без сохранения КГ) n=692	p	ОШ	95% ДИ
Смерть, n (%)	5 (0,44)	4 (0,6)	0,94	0,76	0,20-2,82
ИМ (нефатальные), n (%)	3 (0,26)	6 (0,9)	0,14	0,30	0,07-1,21
ОНМК/ТИА (нефатальные), n (%)	4 (0,35)	7 (1,0)	0,14	0,34	0,10-1,18
Геморрагическая трансформация, n (%)	0	4 (0,6)	0,04	0,06	0,003-1,25
Кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC, n (%)	5 (0,44)	6 (0,9)	0,40	0,50	0,15-1,66
Тромбоз ВСА, n (%)	2 (0,2)	1 (0,14)	0,66	1,22	0,11-13,48
Комбинированная конечная точка, n (%)	12 (1,06)	21 (3,0)	0,004	0,34	0,16-0,69

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, КГ — каротидный гломус, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ТИА — транзиторная ишемическая атака, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Таблица 4

Степень выраженности АГ в зависимости от периода и вида КЭЭ

Степень АГ		Число пациентов		p	ОШ	95% ДИ
		До КЭЭ	После КЭЭ			
С сохранением КГ	Достижение целевого уровня АД, n (%)	0	354 (51,1)	<0,0001	0,0009	6,05-15,9
	I, n (%)	73 (6,4)	541 (78,2)	<0,0001	0,07	0,05-0,09
	II, n (%)	849 (74,8)	215 (31,1)	<0,0001	12,7	10,40-15,52
	III, n (%)	213 (18,8)	25 (3,6)	<0,0001	10,26	6,71-15,67
Без сохранения КГ	Достижение целевого уровня АД, n (%)	0	0	-	-	-
	I, n (%)	36 (5,2)	0	<0,0001	77,0	4,71-12,58
	II, n (%)	532 (76,9)	360 (52,0)	<0,0001	3,06	2,43-3,86
	III, n (%)	124 (17,9)	332 (48,0)	<0,0001	0,23	0,18-0,30

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, КГ — каротидный гломус, КЭЭ — каротидная эндоартерэктомия, ОШ — отношение шансов.

моррагических трансформаций и комбинированной конечной точки когорты больных, которым выполнялись реконструкции без сохранения КГ, превысила первую группу (табл. 3). На этом фоне нужно заметить, что все осложнения во 2 группе были зафиксированы на пике гипертонического криза послеоперационного периода, что стало последствием удаления КГ (max САД = 202,5±9,3 мм рт.ст.).

Анализ динамики РАГ показал, что на дооперационном этапе во всей выборке на фоне антигипертензивной терапии случаев достижения целевого уровня АГ не наблюдалось. Однако после КЭЭ с сохране-

нием КГ число этих пациентов достигло половины (51,1%). Значимо сократилось количество больных со II и III степенями АГ. В свою очередь, в когорте КЭЭ без сохранения КГ увеличилась частота диагностики III степени АГ, сократилось количество пациентов с I и II степенями (табл. 4).

Отдельный интерес представляет график САД. В первые сутки после КЭЭ показатели группы с сохранением КГ снижаются, а при удалении КГ — начинают экспоненциальный рост. Однако в периоде 2-3 сут. после операции уровень САД в 1 группе также начинает расти. Но в дальнейшем — снижает-

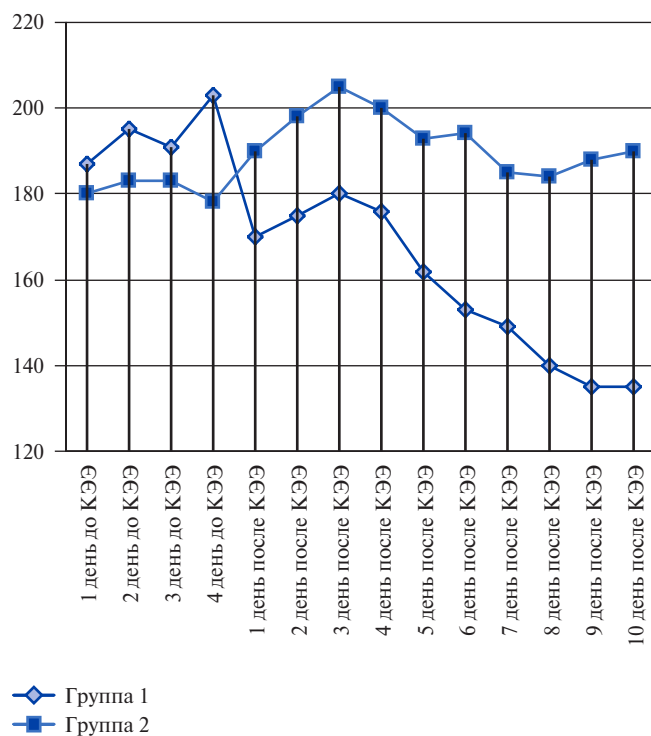


Рис. 1. График динамики САД в до- и послеоперационном периоде.

Сокращение: КЭЭ — каротидная эндартерэктомия.

ся с достижением целевых значений к моменту выписки. САД же во 2 группе во время всего периода наблюдения характеризуется критическим уровнем и лабильным течением (рис. 1).

Обсуждение

Повышение САД в послеоперационном периоде КЭЭ всегда вызывало особое внимание медицинского сообщества [6, 8, 11, 13, 15]. Плюс ко всему при наличии РАГ в анамнезе критический уровень системного АД может сопровождаться формированием синдрома “роскошной перфузии”, что будет сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений [26]. Попытки объяснить и профилактировать это состояние способствовали развитию разных теорий формирования данной патологии. По мнению Smith B, триггером к развитию гипертензионного синдрома является повышение концентрации внутримозгового ренина во время пережатия ВСА [27]. Ahn S, et al. связали это состояние с возрастанием уровня внутримозгового норадреналина также на фоне интраоперационной ишемии [28]. Bove E, et al. предположили, что послеоперационное повышение АД всегда ассоциируется с нарушением барорецепторного рефлекса, ключевым звеном в работе которого является КГ [29]. Данная работа стала точкой отсчета в дальнейшем развитии вопроса о роли сохранения КГ во время КЭЭ. Gottlieb A, et al. вызывали дисфункцию баро-

рецепторного рефлекса, производя инфильтрацию КГ бупивакаином [30]. Такой подход приводил к значимому повышению АД в послеоперационном периоде. Demirel S, et al. пересекали КГ во время эверсионной КЭЭ и обнаружили, что уровень АД был значительно выше в данной когорте больных относительно тех, кому выполнялась классическая техника с имплантацией заплаты [31]. Аналогичный результат получили и Mehta M, et al., обозначив статистически значимую разницу показателей в пользу критических уровней САД после эверсионной КЭЭ с отсечением КГ [32]. В России весомый вклад в теорию важности гломус-сберегающих техник операции, помимо перечисленных выше, принадлежит также исследованиям Фокина А.А. и Вачева А.Н., согласно которым КГ должен быть сохранен всегда, если выбранный вид реконструкции позволяет это сделать [6, 8].

Таким образом, обобщая представленные работы, напрашивается вывод о том, что утверждение зарубежных рекомендаций касательно эффективности аблации каротидного тельца в отношении купирования РАГ может подвергаться сомнению. Однако недавнее исследование под руководством Карпенко А.А. сделало вывод, что сохранение КГ не имеет никакой важности. В публикации были представлены результаты классической КЭЭ и аутоартериальной реконструкции — одного из старых методов КЭЭ, разработанного в 2011г и применяющегося при протяженном поражении ВСА [20, 33]. В госпитальном периоде наблюдения измерение показателей системной гемодинамики авторы проводили на 2 сут. после операции при помощи суточного монитора. В обеих группах было получено повышение АД. Исследователи связали это с тем, что повреждение каротидной луковичи в любом случае будет вызывать дисфункцию барорефлекса, т.к. именно в ней находятся ключевые рецепторы данного механизма гомеостаза гемодинамики. Поэтому абсолютно не важно, будет удален КГ или нет. Артериосекция ВСА по определению должна раз и навсегда разрушать ипсилатеральный барорецепторный рефлекс. Однако в исследованиях Косачевой Н.Б. и др. и Marrocco-Trischitta MM, et al. было доказано, что на 2-3 сут. после КЭЭ, не зависимо от того был сохранен КГ или нет, отмечается повышение АД [19, 34]. Это связано с развитием воспаления и отека в зоне реконструкции, что возбуждает КГ и, как следствие, симпатическую нервную систему [19, 34]. В нашей работе была отмечена такая же тенденция. Как следует из графика на рисунке 1, именно на 2-3 сут. после всех операций на сонных артериях наблюдается тенденция к возрастанию САД. В последующие дни в группе сохранения КГ показатели гемодинамики стабилизируются и приходят к целевому уровню на 5-7 сут. Таким образом, обобщая результаты нашей статьи, а также Косачевой Н.Б. и др.

Однако нужно отметить, что все методы КЭЭ, предложенные в нашей работе, имеют место. Но в условиях наличия РАГ нужно учитывать, что виды реконструкции, сопровождающиеся травмой или удалением КГ, будут усугублять последнее посредством дисфункции барорецепторного рефлекса [6, 10, 12, 14, 15]. Это, в свою очередь, спровоцирует повышение САД до критических показателей, развитие гиперперфузионного синдрома, который сопряжен с риском формирования геморрагической трансформации [26]. В рамках нашей работы только в группе повреждения КГ было отмечено развитие всех подобных состояний. По данному показателю получена значимая статистическая разность ($p=0,04$). Несмотря на отсутствие различий в частоте других

Ограничения исследования: отсутствуют.

КЭЭ с сохранением КГ способствует достижению целевого уровня АГ у больных с РАГ. Его удаление повышает риски лабильной АГ, послеоперационного гипертензионного криза, вероятность развития гиперперфузионного синдрома и геморрагической трансформации.

Литература/References

- 52

16. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018;27(6):314-40. doi:10.1080/08037051.2018.1527177.
17. Ripp TM, Mordovin VF. Recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Arterial Hypertension 2018 on new methods of treating hypertension — "DEVICE-BASED TREATMENT". *Arterial hypertension.* 2018;24(6):623-7. (In Russ.) Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — "DEVICE-BASED TREATMENT". *Артериальная гипертензия.* 2018;24(6):623-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627.
18. Frolova EV. Operation of carotid endarterectomy in patients with resistant arterial hypertension. *Clinical physiology of blood circulation.* 2018;15(4):261-6. (In Russ.) Фролова Е.В. Операция каротидной эндауректомии у больных с резистентной артериальной гипертензией. *Клиническая физиология кровообращения.* 2018;15(4):261-6.
19. Kosacheva NB, Tuvay AV, Agafonov AV, et al. Comparative characteristics of blood pressure in arterial hypertension in patients with carotid artery stenosis before and after surgical treatment. *Arterial hypertension.* 2010;16(4):396-400. (In Russ.) Косачева Н.Б., Туев А.В., Агафонов А.В. и др. Сравнительные характеристики артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов со стенозом каротидных артерий до и после оперативного лечения. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(4):396-400. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-396-400.
20. Ignatenko PV, Gostev AA, Novikova OA, et al. Dynamics of hemodynamic parameters in different types of carotid endarterectomy in the immediate and late postoperative period in patients with stenosing carotid atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2381. (In Russ.) Игнатенко П.В., Гостев А.А., Новикова О.А. и др. Динамика гемодинамических параметров при различных видах каротидной эндауректомии в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2381. doi:10.15829/1728-8800-2020-2381.
21. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
22. Tsujimoto T, Kajio H. Thiazide Use and Decreased Risk of Heart Failure in Nondiabetic Patients Receiving Intensive Blood Pressure Treatment. *Hypertension.* 2020;76(2):432-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15154.
23. Gavrilenko AV, Al-Yousef NN, Bulatova LR. The expediency of preserving the carotid glomus during surgical interventions on the carotid arteries. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2019;12(2):95-9. (In Russ.) Гавриленко А.В., Аль-Юсеф Н.Н., Булатова Л.Р. Целесообразность сохранения каротидного гломуса при хирургических вмешательствах на сонных артериях. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(2):95-9. doi:10.17116/kardio20191202195.
24. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. Carotid endarterectomy in extended lesions: the formation of a new bifurcation according to AV Pokrovsky or autoarterial reconstruction according to AA Karpenko? *Research and practice in medicine.* 2020;7(3):33-42. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. Каротидная эндауректомия при протяженном поражении: формирование новой бифуркации по А.В. Покровскому или аутоартериальная реконструкция по А.А. Карпенко? *Исследования и практика в медицине.* 2020;7(3):33-42. doi:10.17709/2409-2231-2020-7-3-3.
25. Rosseikin EV, Voevodin AB, Radzhabov DA, et al. Internal carotid artery autotransplantation in patients with high prevalence of atherosclerotic plaque. *Angiology and Vascular Surgery.* 2017;23(1):104-10. (In Russ.) Россейкин Е.В., Воеводин А.Б., Раджабов Д.А. и др. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии у пациентов с высоким распространением атеросклеротической бляшки. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2017;23(1):104-10.
26. Matveev DV, Kuznetsov MR, Matveev AD, et al. Reperfusion syndrome. Current state of the problem. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(4):176-83. (In Russ.) Матвеев Д.В., Кузнецов М.Р., Матвеев А.Д. и др. Реперфузионный синдром. Современное состояние проблемы. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(4):176-83. doi:10.33529/ANGIO2020421.
27. Smith BL. Hypertension following carotid endarterectomy: the role of cerebral renin production. *J Vasc Surg.* 1984;1:623-7. doi:10.1016/0741-5214(84)90126-5.
28. Ahn SS, Marcus DR, Moore WS. Post-carotid endarterectomy hypertension: association with elevated cranial norepinephrine. *J Vasc Surg.* 1989;9:351-60. doi:10.1016/0741-5214(89)90056-6.
29. Bove EL, Fry WJ, Gross WS, et al. Hypotension and hypertension as consequences of baroreceptor dysfunction following carotid endarterectomy. *Surgery.* 1979;85:633-7. doi:10.1007/s00104-017-0502-4.
30. Gottlieb A, Satariano-Hayden P, Schoenwald P, et al. The effects of carotid sinus nerve blockade on hemodynamic stability after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:67-71. doi:10.1016/S1053-0770(97)90256-1.
31. Demirel S, Goossen K, Bruijnen H, et al. Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2017;65(3):868-82. doi:10.1016/j.jvs.2016.10.087.
32. Mehta M, Rahmani O, Dietzek AM, et al. Eversion technique increases the risk for post-carotid endarterectomy hypertension. *J Vasc Surg.* 2001;34:839-45. doi:10.1067/mva.2001.118817.
33. Ignatenko PV, Gostev AA, Saaya ShB, et al. Autoarterial remodeling of the bifurcation of the common carotid artery in the treatment of stenotic lesions. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(1):82-8. (In Russ.) Игнатенко П.В., Гостев А.А., Саая Ш.Б. и др. Аутоартериальное ремоделирование бифуркации общей сонной артерии в лечении стенотических поражений. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(1):82-8. doi:10.33529/ANGIO2020117.
34. Marrocco-Trischitta MM, Cremona G, Lucini D, et al. Peripheral baroreflex and chemoreflex function after eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2013;58(1):136-44.e1. doi:10.1016/j.jvs.2012.11.130.



Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ)

Лосик Д. В.¹, Козлова С. Н.², Кривошеев Ю. С.¹, Пономаренко А. В.¹, Пономарев Д. Н.¹, Покушалов Е. А.¹, Большакова О. О.², Жабина Е. С.², Лясникова Е. А.², Корельская Н. А.², Трукшина М. А.², Тулинцева Т. Э.², Конради А. О.²

Цель. Оценка связи между применением системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) и приверженностью к клиническим рекомендациям.

Материал и методы. Были проанализированы данные медицинских карт 300 пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией из электронной медицинской базы ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, обращавшихся за медицинской помощью в период с 2019 г по 2020 г. Для анализа использовались демографические и клинические данные, а также информация о назначенной в стационаре или на приеме антикоагулянтной, антиаритмической и антигипертензивной терапии. Первичной точкой являлось соответствие назначенной терапии актуальным клиническим рекомендациям для каждой из трех терапий. Оценка первичной точки в медицинских картах выполнялась группой независимых клинических экспертов с помощью СППВР. Другой группой клинических экспертов из НМИЦ им. Алмазова, не владеющих информацией о прежних назначениях пациентам, моделировалась новая терапия при помощи СППВР. Также оценивалось соответствие контента СППВР последним рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

Результаты. Из 300 клинических случаев лишь 291 (97%) имели достаточно данных и были включены в анализ. По результатам анализа назначений данных медицинских карт, в 26 (18%) случаях все три вида терапии соответствовали актуальным клиническим рекомендациям. Антикоагулянтная терапия соответствовала рекомендациям в 92% случаев. Эксперты, применявшие для выбора лечения СППВР, на 15% (95% доверительный интервал (ДИ) 10-21%) чаще назначали новые пероральные антикоагулянты и на 14% (95% ДИ 10-19%) реже назначали варфарин по сравнению с назначениями в медицинских картах. Антиаритмическая терапия отвечала рекомендациям в 69% случаев. При использовании СППВР эксперты на 32% (95% ДИ 26-37%) чаще назначали катетерную абляцию легочных вен. В исходных данных комбинации антигипертензивной терапии соответствовали клиническим рекомендациям в 28% случаев. Применение экспертами СППВР было статистически достоверно связано с повышением частоты назначения двойной и тройной антигипертензивной терапии.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможностях внедрения СППВР в широкую клиническую практику для улучшения приверженности врачей актуальным клиническим рекомендациям. Необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования для оценки эффективности СППВР в профилактике сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: искусственный интеллект, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, клинические рекомендации, система поддержки принятия врачебных решений.

Отношения и деятельность. Финансирование ООО "МедикБук".

ID исследования: NCT04564118 (www.clinicaltrials.gov).

¹Научная группа, ООО "МедикБук", Санкт-Петербург; ²ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лосик Д. В.* — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4886-9648, ResearcherID: R-5648-2016, Козлова С. Н. — профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ORCID: нет, Кривошеев Ю. С. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7869-6958, Пономаренко А. В. — н.с., ORCID: 0000-0002-5468-9961, ResearcherID: AAC-8622-2021, Пономарев Д. Н. — к.м.н., ответственный за статистику, ORCID: 0000-0003-3639-7444, ResearcherID: F-4948-2018, Покушалов Е. А. — д.м.н., профессор, г.н.с. группы, ORCID: 0000-0002-2560-5167, ResearcherID: L-7993-2014, Большакова О. О. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Жабина Е. С. — врач-кардиолог, н.с. НИЛ электрокардиологии, ORCID: нет, Лясникова Е. А. — к.м.н., с.н.с. НИЛ высокотехнологичных методов лечения, ORCID: 0000-0003-0613-829X, ResearcherID: O-6363-2015, Корельская Н. А. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: нет, Трукшина М. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3597-6794, Тулинцева Т. Э. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6843-302X, Конради А. О. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., зам. генерального директора по научной работе, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, СППВР — система поддержки принятия врачебных решений, ФП — фибрилляция предсердий, ЭМК — электронные медицинские карты.

Рукопись получена 16.03.2021

Рецензия получена 31.03.2021

Принята к публикации 15.04.2021



Для цитирования: Лосик Д. В., Козлова С. Н., Кривошеев Ю. С., Пономаренко А. В., Пономарев Д. Н., Покушалов Е. А., Большакова О. О., Жабина Е. С., Лясникова Е. А., Корельская Н. А., Трукшина М. А., Тулинцева Т. Э., Конради А. О. Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4406. doi:10.15829/1560-4071-2021-4406

Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT)

Losik D. V.¹, Kozlova S. N.², Krivosheev Yu. S.¹, Ponomarenko A. V.¹, Ponomarev D. N.¹, Pokushalov E. A.¹, Bolshakova O. O.², Zhabina E. S.², Liasnikova E. A.², Korelskaya N. A.², Trukshina M. A.², Tulintseva T. E.², Konradi A. O.²

Aim. To evaluate the relationship between the clinical decision support system use (CDSS) and adherence to clinical guidelines.

Materials and methods. Medical records of 300 patients with atrial fibrillation and hypertension from the electronic medical database of the Almazov National

Medical Research Center were analyzed. Demographic and clinical data, as well as information on anticoagulant, antiarrhythmic and antihypertensive prescriptions were analyzed. The primary endpoint was adherence of prescribed treatment to current clinical guidelines for each of the three therapies. Firstly, a group of independent

clinical experts assessed primary endpoint for retrospective prescriptions. Secondly, new prescriptions were simulated by another group of clinical experts using CDSS and blinded to previous therapy. Primary endpoint at the second step was analysed by independent experts. We compared adherence to relevant clinical guidelines with and without use of CDSS. Additionally, we analyzed predictors of failing to meet the current recommendations in the retrospective records.

Results. Out of 300 patients, only 291 (97%) had all characteristics and were included in the analysis. In 26 patients (18%), all three treatment strategies were in accordance with current clinical guidelines. Anticoagulant therapy was adherent to the guidelines in 92% of cases. Experts who used CDSS were 15% (95% confidence interval [CI], 10-21%) more likely to prescribe novel oral anticoagulants and 14% (95% CI, 10-19%) less likely to prescribe warfarin compared to baseline. Antiarrhythmic therapy was adherent to the guidelines in 69% of cases. When the CDSS platform was applied, experts were 14% (95% CI 4-19%) more likely to prefer antiarrhythmic drug (AAD) monotherapy and 32% (95% CI 26-37%) more often prescribed radiofrequency ablation (RFA) of left atrium. At baseline, antihypertensive therapy combinations were adherent clinical guidelines in 28% of cases. The use of the CDSS platform by experts was significantly associated with an increase in the frequency of prescribing dual and triple antihypertensive therapy.

Conclusion. CDSS use is associated with improved adherence to current clinical guidelines. Prospective randomized trials are needed to evaluate the CDSS effectiveness in the prevention of cardiovascular events.

Keywords: artificial intelligence, atrial fibrillation, hypertension, clinical guidelines, clinical decision support system.

Relationships and Activities. The work was financially supported by LLC MedicBook.

Trial ID: NCT04564118 (www.clinicaltrials.gov).

¹Research team, LLC MedicBook, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Losik D.V.* ORCID: 0000-0003-4886-9648, ResearcherID: R-5648-2016, Kozlova S.N. ORCID: none, Krivosheev Yu.S. ORCID: 0000-0001-7869-6958, Ponomarenko A.V. ORCID: 0000-0002-5468-9961, ResearcherID: AAC-8622-2021, Ponomarev D.N. ORCID: 0000-0003-3639-7444, ResearcherID: F-4948-2018, Pokushalov E.A. ORCID: 0000-0002-2560-5167, ResearcherID: L-7993-2014, Bolshakova O.O. ORCID: none, Zhabina E.S. ORCID: none, Lyasnikova E.A. ORCID: 0000-0003-0613-829X, ResearcherID: O-6363-2015, Korelskaya N.A. ORCID: none, Trukshina M.A. ORCID: 0000-0003-3597-6794, Tulintseva T.E. ORCID: 0000-0001-6843-302X, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author:
dvlosik@gmail

Received: 16.03.2021 **Revision Received:** 31.03.2021 **Accepted:** 15.04.2021

For citation: Losik D.V., Kozlova S.N., Krivosheev Yu.S., Ponomarenko A.V., Ponomarev D.N., Pokushalov E.A., Bolshakova O.O., Zhabina E.S., Lyasnikova E.A., Korelskaya N.A., Trukshina M.A., Tulintseva T.E., Konradi A.O. Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4406. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4406

Фибрилляция предсердий (ФП) и артериальная гипертензия (АГ) являются социально значимыми заболеваниями и часто сочетаются друг с другом. Среди пациентов с ФП в 60-80% случаев встречается АГ. У пациентов с АГ и ФП в несколько раз выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт и инфаркт миокарда [1].

Клинические рекомендации пытаются объединить актуальную информацию о методах лечения и позволяют врачу помочь с принятием решения по выбору группы препаратов или метода лечения для того или иного пациента. Ряд исследований показал, что алгоритмы принятия решения, согласно клиническим рекомендациям, помогают снизить число неблагоприятных событий у пациентов и улучшить эффективность лечения [2-8].

Существует большой разрыв во времени между ежедневным обновлением данных по лечению пациентов и актуальными рекомендациями, которые обновляются раз в 3-6 лет.

В настоящий момент не существует удобных алгоритмов клинических рекомендаций для врачей, медсестер, фармацевтов, которые могли бы улучшить прогноз пациентов и помочь здравоохранению в целом. В некоторых странах, например, в США, разрабатываются и активно внедряются в клиническую практику системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), которые могут улучшить качество оказания помощи населению и снизить расходы на здравоохранение.

Современные СППВР имеют научно доказанную эффективность, что было продемонстрировано в ряде публикаций [2-8].

СППВР “MedicBK” — это компьютерная программа, которая позволяет проводить анализ опубликованных клинических данных и предлагает варианты назначения терапии в соответствии с актуальными рекомендациями и данными последних клинических исследований на основании заданных индивидуальных характеристик пациента.

Целью настоящего исследования являлась оценка соответствия назначенной терапии современным опубликованным данным [9, 10], а также оценка связи между использованием СППВР (“MedicBK”) и соответствием предлагаемого лечения актуальным клиническим рекомендациям.

Материал и методы

В исследование были включены данные 300 пациентов старше 18 лет с диагнозом “неклапанная фибрилляция предсердий” и “артериальная гипертензия”, проходивших амбулаторное или стационарное лечение в ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России в период с 2019г по 2020г. Протокол зарегистрирован на сайте клинических исследований www.clinicaltrials.gov: NCT04564118.

В исследование не включались пациенты с вторичной АГ, заболеванием щитовидной железы, как причины ФП, острым коронарным синдромом в течение последних 6 мес., активным заболеванием

печени, скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

После внесения основных характеристик пациентов в базу данных СППВР 7 врачей экспертов по специальности “кардиология” из ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России выполнили назначения по лечению этим пациентам с использованием СППВР, которая позволяет сделать выбор терапии на основании данных об эффективности и безопасности каждого из предложенных препаратов в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению пациентов с АГ и ФП,

а также современными данными из последних публикаций. В ходе анализа экспертами было оценено соответствие предложенной терапии ФП и АГ клиническим рекомендациям [11, 12]. Каждому из включенных пациентов было смоделировано назначение лечения при помощи СППВР. В качестве первичной конечной точки была взята оценка соответствия назначенной терапии в медицинских картах к актуальным рекомендациям по лечению ФП и АГ, а также сравнение выполненных ранее назначений с терапией, выбранной при помощи СППВР.

Принцип работы СППВР. Сервис поддержки принятия врачебных решений работает на основании данных из современных клинических исследований, которые подвергаются статистической обработке. Выбор основных характеристик в СППВР обусловлен набором признаков, которые доказали свое влияние на сердечно-сосудистые события и вошли в различные шкалы оценки риска. С другой стороны, в СППВР учтены признаки, которые являются абсолютными противопоказаниями для назначения ряда препаратов. В качестве основного инструмента оценки эффективности и безопасности методов лечения используется методика непрямого сравнения при помощи сетевого метаанализа. Результаты сетевого метаанализа представлены в виде меры эффективности/безопасности вмешательства для каждого попарного сравнения, сопровождаемой “древовидным графиком” (forest plot). Кроме того, рассчитываются показатели P-score, демонстрирующие, что конкретное вмешательство обладает преимуществом по сравнению со всеми остальными вмешательствами [13]. Для визуализации результаты анализа P-scores, соответствующие анализу эффективности и безопасности, приводятся в виде диаграммы рассеяния. Контент был оценен экспертами ФГБУ

Таблица 1

Характеристики когорты пациентов.
Качественные признаки представлены как абсолютные и (в скобках) относительные значения.
Количественные признаки представлены как среднее ± стандартное отклонение

Признак	
n	291
Госпитализация	66 (22,7%)
Амбулаторный прием	225 (77,3%)
Мужчины	134 (46,0%)
Возраст, лет	67,3±10,3
Рост, см	169,8±10,0*
Вес, кг	87,5±18,6†
Прием антигипертензивной терапии в анамнезе	220 (75,6%)
Неосложненная артериальная гипертензия	191 (65,6%)
Ишемическая болезнь сердца	124 (42,6%)
Чрескожные вмешательства на коронарных артериях в анамнезе	4 (5,2%)
Гиперхолестеринемия	176 (60,4%)
Брадикардия	90 (30,9%)
Атриовентрикулярная блокада	33 (11,3%)
Гипертрофическая кардиомиопатия	94 (32,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	188 (64,6%)
Цереброваскулярная патология	55 (18,9%)
Сахарный диабет	62 (21,3%)
Хроническая болезнь почек	72 (24,7%)
Гиперкалиемия	35 (12,0%)
Гипокалиемия	31 (10,6%)
Подагра	11 (3,8%)
Тяжелая форма ХОБЛ	12 (4,1%)
Двусторонний стеноз почечных артерий	2 (0,7%)
Большие кровотечения в анамнезе	0 (0,0%)
Болезни печени	32 (11,0%)
Ангioneвротический отек в анамнезе	13 (4,4%)
Запоры	5 (1,7%)
Курение	33 (11,3%)
Злоупотребление алкоголем†	6 (7,8%)
Регулярные занятия спортом	8 (2,7%)

Примечание: * — данные отсутствуют у 62 (21,3%) пациентов, † — данные отсутствуют у 64 (22,0%) пациентов.

Сокращение: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий, СППВР — система поддержки принятия врачебных решений, СППР — система помощи принятия решений, ЭМК — электронная медицинская карта.

Таблица 2

Антикоагулянтная и антиаритмическая терапия

Терапия	Назначения из ЭМК, N (%)		Эксперты + СППВР, N (%)	
	Всего	Корректно	Всего	Корректно
Антикоагулянтная	291 (100,0%)	268 (92,1%)	291 (100,0%)	291 (100,0%) [†]
Новые пероральные антикоагулянты	224 (79,7%)	224 (79,7%)	277 (95,2%)*	277 (95,2%)
Ривароксабан	96 (34,1%)	96 (34,1%)	8 (2,7%)*	8 (2,7%)
Апиксабан	109 (38,8%)	109 (38,8%)	202 (69,4%)*	202 (69,4%)
Дабигатран	19 (6,7%)	19 (6,7%)	67 (23,8%)*	67 (23,8%)
Варфарин	47 (16,1%)	43 (15,3%)	5 (1,7%)*, #	5 (1,7%) [#]
Терапия не показана	10 (3,6%)	0 (0,0%)	4 (1,3%)	4 (1,3%)
Окклюдер ушка левого предсердия	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (2,7%)*	8 (2,7%)
Другая терапия	10 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)*	0 (0,0%)
Антиаритмическая [†]	291 (100,0%)	201 (69,1%)	291 (100,0%) [§]	291 (100,0%) [§]
Контроль ритма				
Антиаритмические препараты	71 (24,4%)	66 (22,6%)	112 (38,4%)*	112 (38,4%)
РЧА легочных вен	2 (0,7%)	0 (0,0%)	93 (32,0%)*	93 (32,0%)
Терапия не показана	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Другая терапия	6 (2,1%)	6 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Контроль частоты				
Антиаритмические препараты	3 (1,0%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Бета-блокатор [‡]	56 (19,2%) [‡]	56 (19,2%)	71 (24,4%)*	71 (24,4%)
РЧА атриовентрикулярного узла	1 (0,4%)	0 (0,0%)	6 (2,0%)	6 (2,0%)
Антагонист Са недигидропиридинового ряда	2 (0,7%)	2 (0,7%)	4 (1,3%)	4 (1,3%)
Бета-блокатор + антагонист Са недигидропиридинового ряда	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Дигоксин	1 (0,4%)	1 (0,4%)	3 (1,0%)	3 (1,0%)
Бета-адреноблокатор + дигоксин	15 (5,1%)	15 (5,1%)	1 (0,4%)*	1 (0,4%)
Терапия не показана	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Другая терапия	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: * — $p < 0,05$ (тест Мак-Немара между общим количеством назначений в регистре и количеством назначений экспертами с помощью СППВР); [†] — в 10 случаях при шкале CHA₂DS₂-VASc равной 1 (для мужчин) и 2 (для женщин) рекомендовала антикоагулянтную терапию, что не противоречит рекомендациям, т.к. окончательное решение остается за врачом; [‡] — 74 пациента получали монотерапию бета-блокаторами как компонент антигипертензивной терапии; [§] — в 4 случаях экспертами был назначен препарат аллапинин, не поддерживаемый СППВР; # — в 3 случаях пациентам назначалась комбинированная терапия (окклюдер ушка левого предсердия и варфарин).

Сокращения: РЧА — радиочастотная абляция, СППВР — система поддержки принятия врачебных решений, ЭМК — электронная медицинская карта.

“НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России и показал соответствие современным рекомендациям по лечению ФП и АГ. Подробнее ознакомиться с методологией СППВР можно на сайте <http://medicbk.com>.

Методы статистической обработки. Выборка пациентов сформирована из общей совокупности 2560 электронных медицинских карт (ЭМК) за 2019г. Для формирования выборки использовалась команда “sample” для языка программирования R, которая сформировала последовательность из 300 случайных чисел без замещения. Полученная последовательность случайных чисел была применена к последовательно пронумерованному списку пациентов в популяции таким образом, что пациенты были включены в выборку случайно.

Количественные и качественные переменные представлены как среднее \pm стандартное отклонение и как

абсолютные и (в скобках) относительные значения, соответственно. Для сравнения качественных признаков (вид терапии) между регистровыми данными и назначениями экспертов использовался тест Мак-Немара, а также в ряде случаев рассчитывалась разница абсолютных рисков и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). В случае, если последний исключает ноль, межгрупповая разница считается статистически достоверной.

Все анализы выполнялись с применением языка статистического программирования R (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Австрия. URL <https://www.R-project.org/>).

Результаты

В связи с отсутствием в ЭМК данных, необходимых для принятия решения по лечению, 9 пациен-

Таблица 3

Антигипертензивная терапия

	Назначения из ЭМК, N (%)		Эксперты + СППВР, N (%)	
	Всего	Корректно	Всего	Корректно
Монотерапия	75 (25,7%)	4 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Двойная терапия	79 (27,1%)	36 (12,3%)	102 (35,0%)*	102 (35,0%)
Тройная терапия	67 (23,0%)	21 (7,2%)	120 (41,2%)*	120 (41,2%)
Тройная усиленная терапия	59 (20,2%)	19 (6,5%)	69 (23,7%)	69 (23,7%)
Терапия не показана	11 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)*	0 (0,0%)
Всего	291 (100,0%)	80 (27,5%)	291 (100,0%) [§]	291 (100,0%)

Примечание: * — $p < 0,05$ (тест Мак-Немара между общим количеством назначений в регистре и количеством назначений экспертами с помощью СППВР); [§] — в 25 случаях предлагаемая сервисом терапия имела абсолютные противопоказания, что не учитывается актуальными клиническими рекомендациями.

Сокращения: СППВР — система поддержки принятия врачебных решений, ЭМК — электронная медицинская карта.

тов были исключены из анализа. Характеристики 291 включенного пациента представлены в таблице 1. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 32 до 90 лет (средний возраст больных составил $67,3 \pm 10,3$ лет).

Значительная часть пациентов (77%) лечилась амбулаторно. Большинство принимали антигипертензивную терапию до обращения за помощью.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Антикоагулянтная терапия не соответствовала рекомендациям в 8% случаев, преимущественно за счет назначения низкомолекулярных гепаринов и антиагрегантов. Эксперты, применявшие СППВР, на 15% (95% ДИ 10-21%) чаще назначали новые пероральные антикоагулянты и на 14% (95% ДИ 10-19%) реже назначали варфарин по сравнению с данными в ЭМК.

Антиаритмическая терапия не отвечала рекомендациям в 31% случаев. При использовании СППВР эксперты на 14% (95% ДИ 4-19%) чаще отдавали предпочтение монотерапии антиаритмическими препаратами и на 32% (95% ДИ 26-37%) чаще назначали радиочастотную абляцию легочных вен (табл. 2).

По данным ЭМК комбинированная антигипертензивная терапия формально не соответствовала клиническим рекомендациям в 72,5% случаев (табл. 3). Наиболее частым некорректным назначением была монотерапия. Возможно, это было связано с предпочтениями пациента, когда он заведомо отказывался от многокомпонентной схемы из страха к полипрагмазии. В то же время применение экспертами СППВР было статистически достоверно связано с повышением частоты назначения двойной и тройной терапии: эксперты работали с моделью пациента без учета психосоциальных факторов.

Из 291 пациента, включенного в анализ, только у 18% все три вида терапии соответствовали актуальным клиническим рекомендациям (табл. 2 и 3). В частности, три из четырех назначений антигипер-

тензивной терапии были расценены как несовпадающие с рекомендациями.

Обсуждение

Настоящая работа демонстрирует важность и значимость СППВР в выборе врачом оптимальной стратегии лечения конкретного пациента согласно клиническим рекомендациям с целью возможного снижения риска развития в будущем сердечно-сосудистых событий. В настоящее время основными документами, регламентирующими терапию по нозологиям, являются клинические рекомендации [11, 12], созданные на базе клинических исследований по правилам доказательной медицины. С учетом растущего числа пациентов с различными коморбидными состояниями и факторами риска, применение результатов клинических исследований в повседневной практике требует от врача больше времени для принятия правильного решения. В большинстве случаев в рекомендациях предлагается назначение группы препаратов, при этом информацию о назначении конкретного препарата необходимо читать в дополнительной литературе. Представленное клиническое исследование по оценке влияния СППВР на выбор лечения пациентов с АГ и ФП является первым в Российской Федерации и предлагает принимать решение по назначению конкретного препарата, опираясь на данные клинических исследований.

Сравнительный анализ продемонстрировал соответствие антикоагулянтной, антиаритмической и антигипертензивной терапии в 18% случаев. Наиболее часто расхождения с клиническими рекомендациями наблюдались в медикаментозной терапии АГ — 72,5% всех случаев. При принятии решения по назначению антигипертензивной терапии у ряда пациентов СППВР предлагала выбор из более чем 10-15 комбинаций, которые сложно запомнить и проанализировать на приеме пациента. Применение СППВР при повторном анализе данных пациентов продемонстрировало статистически достоверное увеличение часто-

ты первичного назначения комбинированной антигипертензивной терапии, что, возможно, обусловлено доступностью и объективностью выбора препаратов в комбинации. При назначении многокомпонентных схем лечения не всегда учитываются абсолютные и относительные противопоказания одного из препаратов, что тоже трудно предусмотреть в сложных коморбидных ситуациях.

В имеющихся на сегодняшний день публикациях по оценке эффективности терапии АГ, наряду с оценкой точности следования врачом клиническим рекомендациям, делается акцент на повышение приверженности пациентов к лечению [5, 14]. Для максимального снижения риска сердечно-сосудистых событий при построении стратегии медикаментозного лечения АГ требуется учет и анализ всех имеющихся факторов риска у конкретного пациента с опорой на актуальные клинические рекомендации, что и позволяет сделать СППВР.

Сравнительный анализ антиаритмической терапии до и после применения СППВР выявил несоответствие назначенной исходно терапии клиническим рекомендациям в 31% случаев. Как известно, в стратегии контроля ритма ни медикаментозная терапия, ни катетерная абляция не имеют статистически значимого преимущества относительно показателя смертности пациентов с ФП [15]. Однако у больных, которым была выполнена катетерная абляция устьев легочных вен, в отдаленном периоде наблюдается статистически значимое снижение рецидивов аритмии с меньшей потребностью в госпитализации и как следствие достоверно лучшие показатели качества жизни [16]. В настоящем исследовании показано, что при выборе стратегии контроля ритма при использовании СППВР экспертами на 32% чаще рекомендовалась катетерная изоляция легочных вен, что может повлиять на улучшение качества жизни пациента в дальнейшем.

При решении вопроса о тактике антикоагулянтной терапии у пациента с ФП в арсенале у кардиолога имеются достаточно простые шкалы расчета риска тромбоэмболических событий (CHADS₂-VASc) и риска кровотечений (HAS-BLED). Однако, как показывают обсервационные исследования, лишь ~60% больных, страдающих ФП, получают антикоагулянтную терапию, соответствующую клиническим рекомендациям [12]. В то время как неназначение антикоагулянтного препарата либо назначение его в недостаточной или избыточной дозировке сопровождается увеличением риска общей смертности и инвалидизации населения. При этом применение новых пероральных антикоагулянтов демонстрирует лучший профиль эффективности и безопасности (наименьший риск наступления тромбоэмболического события, большого сердечно-сосудистого события, общей смертности) [17, 18].

В настоящей работе при анализе трех направлений терапии (терапия АГ, антикоагулянтная и антиаритмическая терапия ФП) стратегия назначения антикоагулянтов продемонстрировала наименьшую частоту несоответствия клиническим рекомендациям — 8% случаев. У преобладающего числа пациентов это было обусловлено назначением низкомолекулярных гепаринов при реализации протокола bridge-терапии перед операцией изоляции легочных вен. Согласно актуальным рекомендациям, bridge-терапия не имеет клинических преимуществ и сопряжена с дополнительным риском развития кровотечений [9]. Что касается профилактики инсульта на амбулаторном этапе, то в данном случае применение СППВР при выборе тактики антикоагулянтной терапии сопровождалось увеличением частоты назначения новых пероральных антикоагулянтов на 14%. Это, в свою очередь, положительно влияет на вероятность риска развития у пациента какого-либо неблагоприятного сердечно-сосудистого события. Также отмечались достоверные различия в выборе конкретного антикоагулянта в пользу более эффективных и безопасных препаратов.

Таким образом, настоящее исследование показывает, что использование СППВР значительно облегчает работу врача в плане выбора наиболее оптимальной, полностью соответствующей клиническим рекомендациям, терапии для конкретного пациента, которая должна обеспечить не только достижение клинического эффекта, но и, возможно, позволит снизить риски развития у больного сердечно-сосудистых событий.

Ограничения исследования. Данное исследование носило ретроспективный характер, что не позволило оценить причинно-следственную связь между применением СППВР и конечной точкой. В исследовании не оценивалось влияние СППВР на прогноз, т.к. в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции было сложно организовать очные визиты пациентов для оценки твердых конечных точек. Эксперты, работавшие с СППВР, принимали решение на основании заданных характеристик без учета пожеланий пациента и социальных факторов. Для оценки объективного влияния СППВР на прогноз необходимо проведение исследования в реальной клинической практике.

Заключение

В ходе исследования ИНТЕЛЛЕКТ было выявлено формальное несоответствие назначенной терапии актуальным клиническим рекомендациям в 82% случаев. Полученные данные свидетельствуют о возможностях внедрения СППВР в клиническую практику для улучшения приверженности врачей клиническим рекомендациям. Необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования

для оценки эффективности СППВР как инструмента персонализированных назначений, который, возможно, позволит улучшить результаты лечения и профилактику сердечно-сосудистых событий.

Отношения и деятельность. Финансирование ООО “МедикБук”.

Литература/References

- Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(6):891-911. doi:10.1093/europace/eux091.
- Njie GJ, Proia KK, Thota AB, et al. Clinical Decision Support Systems and Prevention. *Am J Prev Med*. 2015;49(5):784-95. doi:10.1016/j.amepre.2015.04.006.
- Mitchell J, Probst J, Brock-Martin A, et al. Association Between Clinical Decision Support System Use and Rural Quality Disparities in the Treatment of Pneumonia. *J Rural Heal*. 2014;30(2):186-95. doi:10.1111/jrh.12043.
- Jacob V, Thota AB, Chattopadhyay SK, et al. Cost and economic benefit of clinical decision support systems for cardiovascular disease prevention: A community guide systematic review. *J Am Med Informatics Assoc*. 2017;24(3):669-76. doi:10.1093/jamia/ocw160.
- American Medical Group Foundation. Measure Up Pressure Down: Provider Toolkit to Improve Hypertension Control. Alexandria, VA: American Medical Group Foundation. 2013. <http://www.measureuppressuredown.com>.
- Castrillo RS, Kelemen A. Considerations for a Successful Clinical Decision Support System. *CIN Comput Informatics, Nurs*. 2013;31(7):319-26. doi:10.1097/NXN.0b013e3182997a9c.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hypertension Control Change Package for Clinicians. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept. of Health and Human Services; 2015. <https://www.healthit.gov/sites/default/files/playbook/pdf/htn-change-package.pdf>.
- Fox J, Thomson R. Clinical decision support systems: a discussion of quality, safety and legal liability issues. *Proc AMIA Symp*. 2002;265-9.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russ J Cardiol*. 2017;(7):7-86. (In Russ.) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-86.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 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.
- Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8.
- Milchak JL, Carter BL, James PA, et al. Measuring Adherence to Practice Guidelines for the Management of Hypertension. *Hypertension*. 2004;44(5):602-8. doi:10.1161/01.HYP.0000144100.29945.5e.
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018;199:192-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.015.
- Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: A report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace*. 2015;17(12):1777-86. doi:10.1093/europace/euv269.
- Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Association between antithrombotic treatment and outcomes at 1-year follow-up in patients with atrial fibrillation: the EORP-AF General Long-Term Registry. *EP Eur*. 2019;21(7):1013-22. doi:10.1093/europace/euz032.
- Xu KT, Moloney M, Phillips S. Economics of suboptimal drug use: cost-savings of using JNC-recommended medications for management of uncomplicated essential hypertension. *Am J Manag Care*. 2003;9(8):529-36.

Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертензией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М., Булгакова Е. С., Орлов Д. О., Курилов И. В.

Ввиду высокого числа пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в российской популяции становится крайне важным соблюдение критериев качества оказания медицинской помощи в рамках диспансерного наблюдения (ДН) этой группы пациентов.

Цель. Оценить качество диспансерного наблюдения взрослого населения с АГ 1-3 степени, за исключением резистентной АГ (РАГ), проводимого врачом-терапевтом участковым медицинских организаций субъектов Российской Федерации в соответствии с основными положениями Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми.

Материал и методы. В рамках рабочих визитов экспертной группы специалистов ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в 38 субъектов Российской Федерации в период с 01.02.2020г по 15.12.2020г при посещении поликлиник проведен анализ амбулаторных карт пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, находящихся на ДН у участкового врача медицинской организации, оказывающей помощь в амбулаторных условиях. Выборка карт выполнялась во время выездного мероприятия экспертной группы в 2-3 поликлиниках каждого субъекта в произвольном порядке с разных терапевтических участков. Всего было проанализировано 3614 амбулаторных карт, из которых с диагнозом АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, — 764. Анализ карт выполнялся по разработанному чек-листу, содержащему вопросы о соблюдении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми и клинических рекомендаций. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 20 (США) и Microsoft Office Excel 2016 (США).

Результаты. Проведен анализ 764 амбулаторных карт пациентов при посещении выездной группой экспертов ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России поликлиник 38 субъектов Российской Федерации. Средний возраст пациентов составлял — 63,9±11,2 (женщины — 64,7±11,3 лет, мужчины — 62,7±10,9 лет). Большинство (58,9%) от общего числа участников были женщины. Своевременно установлено ДН у 450 чел. (58,9%) пациентов, из которых мужчин было 189 чел. (42%), женщин — 261 чел. (58%). В 87,9% (672 пациента) случаев формулировка клинического диагноза соответствовала установленным критериям клинических рекомендаций. В 36 случаях (4,7%) в медицинской документации не было свидетельств в пользу установления диагноза АГ согласно действующим клиническим рекомендациям. В 21,1% (161 пациент) случаев не соблюдалась минимальная рекомендуемая периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) у врача-терапевта участкового. У 323 пациентов в рамках последнего визита с целью ДН уровень АД не достигал целевых значений. При анализе амбулаторных карт отсутствовали сведения о контроле холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в 91,4% случаях (698 пациентов), среди пациентов с известным уровнем ХС-ЛНП целевые показатели достигнуты лишь в 15,2% случаев (10 пациентов).

Заключение. Проведенный нами анализ выявил недостаточное качество оказания амбулаторной медицинской помощи пациентам с АГ в рамках ДН. Сформулированы предложения по организации контроля и мерам повышения качества медицинской помощи этой категории пациентов при принятии управленческих решений для предотвращения отмеченных недостатков и ошибок.

Ключевые слова: артериальная гипертензия у взрослых, артериальная гипертензия, взрослое население, диспансерное наблюдение, клинические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национально-исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шепель Р. Н. — зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Калинина А. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2458-3629, Булгакова Е. С. — начальник отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, м.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5126-1097, Орлов Д. О.* — врач-терапевт Центра телемедицины, отдел организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-0994-8880, Курилов И. В. — врач-терапевт Центра телемедицины, отдел организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-7552-1140.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
DOrlov@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДН — диспансерное наблюдение, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, МИС — медицинская информационная система, МО — медицинская организация, ОХС — общий холестерин, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистый риск, ТФОМС — территориальный фонд обязательного медицинского страхования.

Рукопись получена 04.02.2021

Рецензия получена 17.02.2021

Принята к публикации 14.03.2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М., Булгакова Е. С., Орлов Д. О., Курилов И. В. Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертензией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4332. doi:10.15829/1560-4071-2021-4332

Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions

Drapkina O. M., Shepel R. N., Drozdova L. Yu., Kalinina A. M., Bulgakova E. S., Orlov D. O., Kurilov I. V.

In view of the high prevalence of hypertension (HTN) among Russian population, it becomes extremely important to meet the criteria for the medical care quality within the periodic examinations for this group of patients.

Aim. To assess the quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension (RH), by primary care physicians in different Russian regions.

Materials and methods. As part of working visits of the expert group from the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine in 38 Russian regions in the period from February 1, 2020 to December 15, 2020, an analysis of ambulatory records of patients with grade 1-3 hypertension was carried out. A total of 3614 ambulatory medical records (AMRs) were analyzed, of which the grade 1-3 hypertension, with the exception of RH, was revealed in 764 ones. The analysis of records was carried out using an original checklist. Statistical processing was carried out using the software package IBM SPSS Statistics 20 (USA) and Microsoft Office Excel 2016 (USA).

Results. An analysis of 764 AMRs was performed. The mean age of patients was 63,9-11,2 (women, 64,7-11,3 years; men, 62,7-10,9 years). The majority (58,9%) of participants were women. Follow-up monitoring was established in a timely manner in 450 people (58,9%) of patients, of which there were 189 men (42%) and 261 women (58%). In 87,9% (n=672) of cases, the diagnosis formulation met the established clinical guidelines criteria. In 36 cases (4,7%), there was no evidence in favor of hypertension according to the current clinical guidelines. In 21,1% (n=161) of cases, the minimum recommended periodicity of visits was not observed. In last visits of 323 patients, the blood pressure did not reach the target values. AMRs did not contain information on low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 9164% of cases (n=698). Among patients with a known level of LDL-C, the target values were achieved only in 15,2% of cases (n=10).

Conclusion. Our analysis revealed the insufficient quality of outpatient medical care to hypertensive patients within the periodic examinations. Proposals are created for monitoring and measures to improve the quality of care for this category of patients.

Keywords: hypertension in adults, hypertension, adult population, follow-up monitoring, clinical guidelines.

Relationships and Activities: none.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Kalinina A. M. ORCID: 0000-0003-2458-3629, Bulgakova E. S. ORCID: 0000-0002-5126-1097, Orlov D. O.* ORCID: 0000-0002-0994-8880, Kurilov I. V. ORCID: 0000-0001-7552-1140.

*Corresponding author:
DOrlov@gnicpm.ru

Received: 04.02.2021 **Revision Received:** 17.02.2021 **Accepted:** 14.03.2021

For citation: Drapkina O. M., Shepel R. N., Drozdova L. Yu., Kalinina A. M., Bulgakova E. S., Orlov D. O., Kurilov I. V. Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4332. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4332

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30-45%, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [1]. В российской популяции среди лиц в возрасте 25-64 лет распространенность АГ составляет 44,2%, статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин (49,1% vs 39,9%; $p < 0,0005$) [2]. Важной задачей ведения пациентов с АГ в амбулаторной практике является раннее выявление и своевременное лечение заболеваний до появления осложнений, поскольку АГ служит ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний.

По данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования, за период 01.01.2020г по 01.09.2020г наибольшую долю в структуре нозологических форм заболеваний у пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении (ДН) у врача-терапевта участкового, занимали пациенты с АГ 1-3 степени (за исключением резистентной АГ (РАГ)) — 49,36% (11501717 пациентов) [3].

Ввиду высокой распространённости пациентов с АГ как в российской популяции, так и среди прикрепленного населения на терапевтическом участке, становится крайне важным контроль за соблюдением критериев качества оказания медицинской помощи этой группе пациентов. Одними из основных нормативно-правовых документов, регламентирующих правила оказания медицинской помощи паци-

ентам с АГ на этапе первичной медико-санитарной помощи, служат:

— Приказ Минздрава Российской Федерации (РФ) от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми” [4];

— Клинические рекомендации Минздрава РФ 2020г “Артериальная гипертензия у взрослых” [5].

Порядок проведения ДН за взрослыми указывает на строгую необходимость установления пожизненного ДН пациентов с АГ 1-3 степени врачом-терапевтом, за исключением РАГ, при которой пациенты наблюдаются врачом-кардиологом (коды МКБ-X I10, I11, I12, I13, I15), в т.ч.:

— определяет сроки постановки на ДН — не позднее 3-х рабочих дней после установления диагноза при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях или получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях;

— определяет ответственных за организацию ДН — руководитель медицинской организации (МО) либо уполномоченный им заместитель руководителя МО;

— определяет лиц, ответственных за осуществление ДН — врач-терапевт, врач-терапевт участковый, врач-терапевт участковый цехового врачебного участка, врач общей практики (семейный врач), врачи-специалисты (по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний), врач по медицинской профилактике (фельдшер) отделения (кабинета) медицинской профилактики

или центра здоровья, фельдшер (акушер) фельдшерско-акушерского пункта, фельдшер фельдшерского здравпункта в случае возложения на них руководителем МО отдельных функций;

- регламентирует минимальную периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) — не реже 2 раз в год;

- определяет контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения ДН: уровень артериального давления (АД) (согласно клиническим рекомендациям), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) (согласно клиническим рекомендациям).

Клинические рекомендации Минздрава РФ 2020г “Артериальная гипертензия у взрослых” определяют правила диагностики, лечения, реабилитации и профилактики АГ у взрослых. Кроме того, клинические рекомендации содержат информацию о критериях оценки качества медицинской помощи пациентам с АГ [5].

В рамках федерального проекта “Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий” федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава РФ (ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России), как “головная” МО РФ по профилю “терапия”, ответственен за проведение мониторинга и анализа внедрения клинических рекомендаций, разрабатываемых медицинскими профессиональными некоммерческими организациями в региональных МО. Мониторинг включает оценку критериев качества медицинской помощи по заболеваниям, а также выполнение порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи по профилю “терапия” [6]. С этой целью в рамках рабочих визитов сотрудников отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в субъекты РФ проводится, в частности, анализ амбулаторных карт на предмет соблюдения основных положений Порядка проведения ДН за взрослыми и клинических рекомендаций, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава России на момент даты совершения рабочего визита. Оценка проводится по разработанному экспертами ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России чек-листу, содержащему основные критерии качества медицинской помощи согласно указанным нормативно-правовым документам. Результаты анализа по итогам рабочего визита направляются руководителям посещенных МО, главным внештатным специалистам по терапии субъекта, руководителю органа исполнительной власти в сфере здравоохранения субъекта для принятия мер и управленческих

решений, направленных на устранение выявленных замечаний.

Цель исследования: оценить качество ДН взрослого населения с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, врачом-терапевтом участковым МО субъектов РФ на основании соблюдения основных положений Порядка проведения ДН за взрослыми.

Материал и методы

В рамках рабочих визитов в субъекты РФ при посещении поликлиник выполнялся анализ амбулаторных карт пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ. Выборка карт выполнялась во время выездного мероприятия экспертной группы в 2-3 поликлиниках каждого субъекта в произвольном порядке с разных терапевтических участков. Всего было проанализировано 3614 амбулаторных карт, из которых с диагнозом АГ 1-3 степени, за исключением РАГ — 764.

Анализ карт выполнялся по разработанному экспертами ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России чек-листу, который включает показатели (рис. 1):

- Пол;
- Возраст (полных лет);
- Своевременность установления ДН;
- Правильность формулировки клинического диагноза;
- Соблюдение минимальной периодичности приемов (осмотров, консультаций) в рамках ДН;
- Достижение контролируемых показателей состояния здоровья в рамках проведения ДН.

Критерии оценки качества ДН

Своевременность установления ДН. Взятие на ДН считалось своевременным при условии установления ДН в течение 3 рабочих дней после:

- установления диагноза при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях;
- получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях.

При постановке на учет выполнялась оценка *правильности формулировки клинического диагноза*. Формулировка диагноза считалась верной при указании следующей информации:

- стадия гипертонической болезни;
- степень повышения АД у пациентов с впервые диагностированной АГ. Если пациент принимает антигипертензивную терапию, то наличие контроля АД (контролируемая/неконтролируемая АГ);
- факторы риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек (при наличии) и категория сердечно-сосудистого риска (ССР);
- целевой уровень АД для данного пациента.

Кроме того, выполнялась оценка установления диагноза АГ согласно требованиям клинических ре-

комендаций. Требования считались выполненными при наличии в амбулаторной карте информации о зафиксированном повышении офисного (клинического) АД >140 и/или 90 мм рт.ст. на повторных визитах либо на основании суточного мониторирования АД (среднее за 24 ч ≥ 130 мм и/или ≥ 80 мм рт.ст.).

Соблюдение минимальной периодичности приемов (осмотров, консультаций) в рамках ДН считалось надлежащим при условии посещения пациентом врача-терапевта участкового не реже 2 раз в год.

Достижение контролируемых показателей состояния здоровья в рамках проведения ДН. В рамках ДН в качестве контролируемых показателей состояния здоровья служат АД (согласно клиническим рекомендациям), ХС-ЛНП (согласно клиническим рекомендациям).

Целевой уровень АД у пациентов с АГ считали достигнутым при следующих условиях:

— пациенты с АГ, получающие лечение, независимо от возраста и степени риска: $<140/90$ мм рт.ст., а при условии хорошей переносимости — $130/80$ мм рт.ст. или ниже;

— пациенты моложе 65 лет и без хронической болезни почек, получающие антигипертензивную терапию: $120-130$ мм рт.ст.;

— пациенты 65 лет и старше без старческой астении, получающие антигипертензивную терапию, вне зависимости от уровня ССР и наличия сердечно-сосудистых заболеваний: систолическое АД $130-139$ мм рт.ст.;

— пациенты с АГ вне зависимости от возраста, уровня риска и наличия сопутствующих заболеваний: диастолическое АД $70-79$ мм рт.ст.

Целевой уровень ХС-ЛНП у пациентов с АГ считали достигнутым при следующих условиях:

— пациенты с АГ и очень высоким или экстремальным ССР ХС-ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного;

— пациенты с АГ и высоким ССР: ХС-ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного;

— пациенты с умеренным ССР: ХС-ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л;

— пациенты с низким ССР: ХС-ЛНП $\leq 3,0$ ммоль/л.

В рамках оценки качества лечения с целью достижения контролируемых показателей состояния здоровья проанализированы:

— число случаев начала антигипертензивной лекарственной терапии одним из препаратов рекомендованных клиническими рекомендациями классов после 3-го мес. модификации образа жизни у пациентов с АГ 1-й степени, относящимся к категориям низкого/среднего риска;

— число случаев назначения комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии сразу после постановки диагноза лицам с АГ 2-3 степенью и проведение ее интенсификации для достижения целевого АД;

— частота назначения гиполипидемической терапии пациентам с АГ при наличии показаний.

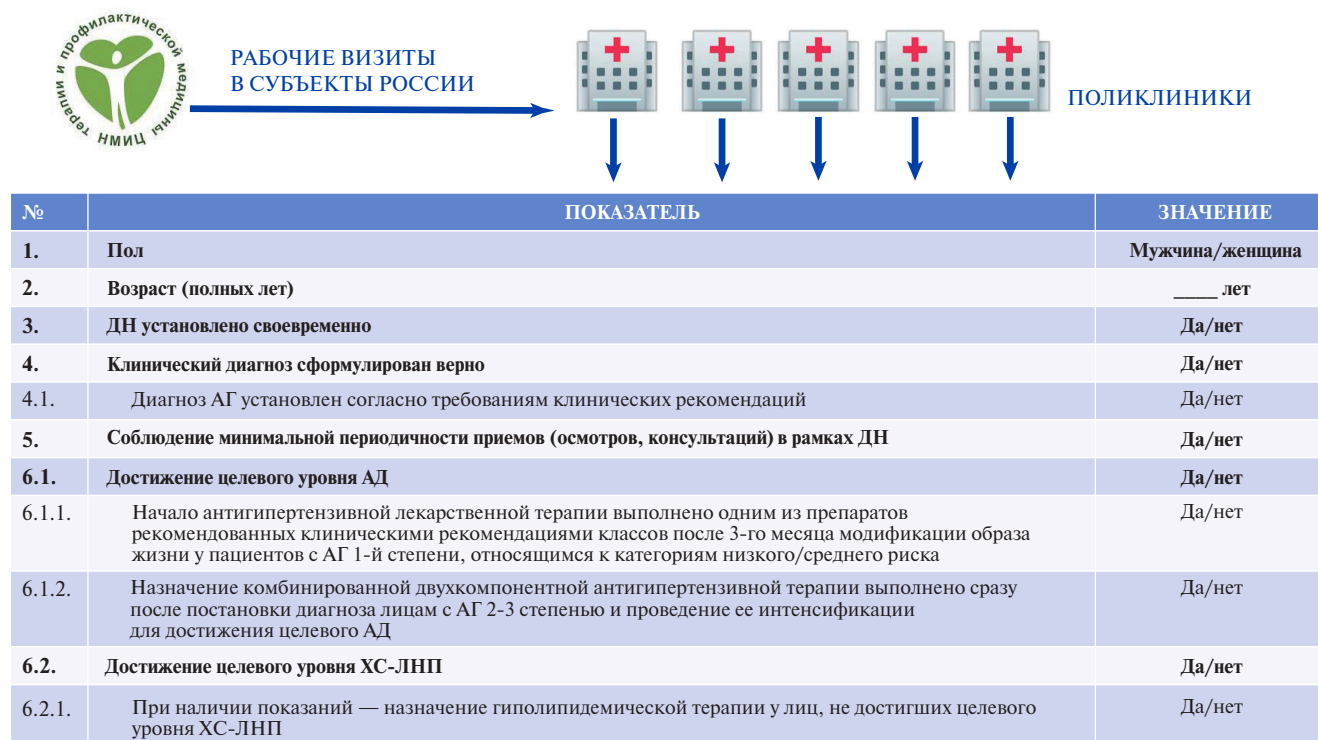


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДН — диспансерное наблюдение, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 20 (США) и Microsoft Office Excel 2016 (США). Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p \leq$ или близкое к 0,05. Уровень значимости является двусторонним.

Результаты и обсуждение

Исследование было выполнено в период с 01.02.2020г по 15.12.2020г. Проведен анализ 764 амбулаторных карт пациентов при посещении поликлиник 38 субъектов РФ: Амурская область, Воронежская область, Еврейская автономная область, Забайкальский край, Иркутская область, Калининградская область, Камчатский край, Кемеровская область, Красноярский край, Курская область, Ленинградская область, Магаданская область, Ненецкий автономный округ, Новосибирская область, Омская область, Оренбургская область, Орловская область, Пермский край, Приморский край, Псковская область, Республика Алтай, Республика Бурятия, Республика Карелия, Республика Крым, Республика Марий Эл, Республика Саха (Якутия), Республика Тыва, Республика Хакасия, Саратовская область, Ставропольский край, Тульская область, Ульяновская область, Хабаровский край, Ханты-Мансийский автономный округ, Челябинская область, Чеченская Республика, Чукотский автономный округ, Ярославская область.

Средний возраст участников — $63,9 \pm 11,2$ (женщины — $64,7 \pm 11,3$ лет, мужчины — $62,7 \pm 10,9$ лет). Анализируя **пол участников**, установлено, что 450 (58,9%) от общего числа были женщины, 314 (41,1%) — мужчины.

Своевременность установления ДН. Своевременно установлено ДН у 450 (58,9%) пациентов, из которых мужчин — 189 (42%), женщин — 261 (58%). Среди лиц, которые несвоевременно установлены на ДН, преобладали женщины — 189 человек (60,2%) (рис. 2).

Согласно Приказу Минздрава РФ от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения ДН за взрослыми” пациенты с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, должны быть поставлены на ДН не позже 3 рабочих дней после установления диагноза при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях или получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях [4]. Косвенно это подтверждалось тем, что длительность ДН была меньше продолжительности заболевания.

Предложения по повышению сроков и качества своевременной постановки на ДН на основе анализа причин нарушений (экспертный анализ)

По итогам рабочих визитов экспертов ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в МО субъектов

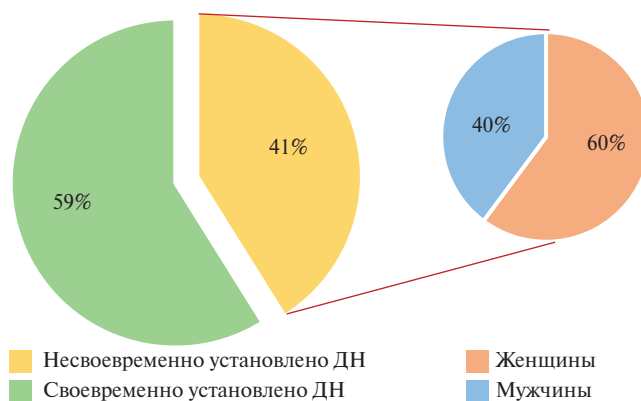


Рис. 2. Своевременность установления ДН за пациентами с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ.

РФ в 2018–2020гг, основными причинами нарушения сроков своевременной постановки на ДН лиц с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, служат:

1) *недостаточная осведомленность* лиц, ответственных за организацию и проведение ДН в МО об основных положениях Порядка проведения ДН за взрослыми, в частности — недостаточное владение информацией о перечне заболеваний или состояний (группах заболеваний или состояний), при наличии которых устанавливается ДН;

2) *низкая преемственность терапевтической и профилактической служб.* Принимая во внимание Приказ Минздрава РФ от 13 марта 2019г № 124н “Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения” и Порядок проведения ДН за взрослыми по результатам профилактического медицинского осмотра или диспансеризации лица с IIIa и IIIb группами здоровья подлежат постановке на ДН врачом-терапевтом, врачами-специалистами с проведением профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий не позднее 3 рабочих дней с момента определения группы здоровья [7].

3) *низкая преемственность амбулаторного и стационарного этапов оказания медицинской помощи.* Порядок проведения ДН за взрослыми регламентирует установление ДН в срок не более 3 рабочих дней получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного с установленным диагнозом по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях.

4) *недостаточные функциональные возможности медицинских информационных систем (МИС) МО амбулаторного и стационарного этапов оказания помощи МО.*

Согласно “Методическим рекомендациям по обеспечению функциональных возможностей медицинских информационных систем медицинских организаций” Минздрава РФ от 2016г [8], МИС МО субъектов РФ создаются поэтапно и в процес-

се развития обеспечивают различные уровни функциональных возможностей: минимальный, базовый и расширенный.

Одними из основных характеристик базовой функциональности МИС МО служат обеспечение ведения электронной медицинской карты пациента (или ее части: анкетные данные, анамнез, осмотры, диагнозы, назначения, лечение, сведения о новорожденном, данные вакцинаций, результаты лабораторных, радиологических и инструментальных исследований, протоколы оперативных вмешательств, эпикризы) и обмен данными внутри МО (к примеру, врачами-терапевтами участковыми и кабинетом/отделением медицинской профилактики).

В состав МИС МО должны входить подсистемы, которые обеспечивают базовые и расширенные функциональные возможности, набор которых зависит от типа МО.

К числу основных подсистем МИС МО для обеспечения базового функционала относят подсистемы “Регистратура амбулаторно-поликлинической организации” (к числу обязательных функциональных возможностей которой должна быть предусмотрена возможность учета прикрепления, открепления, перерегистрации обслуживаемых граждан и анализ движения прикрепленного контингента), “Ведение электронных амбулаторных карт пациентов” (рекомендуемой функцией у которой служит интеграция с внешними системами с обеспечением получения документов или записей электронных медицинских карт пациента по запросу из интегрированной электронной медицинской карты, формирования направлений на получение медицинской помощи в иных учреждениях здравоохранения, включая направления на госпитализацию, санаторно-курортное лечение, и регистрация их результатов, передачу документов или записей электронных амбулаторных карт пациента, включая сведения о направлениях и рецептах, экстренные извещения о заболеваниях в интегрированную электронную медицинскую карту), “Ведение электронных стационарных карт пациентов” (обязательной функцией которой служит интеграция с внешними системами с возможностью передачи медицинских структурированных документов пациента в интегрированную электронную медицинскую карту).

К числу расширенных функциональных возможностей МИС МО относят наличие подсистемы “Диспансерное наблюдение”, среди обязательных функциональных возможностей которой должны присутствовать: учет случаев ДН и профилактических осмотров, регистрация фактов постановки пациента на ДН и снятия с ДН, внесение информации о явках пациента, формирование этапных эпикризов, планов наблюдения, формирование списков для углубленного медицинского обследования. К числу

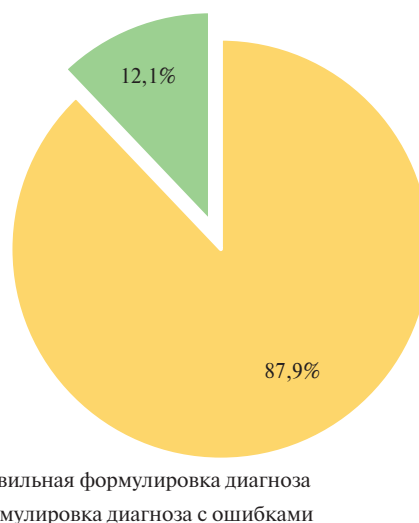


Рис. 3. Правильность формулировки клинического диагноза согласно требованиям клинических рекомендаций (с указанием стадии заболевания, степени повышения АД (при отсутствии терапии), категории риска, наличия поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний).

рекомендуемых функциональных возможностей подсистемы относят планирование и контроль состояния ДН (автоматическое планирование мероприятий по диспансеризации и профилактическим осмотрам на основании действующих нормативно-правовых актов Минздрава России), контроль полноты проведения мероприятий и правильности заполнения медицинской документации, автоматическое информирование руководителя МО о фактах неисполнения плана ДН, автоматическое напоминание врачу о пропущенных явках пациента по ДН, формирование утвержденной статистической отчетности и интеграция с внешними системами (получение из внешних информационных систем по дополнительной диспансеризации работающего населения списков граждан для дополнительной диспансеризации и передача данных о результатах диспансеризации).

Формулировка клинического диагноза с указанием стадии заболевания, степени повышения АД (при отсутствии терапии), категории риска, наличия поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний

В 87,9% (672 пациента) случаев формулировка клинического диагноза соответствовала установленным критериям клинических рекомендаций, в 12,1% (92 пациента) случаев отмечались ошибки при формулировании клинического диагноза (рис. 3).

При анализе амбулаторных карт пациентов с АГ установлено недостаточное освоение участковыми врачами информации, представленной в клинических рекомендациях “Артериальная гипертензия у взрослых”. В частности, при формировании клинического диагноза наиболее часто не указывалась информация о факторах риска, поражениях органов-

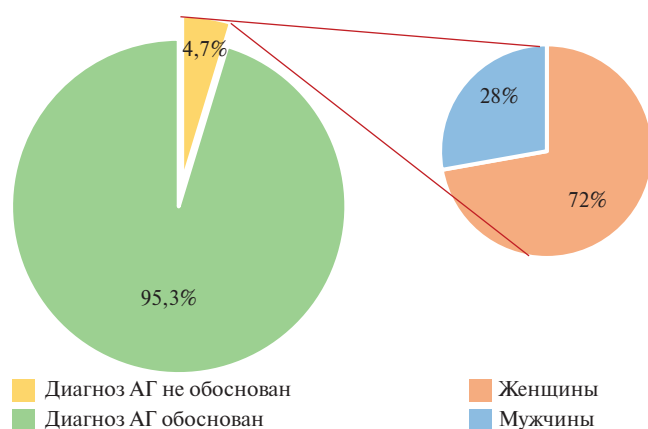


Рис. 4. Установление диагноза АГ согласно клиническим рекомендациям.

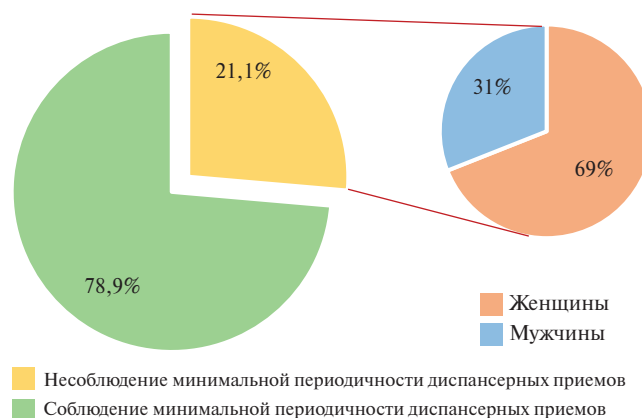


Рис. 5. Соблюдение минимальной периодичности диспансерных приемов (осмотров, консультаций) среди пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ.

мишеней, сердечно-сосудистых заболеваниях, хронической болезни почек (при наличии), категория ССР и целевой уровень АД для данного пациента.

Установление диагноза АГ согласно клиническим рекомендациям

В 36 случаях (4,7%) в медицинской документации не было свидетельств, подтверждающих установление диагноза АГ согласно действующим клиническим рекомендациям “Артериальная гипертензия у взрослых”. В частности, в медицинской документации при установлении диагноза отсутствовала информация о зафиксированном повышении офисного (клинического) АД >140 и/или 90 мм рт.ст. на повторных визитах, либо результаты суточного АД (среднее за 24 ч ≥ 130 мм и/или ≥ 80 мм рт.ст.). Среди всех пациентов с необоснованным диагнозом АГ женщины составили 72,2% (26 случаев), мужчины 28% (10 случаев) (рис. 4).

Соблюдение минимальной периодичности диспансерных приемов (осмотров, консультаций)

В 21,1% (161 пациент) случаев среди лиц, находящихся на ДН по поводу АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, не соблюдалась минимальная рекомендуемая периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) у врача-терапевта участкового, при этом в 69% (111 пациентов) случаев из них — женщины и 31% мужчин (50 пациентов) (рис. 5).

Минимальная периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, в рамках ДН должна составлять не менее 2 раз в год [4].

Предложения по повышению соблюдения периодичности диспансерных приемов на основе анализа причин нарушений (экспертный анализ)

По итогам рабочих визитов экспертов ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в МО субъектов РФ в 2018-2020гг, основными причинами несоблюдения периодичности диспансерных приемов

(осмотров, консультаций) пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, служат:

1) *недостаточная осведомленность* лиц, ответственных за организацию и проведение ДН в МО, об основных положениях Порядка проведения ДН за взрослыми, в частности — недостаточное владение информацией о периодичности диспансерных приемов (осмотров, консультаций) в рамках ДН;

2) *низкое качество ведения отчетных документов в рамках организации и проведения ДН*. Согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 19.04.2007 № 282 “Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности врача-терапевта участкового” одними из основных учетных медицинских документов при оценке эффективности работы врача-терапевта участкового являются:

- медицинская карта амбулаторного больного (учетная форма N 025/у);
- контрольная карта ДН (учетная форма N 030/у);
- паспорт врачебного участка (учетная форма N 030/у-тер) [9].

Приказ Минздрава РФ от 15 декабря 2014г № 834н “Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в МО, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению” предусматривает порядки заполнения учетных форм [10]. Наиболее частые нарушения при ведении учетных форм, служащие причиной нарушения периодичности диспансерных приемов (осмотров, консультаций) пациентов в рамках ДН, которые регистрируются в рамках анализа медицинской документации во время рабочих визитов экспертов ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в МО субъектов РФ:

а) *Медицинская карта амбулаторного больного (учетная форма N 025/у):*

- в таблице п. 12 “заболевания, по поводу которых осуществляется диспансерное наблюдение” карты вно-

сятся сведения не о всех заболеваниях или состояниях (группе заболеваний или состояний) пациента, при наличии которых устанавливается ДН врачом-терапевтом участковым согласно Порядку проведения ДН за взрослыми или заполняются не все графы таблицы (частично отсутствует информация о дате начала/прекращения ДН, диагноз, код по МКБ-10, ФИО врача);

— в таблице п. 12 “заболевания, по поводу которых осуществляется диспансерное наблюдение”, в случаях, когда ДН по поводу одного заболевания ведут несколько врачей, оно указывается несколько раз, несмотря на то, что необходимо указывать один раз (такую запись вносит врач, хронологически первым установивший ДН);

— в таблице п. 12 “заболевания, по поводу которых осуществляется диспансерное наблюдение”, в случаях, когда пациент находится на ДН у одного врача по поводу нескольких этиологически не связанных заболеваний, вносится информация по одному из имеющихся, несмотря на то, что необходимо вносить записи по поводу каждого из них;

— п. 29 “диспансерное наблюдение” системно не заполняется в установленном виде либо заполняется частично, с неполным отражением жалоб и динамики состояния пациента, проводимых лечебно-профилактических мероприятиях, рекомендациях и даты следующего диспансерного приема (осмотра, консультации);

— п. 30 “сведения о госпитализациях” для лиц, состоящих на ДН, системно не заполняются, заполняются не в полном объеме либо с нарушением хронологического порядка;

— частые случаи небрежного ведения записей и использование сокращений; при внесении ошибок в записях карты исправления делаются без удостоверяющей подписи врача либо при внесении исправлений отсутствует возможность прочесть ошибочную запись (использование корректора либо избыточное зачеркивание неверной записи).

б) Контрольная карта диспансерного наблюдения (учетная форма N 030/у):

— контрольные карты ДН заполняются не на каждое из заболеваний, подлежащих ДН у врача-терапевта участкового. Необходимо заполнять контрольные карты ДН на каждое заболевание, по поводу которого проводится ДН. На больных, находящихся под ДН по поводу двух и более заболеваний, этиологически не связанных между собой, заполняются отдельные контрольные карты. В случае, если больной по поводу одного и того же заболевания находится под ДН двух специалистов, должны заполняться две контрольные карты ДН с отметкой на одной из них “дубликат”;

— нарушение принципов формирования картотеки контрольных карт ДН на бумажном носителе

врачом-терапевтом участковым и/или медицинским работником со средним профессиональным образованием. Контрольные карты ДН на бумажном носителе должны храниться в картотеке у каждого врача, имеющего больных, взятых на ДН. Карты рекомендуется хранить по месяцам назначенной явки к врачу (в зависимости от срока назначенного врачом очередного диспансерного приема (осмотра, консультации)), что позволяет вести контроль за систематичностью посещений, принимать меры к привлечению больных, пропустивших срок явки;

— нарушение учета контрольных карт ДН пациентов, выбывших из-под ДН. В конце отчетного года из числа карт, накопленных в картотеке врача-терапевта участкового, должны быть исключены карты больных, выбывших из-под ДН (выбывших из района обслуживания МО, переданных под ДН в другие МО, умерших, снятых с ДН в связи с излечением или длительной ремиссией). Карты лиц, снятых с ДН в течение отчетного года, передаются в архив МО;

— неполное заполнение всех пунктов контрольной карты ДН. Наиболее часто игнорируется заполнение п. 17 “сведения об изменении диагноза”, п. 18 “сопутствующие заболевания” и п. 19 “лечебно-профилактические мероприятия” контрольной карты ДН;

— п. 16 “контроль посещений” — системно не заполняется в установленном виде либо заполняется частично, с нарушением хронологии записей. В п. 16 “контроль посещений” контрольной карты ДН должны быть указаны в строгой хронологической последовательности даты назначенных и фактических посещений в соответствии с индивидуальным планом ДН пациента;

— частые случаи небрежного ведения записей и использование сокращений; при внесении ошибок в записях контрольной карты ДН исправления делаются без удостоверяющей подписи врача либо при внесении исправлений отсутствует возможность прочесть ошибочную запись (использование корректора либо избыточное зачеркивание неверной записи).

с) Талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма N 025-1/у):

— неполное заполнение данных в талоне путем вписывания не всех необходимых данных и неполного подчеркивания ответов из предложенных вариантов, что ведет к искажению статистических данных;

— в п. 36 “Диспансерное наблюдение” не указываются или указываются не верно данные о ДН: проводится, установлено, прекращено (в т.ч. с выздоровлением или со смертью);

— частые случаи небрежного ведения записей при заполнении талона на бумажном носителе; при внесении ошибок в записях контрольной карты ДН исправления делаются без удостоверяющей подписи врача, либо при внесении исправлений отсутствует возможность прочесть ошибочную запись (исполь-

зование корректора либо избыточное зачеркивание неверной записи).

d) *Паспорт врачебного участка (учетная форма N 030/у-тер):*

— нарушение частоты заполнения паспорта врачебного участка. Регламентированная частота заполнения паспорта врачебного участка — 2 раза в год (в начале отчетного года и в конце, по факту исполнения);

— неполное заполнение всех граф и строк паспорта врачебного участка, в частности — форма Т.1100, графы 3-4 “Состоит под диспансерным наблюдением (человек)”, на основании которых происходит последующее планирование деятельности МО, а также принимаются оперативные и управленческие меры.

1) *Нарушение взаимодействия МО и ТФОМС.* В соответствии с разделом XV Приказа Минздрава РФ от 28 февраля 2019г № 108н “Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования” страховая МО осуществляет информационное сопровождение застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи и обеспечивает информирование застрахованных лиц и их законных представителей, в т.ч. по обращениям, путем организации работы с застрахованными лицами уполномоченных лиц страховой МО о прохождении ДН застрахованными лицами, включенными в группы ДН при наличии оснований согласно порядкам и срокам проведения ДН, установленными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в сфере охраны здоровья [11].

МО обязана безвозмездно предоставить страховой МО доступное для пациентов место для размещения информационных материалов о правах застрахованных лиц в сфере обязательного медицинского страхования и средств информирования, в т.ч. информационных стендов, информационных интерактивных панелей, средств телекоммуникационной связи, а также для деятельности представителей страховой МО, что не всегда фиксируется (ввиду нарушений) в посещаемых экспертами ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России МО субъектов РФ.

Страховым представителем страховой МО должна осуществляться работа с обращениями граждан, обеспечение организации информирования и сопровождения застрахованных лиц при оказании им медицинской помощи, в т.ч. профилактических мероприятий, формирование списков лиц, находящихся под ДН, организация индивидуального информирования застрахованных лиц о необходимости прохождения профилактических мероприятий и диспансерной явки.

Страховая МО должна вести учет застрахованных лиц, подлежащих ДН в текущем календарном году. В свою очередь, страховой представитель ежемесячно осуществляет информирование застрахованных лиц, подлежащих профилактическому медицинскому

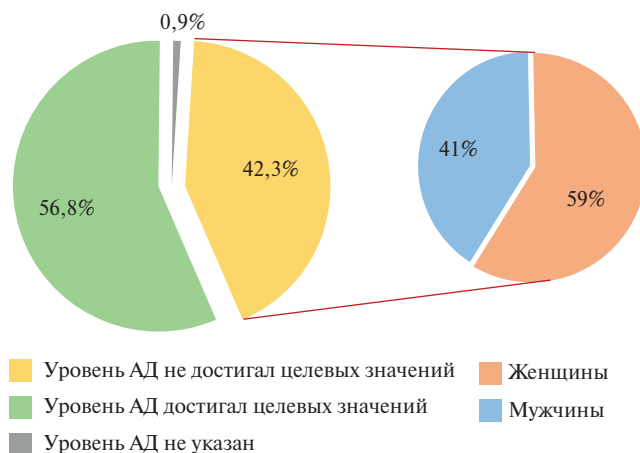


Рис. 6. Достижение пациентами с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, целевых значений уровня АД в рамках последнего визита ДН.

му осмотру, в т.ч. в рамках ДН в текущем году, в т.ч. лиц, не прошедших данные мероприятия, или законных представителей застрахованных лиц о возможности прохождения диспансерного приема (осмотра, консультации) в рамках ДН. Каждое застрахованное лицо, включенное в список для прохождения профилактических мероприятий, информируется один раз и один раз повторно при неявке.

2) *Низкие функциональные возможности МИС МО амбулаторного этапа оказания медицинской помощи.* Согласно “Методическим рекомендациям по обеспечению функциональных возможностей медицинских информационных систем медицинских организаций” Минздрава РФ от 2016г [8], кроме вышеперечисленных, следует обратить внимание на базовую функциональную подсистему “Статистика”, функциональные возможности которой (в частности — подготовка утвержденной государственной статистической отчетности), по итогам анализа МИС экспертами ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, не всегда способна реализовать все ожидаемые от нее задачи.

Достижение контролируемых показателей здоровья в рамках проведения ДН

При анализе медицинской документации на последнем визите пациентов к врачу-терапевту участковому с целью ДН по поводу АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, уровень АД не был указан в 7 (0,9%) случаях.

У 434 пациентов (56,8%) в рамках последнего визита с целью ДН уровень АД достигал целевых значений, рекомендованных клиническими рекомендациями; чаще это были женщины — 255 случаев (59%). Следует отметить, что в 86,9% (377 пациентов) случаев, при которых удалось достичь целевых значений АД, продолжительность ДН составляла >1 года.

У 323 пациентов (42,3%) в рамках последнего визита с целью ДН уровень АД не достигал целевых

значений, рекомендованных клиническими рекомендациями; среди них 192 случая (59,4%) — женщины и 131 случай (41,6%) — мужчины. Следует отметить, что в 84,2% (272 пациента) случаев, при которых не удалось достичь целевых значений АД, продолжительность ДН составляла >1 года (рис. 6).

При анализе амбулаторных карт отсутствовали сведения о контроле ХС-ЛНП в 91,4% случаях (698 пациентов), что значительно снижает качество проведения ДН пациентов с АГ 1-3 степени согласно Приказу Минздрава РФ от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”. Среди пациентов с известным уровнем ХС-ЛНП целевые показатели достигнуты лишь в 15,2% случаев (10 пациентов). Уровень целевого значения ХС-ЛНП определялся у пациентов с АГ и очень высоким или экстремальным ССР $\leq 1,4$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного, у пациентов с АГ и высоким ССР $\leq 1,8$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного, у пациентов с умеренным ССР $\leq 2,6$ ммоль/л и у пациентов с низким ССР $\leq 3,0$ ммоль/л. Учитывая недостаточные сведения о контроле ХС-ЛНП, проведен анализ уровня общего холестерина (ОХС).

При анализе медицинской документации на последнем визите пациентов с целью ДН по поводу АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, уровень ОХС не был указан в 61 (8,0%) случае. У 488 пациентов (63,9%) в рамках последнего визита с целью ДН уровень ОХС был менее 5,0 ммоль/л; среди них у женщин в 280 случаях (57,4%), у мужчин в 208 случаях (42,6%). У остальных 215 пациентов (28,1%) ОХС был $>5,0$ ммоль/л; чаще это были женщины — 135 случаев (63%).

Предложения по повышению достижения целевых показателей здоровья у пациентов с АГ в рамках ДН на основе анализа причин нарушений (экспертный анализ)

На достижение контролируемых показателей здоровья в рамках проведения ДН у пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ (АД, ХС-ЛНП), влияет большое количество факторов, которые можно объединить в три группы [12]:

1) проблемы со стороны лечащего врача:

- недостаточный уровень знаний клинических рекомендаций Минздрава РФ 2020г “Артериальная гипертензия у взрослых”;

- нарушение методики измерения АД, в частности — использование несоответствующего размера манжеты, однократное измерение уровня АД либо нарушение интервала в 1-2 мин при повторных измерениях АД;

- измерение АД на высоте эффекта антигипертензивной терапии;

- назначение нерациональных комбинаций антигипертензивных и гиполипидемических препаратов в неверном режиме и отсутствие интенсифика-

ции антигипертензивной и гиполипидемической терапии;

- низкая частота назначения диуретиков при наличии показаний;

- низкая частота определения уровня ХС-ЛНП среди пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ (отсутствие информации в 698 (91,4%) случаях), врачом-терапевтом участковым;

- использование низких доз антигипертензивных препаратов;

- несвоевременная коррекция назначенной ранее антигипертензивной и гиполипидемической терапии при низкой эффективности или отсутствии клинического эффекта;

- опасения избыточного снижения уровня АД;

- необоснованные опасения назначать “дорогостоящую” антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, не владея информацией о финансовых возможностях пациента;

- психологическая неготовность активно лечить заболевание (АГ), которое протекает клинически малосимптомно;

- отсутствие уверенности в том, что незначительное повышение АД, особенно, систолического АД, а также ХС-ЛНП, увеличивает риск осложнений АГ, особенно среди лиц пожилого возраста или среди пациентов с сахарным диабетом, что сопровождается отсутствием мер по изменению текущей схемы лечения;

- игнорирование/недооценка мер, направленных на изменение образа жизни пациента. К сожалению, анализируя назначаемые схемы лечения пациентов, состоящих на ДН у врача-терапевта участкового по поводу АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, наблюдается игнорирование/недооценка мер, направленных на изменение образа жизни пациента. Это в ряде случаев влияет на частоту достижения целевого АД у данной категории больных. Мероприятия по изменению образа жизни, согласно клиническим рекомендациям, должны быть предусмотрены и соблюдены в схемах лечения всех пациентов с АГ. Немедикаментозные методы лечения АГ способствуют снижению АД, уменьшают потребность в антигипертензивных препаратах и повышают их эффективность, позволяют осуществлять коррекцию факторов риска, проводить первичную профилактику АГ у пациентов с высоким нормальным АД и имеющих факторы риска. По данным нашего исследования 70,3% (537) пациентов имели 2, 3 степень АГ и 1 степень АГ с высоким/очень высоким риском и были исключены из анализа. Из оставшихся пациентов с АГ 1-й степени, относящихся к категориям низкого/среднего риска, в 79,7% (181 пациентов) случаев начата антигипертензивная лекарственная терапия одним из препаратов рекомендованных классов после 3-го мес. модификации образа жизни, в то время как в 20,3% (46 пациентов) случаев резер-

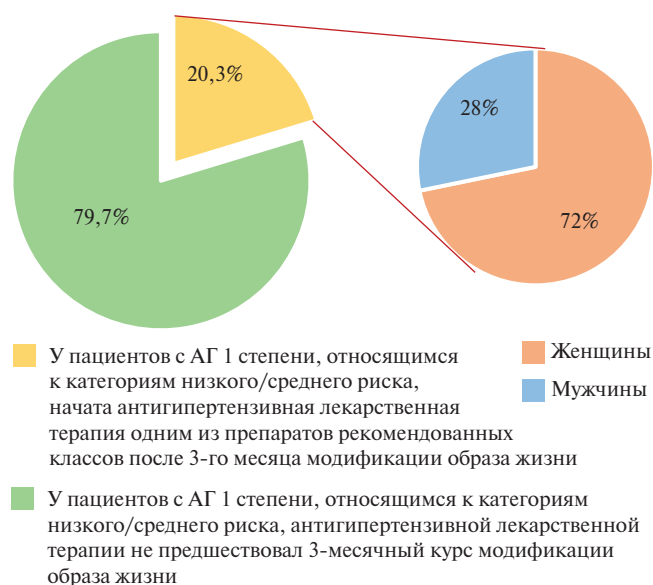


Рис. 7. Особенности ведения на амбулаторном этапе пациентов с АГ 1 степени, относящимся к категориям низкого/среднего риска согласно клиническим рекомендациям.

вы немедикаментозной терапии АГ в установленные сроки не были использованы (рис. 7);

— опасения назначать 2 и более антигипертензивных лекарственных препарата. Согласно клиническим рекомендациям, всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. По полученным нами данным, 32,6% (249) пациентов имели 1 степень АГ и были исключены из анализа. Из оставшихся пациентов лицам с АГ 2-3 степени назначена двухкомпонентная (в т.ч. — комбинированная) антигипертензивная терапия сразу после постановки диагноза, и проведена ее интенсификация для достижения целевого АД в 32,6% (168 пациентов) случаев, в то время как в 67,4% (347 пациентам) случаев указанные действия, согласно клиническим рекомендациям, выполнены не были (рис. 8);

— отсутствие/низкая мотивация к достижению целевых значений АД, врачебная “инертность”. Обращает на себя внимание то, что у пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ, на последнем визите в рамках ДН у 11 (1,4%) пациентов установлен уровень систолического АД >180 мм рт.ст и/или диастолического АД >120 мм рт.ст. Среди них было 7 (63,6%) женщин и 4 (36,4%) мужчин. При этом все пациенты находились на ДН у врача-терапевта участкового >1 года.

2) со стороны организации медицинской помощи:

— низкая доступность квалифицированной медицинской помощи служит причиной недостаточно-

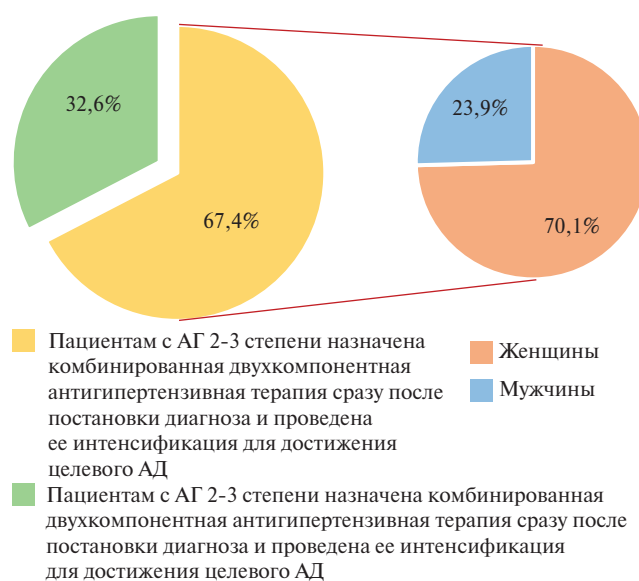


Рис. 8. Особенности ведения на амбулаторном этапе пациентов с АГ 2-3 степени согласно клиническим рекомендациям.

го количества визитов пациентов с АГ в рамках ДН в поликлинику в течение года;

— высокий груз административной отчетности врача-терапевта участкового, что зачастую не позволяет провести полноценную консультацию пациента во время визита, а также снижает общее число больных, принятых врачом за время приема;

— отсутствие/нарушение работы лабораторных или функциональных методов обследования и соответствующего медицинского оборудования;

3) проблемы со стороны пациента:

— низкая приверженность к лечению;

— отсутствие/низкий уровень владения методикой измерения АД;

— низкий уровень организации самоконтроля АД, нерегулярное ведение дневника АД;

— низкая осведомленность об ожидаемом эффекте, изменениях самочувствия и качестве жизни в ходе терапии, возможных побочных эффектах и способах их устранения при приеме антигипертензивных и гиполипидемических препаратов;

— низкая осведомленность о наличии у пациента и членов его семьи сердечно-сосудистых факторов риска и способах снижения их влияния, в частности — курение, избыточная масса тела, психоэмоциональный стресс, малоподвижный образ жизни, повышенный уровень холестерина;

— отсутствие знаний о необходимости коррекции изменяемых факторов риска при наличии у пациента и членов его семьи некорректируемых факторов риска, к которым относятся: наличие в семейном анамнезе ранних мозговых инсультов, инфарктов миокарда, сахарного диабета; мужской пол; пожилой возраст; физиологическая или хирургическая менопауза у женщин;

— самостоятельное прекращение назначенной антигипертензивной и гиполипидемической терапии при достижении целевых уровней АД и ХС-ЛНП или отсутствии клинических проявлений АГ;

— игнорирование очередной явки к врачу-терапевту участкового при достижении целевых уровней АД и ХС-ЛНП или отсутствии клинических проявлений АГ.

Заключение

Подводя итог полученным данным следует отметить, что организация и проведение качественного ДН — одна из важных частей работы врача-терапевта участкового, которая направлена на предотвращение прогрессирования патологического процесса и числа обострений хронических неинфекционных заболеваний, что, в свою очередь, ведет к улучшению показателей эффективности ДН, в т.ч. — снижению числа госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострения хронических заболеваний, госпитализации в фазе обострений и смертности лиц, состоящих на ДН. Квалифицированное лечение, своевременное и комплексное обследование способствуют высокой эффективности ДН. Крайне важно при этом использовать в работе единые подходы к организации лечебно-диагностического процесса. Лечение пациентов, в т.ч. находящихся на ДН, необходимо осуществлять в соответствии с клиническими рекомендациями, что позволит внедрить во врачебную практику наиболее эффективные и безопасные медицинские технологии и лекарственные препараты, избежать необоснованных медицинских вмешательств и повысить качество оказания медицинской помощи. При этом становится крайне актуальным внедрение моделей управления качеством медицинской деятельности в конкретной МО.

Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется с целью обеспечения прав граждан на получение медицинской помощи необходимого объема и надлежащего качества на основе клинических рекомендаций, а также соблюдения обязательных требований к обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности и является обязательным условием в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 31 июля 2020г № 785н “Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности” [5, 13]. Важно регулярно планировать и реализовывать плановые и целевые (внеплановые) проверки в рамках внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. В контексте ДН важно проводить внутренний контроль качества ДН и организации оказания медицинской помощи на основа-

нии данных доказательной медицины и соответствия клиническим рекомендациям путем оценки по разработанному чек-листу, содержащему нижеперечисленные критерии [14]:

I. Контрольный лист по разделу “Организация оказания медицинской помощи на основании данных доказательной медицины. Соответствие клиническим рекомендациям”

— наличие протоколов рекомендаций (протоколов лечения) во всех подразделениях МО в соответствии с профилем отделения;

— доступ сотрудников в рабочие часы МО ко всем клиническим рекомендациям в соответствии с профилем оказываемой медицинской помощи;

— наличие обновления информации о клинических рекомендациях (протоколов лечения) в соответствии с профилем оказываемой медицинской помощи;

— соответствие лечебно-диагностического процесса клиническим рекомендациям;

— соответствие алгоритмов МО клиническим рекомендациям.

II. Контрольный лист по разделу “Диспансерное наблюдение за пациентами”

— наличие внутреннего приказа по организации ДН;

— наличие положения о рабочей группе по разработке и регулярному обновлению алгоритмов по организации ДН;

— наличие перечня нозологий для постановки на ДН врачами-терапевтами участковыми;

— наличие плана-графика и поименного списка пациентов, нуждающихся в ДН;

— наличие алгоритма ДН врачом-терапевтом участковым по каждому из подлежащих ДН заболеваний/состояний;

— информирование пациентов по вопросам ДН.

Динамическое наблюдение пациентов с АГ, в т.ч. ДН пациентов с АГ 1-3 степени, за исключением РАГ — крайне важная составляющая медицинской помощи пациентам с АГ, основными задачами которого служат достижение и поддержание целевых уровней АД и ХС-ЛНП, контроль выполнения врачебных рекомендаций по коррекции факторов риска, оценка состояния органов-мишеней и мониторинг соблюдения режима назначенной терапии, в т.ч. антигипертензивной и гиполипидемической. Проведенный нами анализ указал на недостаточное качество оказания медицинской помощи пациентам с АГ в рамках ДН. Полученные данные и сформулированные предложения могут быть полезны для организации контроля качества первичной-медико-санитарной помощи в МО.

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

Литература/References

- Muromtseva GA, Kontseva AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Drozdzova LYu, Ivanova ES, Egorov VA, et al. Quality assessment of the secondary prevention of chronic noncommunicable diseases during the public dispensary observation in regions of the Russian Federation. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(6):21-5. (In Russ.) Дроздова Л.Ю., Иванова Е.С., Егоров В.А. и др. Оценка качества вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в рамках диспансерного наблюдения населения субъектов Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2020;23(6):21-5. doi:10.17116/profmed20202306221.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 29.03.2019 N 173n "On approval of the procedure for conducting dispensary monitoring of adults" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 25.04.2019 N 54513). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 29.03.2019 N 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2019 N 54513). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/>.
- Kobalava ZD, 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.
- Passport of the national project "Healthcare" (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, protocol №1624.12.2018). Accessed January 08, 2021. (In Russ.). Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол №16 от 24.12.2018). Ссылка активна на 08.01.2021. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/>.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 13.03.2019 N 124n (ed. of 02.12.2020) "On approval of the procedure for conducting preventive medical examinations and medical examinations of certain groups of the adult population" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 24.04.2019 N 54495). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 124н (ред. от 02.12.2020) "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" (Зарегистрировано в Минюсте России 24.04.2019 N 54495). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858/>.
- "Methodological recommendations for ensuring the functionality of medical information systems of medical organizations (MIS MO)" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 01.02.2016). (In Russ.) "Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей медицинских информационных систем медицинских организаций (МИС МО)" (утв. Минздравом России 01.02.2016). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71238346/>.
- Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 19.04.2007 N 282 "On approval of criteria for evaluating the effectiveness of a district general practitioner". (In Russ.) Приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.04.2007 N 282 "Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности врача-терапевта участкового". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_68824/.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 15.12.2014 N 834n (ed. of 02.11.2020) "On approval of unified forms of medical documentation used in medical organizations providing medical care on an outpatient basis, and the procedures for filling them out" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 20.02.2015 N 36160). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 15.12.2014 N 834н (ред. от 02.11.2020) "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.02.2015 N 36160). <http://base.garant.ru/70877304/>.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 28.02.2019 N 108n (ed. of 25.09.2020) "On approval of the Rules of compulsory medical insurance" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 17.05.2019 N 54643). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 108н (ред. от 25.09.2020) "Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2019 N 54643). <http://ivo.garant.ru/#%2Fdocument%2F72243038%2Fparagraph%2F1282%3A0>.
- Posnenkova OM, Kiselev AR, Gridnev VI, et al. Aiming at clinical result — The basic of modern technology of quality measures development for hypertensive patients. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(3):212-7. (In Russ.) Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др. Ориентация на клинический результат — новый подход в разработке индикаторов качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014;20(3):212-7. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-212-217.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 31.07.2020 N 785n "On Approval of Requirements for the organization and conduct of internal quality control and safety of medical activities" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 02.10.2020 N 60192). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 785н "Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности" (Зарегистрировано в Минюсте России 02.10.2020 N 60192). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610282/>.
- Murashko MA, Ivanov IV, Knyazyuk NF. The basics of medical care quality and safety provision: Monograph. M., 2020. p. 408. (In Russ.) Мурашко М.А., Иванов И.В., Князюк Н.Ф. Основы обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности: Монография. М., 2020. с. 408. ISBN: 978-5-600-02711-4. doi:10.35400/978-5-600-02711-4.

Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Донирова О. С.¹, Протасов К. В.², Дониров Б. А.¹, Батунова Е. В.²

Цель. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) исследовать взаимосвязи растворимого ST2 (sST2) с острой сердечной недостаточностью (ОЧН) и сравнить прогностическую ценность sST2 и мозгового натрийуретического пептида в отношении данного осложнения ИМнST.

Материал и методы. У 136 больных ИМнST определяли концентрацию sST2 в сыворотке крови в первые 24 ч госпитализации. В терцилях sST2 сравнивали частоту развития ОЧН II-IV класса по Killip за период госпитализации, уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), биомаркеров некроза миокарда, показатели общего и биохимического анализов крови, частоту сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска. Прогностическое значение sST2 для развития ОЧН оценивали с помощью логистической регрессии. Проводили ROC-анализ. Сравнивали площади под ROC-кривой для sST2 и NT-proBNP. Определяли отрезное значение sST2 для прогноза ОЧН.

Результаты. Средний уровень sST2 был 43,4 (33,6-73,9) нг/мл. За период наблюдения ОЧН диагностирована у 54 человек (39,7%). Частота ОЧН в 1-ом, 2-ом и 3-ем терцилях sST2 составила, соответственно, 15,6%, 33,3% и 69,7%, содержание NT-proBNP — 319 (128-1072) пг/мл, 430 (147-1140) пг/мл и 1317 (533-2386) пг/мл. Предсказательное значение принадлежности к 3-ему терцилю sST2 сохранялось при внесении поправок на возраст, пол, NT-proBNP, тропонин T, креатинфосфокиназу-MB, высокочувствительный C-реактивный белок, гемоглобин, глюкозу крови, фракцию выброса левого желудочка. Площади под ROC-кривыми для sST2 и NT-proBNP были сопоставимы (0,828 и 0,733, соответственно; $p=0,056$). Определено отрезное значение sST2, равное 64 нг/мл, выше которого отношение шансов развития ОЧН составляет 11,1 при 95% доверительном интервале 4,7-26,1.

Заключение. Увеличение sST2 в крови ассоциировано с ростом частоты развития ОЧН (Killip II-IV) у госпитализированных пациентов с острым ИМнST. Независимой предсказательной ценностью обладает sST2 в оценке риска ОЧН при ИМнST, сравнимой по силе взаимосвязи и качеству модели прогноза с NT-proBNP. Рассчитано пороговое значение sST2 для ОЧН (≥ 64 нг/мл), обеспечивающее оптимальное соотношение чувствительности, специфичности и точности прогностической модели. Полученные данные подтверждают потенциальное значение sST2 как биомаркера ОЧН при ИМнST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, растворимый ST2.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия.

Донирова О. С. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Дониров Б. А. — к.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, доцент кафедры факультетской хирургии, ORCID: 0000-0002-7059-9632, Батунова Е. В. — м.н.с. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

k.v.protasov@gmail.com

всСРБ — высокочувствительный C-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ИП — интерквартильный размах, Ме — медиана, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ACCF/AHA — American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, AUC — площадь под кривой (area under curve), NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый ST2, ST2 — стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 24.01.2021

Рецензия получена 12.03.2021

Принята к публикации 28.03.2021



Для цитирования: Донирова О. С., Протасов К. В., Дониров Б. А., Батунова Е. В. Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4308. doi:10.15829/1560-4071-2021-4308

Role of soluble ST2 in short-term prediction of acute heart failure in acute ST-elevation myocardial infarction

Donirova O. S.¹, Protasov K. V.², Donirov B. A.¹, Batunova E. V.²

Aim. To investigate the relationship of soluble ST2 (sST2) to acute heart failure (AHF) and compare the predictive value of sST2 and brain natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. In 136 STEMI patients, the serum sST2 concentration was determined during the first 24 hours of hospitalization. We assessed levels of sST2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), incidence of Killip class II-IV AHF during hospitalization, myocardial necrosis biomarkers, parameters of complete blood count and biochemical blood tests, the incidence of cardiovascular diseases and risk factors. The predictive value of sST2 for AHF development was assessed using logistic regression. ROC analysis was performed. The areas under the ROC curve were compared for sST2 and NT-proBNP. The cut-off sST2 value was determined for predicting AHF.

Results. The mean sST2 level was 43,4 (33,6-73,9) ng/ml. During the follow-up period, AHF was diagnosed in 54 people (39,7%). The prevalence of AHF in

the 1st, 2nd and 3rd tertiles of sST2 was 15,6%, 33,3% and 69,7%, respectively. The NT-proBNP levels were 319 (128-1072) pg/ml, 430 (147-1140) pg/ml and 1317 (533-2386) pg/ml. The predictive value of 3rd sST2 tertile was retained adjusted for age, sex, NT-proBNP, troponin T, creatine phosphokinase-MB, high-sensitivity C-reactive protein, hemoglobin, blood glucose, left ventricular ejection fraction. The areas under the ROC curves for sST2 and NT-proBNP were comparable (0,828 and 0,733, respectively; $p=0,056$). The cut-off sST2 value was 64 ng/ml, above which the odds ratio of AHF was 11,1 (95% confidence interval, 4,7-26,1).

Conclusion. An increase in blood sST2 is associated with an increase in AHF (Killip II-IV) prevalence in hospitalized patients with acute STEMI. Soluble ST2 has an independent predictive value for AHF in STEMI, comparable in strength and predictive model quality to NT-proBNP. The cut-off sST2 value for AHF (≥ 64 ng/ml) was calculated, which provides an optimal balance of sensitivity, specificity and

accuracy of the prognostic model. These data support the potential value of sST2 as a biomarker of AHF in STEMI.

Keywords: myocardial infarction, acute heart failure, soluble ST2.

Relationships and Activities: none.

¹N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude; ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia.

Donirova O. S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Protasov K. V.* ORCID: 0000-0002-6516-3180, Donirov B. A. ORCID: 0000-0002-7059-9632, Batunova E. V. ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Corresponding author:

k.v.protasov@gmail.com

Received: 24.01.2021 **Revision Received:** 12.03.2021 **Accepted:** 28.03.2021

For citation: Donirova O. S., Protasov K. V., Donirov B. A., Batunova E. V. Role of soluble ST2 in short-term prediction of acute heart failure in acute ST-elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4308. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4308

Несмотря на очевидные успехи в организации медицинской помощи и лечении инфаркта миокарда (ИМ), проблема острой сердечной недостаточности (ОСН) при ИМ остается во многом нерешенной. Развитие ОСН в острый период ИМ значительно увеличивает риск неблагоприятных исходов ИМ при краткосрочном и длительном наблюдении [1-3].

В настоящее время активно изучаются возможности биомаркер-управляемой стратегии диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Белок ST2 (growth STimulation expressed gene 2, Suppression of Tumorigenicity 2) — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, или IL1RL1, член семейства рецепторов интерлейкина-1. Имеет две изоформы — растворимую (sST2) и мембран-связанную (ST2L). В ответ на повреждение, некроз или механический стресс усиливается экспрессия интерлейкина-33, который, связываясь с мембранным ST2L, оказывает кардиопротективный эффект в виде торможения фиброза и гипертрофии миокарда. sST2 выделяется кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в условиях миокардиального стресса или повреждения. Белок блокирует защитные эффекты комплекса ST2L/интерлейкин-33 и тем самым способствует ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности (СН). Кроме того, sST2 ассоциирован с воспалением и иммунным ответом [4].

Результаты недавних исследований позволяют рассматривать sST2 как новый предиктор сердечно-сосудистых событий и клинических исходов болезней системы кровообращения [5]. Высокая значимость sST2 в прогнозе хронической СН послужила основанием для его включения, наряду с галектином-3, в рекомендации ACCF/АНА по СН (2013) как дополнительного биомаркера для диагностики и стратификации риска. Интенсивно исследуются возможности sST2 в прогнозировании острой декомпенсации СН, ее последствий и эффективности лечения [6]. Кроме того, sST2 может явиться высокоэффективным инструментом для оценки риска неблагоприятных исходов острого ИМ [7]. В то же время

предсказательное значение sST2 для возникновения и течения ОСН при ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST) изучено недостаточно. Все это определило цель работы: у пациентов с ИМпST исследовать взаимосвязи sST2 с ОСН и сравнить прогностическую ценность sST2 и мозгового натрийуретического пептида в отношении данного осложнения ИМпST.

Материал и методы

В исследование включено 136 пациентов (92 мужчины и 44 женщины) с острым ИМпST, поступившие в ГАУЗ “Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко”. Критерии включения: возраст ≥18 лет, верифицированный ИМпST, первые 24 ч от появления симптомов. Критерии исключения: отсутствие коронарной ангиографии, длительность ИМ >24 ч, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², ранее установленные хроническая СН IIб-III стадии, дилатационная кардиомиопатия. Получено информированное согласие пациентов на проведение исследования. Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГАУЗ “РКБ им. Н.А. Семашко”.

Концентрацию sST2 в сыворотке крови определяли в первые 24 ч от момента поступления иммуноферментным методом (набор реагентов Presage® ST2 Assay, Critical Diagnostics, США). Диагноз ИМпST верифицировали по стандартным критериям. Острую левожелудочковую СН диагностировали по клиническим признакам с использованием шкалы Killip, а также дополнительных лабораторных и инструментальных данных. Определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови иммуноферментным методом (набор реагентов ЗАО “Вектор-Бест”, Россия). Учитывали случаи ОСН II, III или IV класса по Killip, выявленные в период госпитализации. Медиана периода наблюдения составила 12,0 (10–12) сут.

Всем пациентам проведены экстренная коронарная ангиография, эхокардиография, повторная

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИМнСТ в зависимости от терциля sST2

Показатель	Общая группа, n=136	1-й терциль sST2, n=45	2-й терциль sST2, n=45	3-й терциль sST2, n=46	p*
sST2, нг/мл	43,4 (33,6-73,9)	31,2 (27,5-34,4)	45,8 (41,8-52,6)	87,8 (76,3-196)	<0,001
Возрастная и гендерная характеристика					
Мужчин/женщин	92/44	33/12	28/17	31/15	0,53
Возраст, лет	65,0 (57-73)	62,0 (53-69)	65,0 (58-73)	65,5 (60-73)	0,2
Факторы кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистые заболевания					
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 (24,1-30,6)	28,4 (25,3-30,7)	27,1 (25,0-31,3)	27,2 (23,1-29,9)	0,51
Курение	51 (37,5%)	16 (35,6%)	18 (40,0%)	17 (37,0%)	0,91
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,2 (2,5-3,8)	3,2 (2,6-3,8)	3,3 (2,6-3,7)	3,0 (2,1-3,7)	0,39
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	23 (16,9%)	6 (13,3%)	6 (13,3%)	11 (23,9%)	0,3
Гипертоническая болезнь	100 (73,5%)	32 (71,1%)	39 (86,7%)	29 (63,0%) [§]	0,03
Сахарный диабет	30 (22,1%)	7 (15,6%)	12 (26,7%)	11 (23,9%)	0,42
ИМ в анамнезе	28 (20,6%)	9 (20,0%)	11 (24,4%)	8 (17,4%)	0,7
Фибрилляция предсердий в анамнезе	10 (7,9%)	0	5 (11,1%)	5 (10,9%)	0,07
Характеристика ИМ					
Передний ИМ	47 (34,6%)	20 (44,4%)	11 (24,4%)	16 (34,8%)	0,14
Нижний ИМ	60 (44,1%)	19 (42,2%)	22 (48,9%)	19 (41,3%)	0,73
Циркулярный ИМ	13 (9,6%)	2 (4,4%)	4 (8,9%)	7 (15,2%)	0,2
Формирование зубца Q на ЭКГ	107 (78,7%)	35 (77,8%)	34 (75,6%)	38 (82,6%)	0,7
Догоспитальный тромболизис	21 (15,4%)	11 (24,4%)	5 (11,1%)	5 (10,9%)	0,12
Стентирование ПНА	45 (33,1%)	18 (40,0%)	14 (31,1%)	13 (28,3%)	0,46
Стентирование ПКА	46 (33,8%)	14 (31,1%)	19 (42,2%)	13 (28,3%)	0,33
Многососудистое поражение	59 (43,4%)	15 (33,3%)	19 (42,2%)	25 (54,4%)	0,13
Нет обструкции коронарных артерий	5 (3,7%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	0,8
ФВ ЛЖ, %	52 (45-57)	55 (49-58)	54 (48-58)	48 (44-53) [§]	0,003
Биомаркеры крови					
Тропонин Т, нг/мл	1,0 (0,2-11,3)	3,4 (0,4-25)	0,35 (0,1-1,5) [†]	1,6 (0,3-9,8) [§]	0,001
Креатинфосфокиназа-MB, МЕ/л	23 (16-58)	26 (15-58)	18 (14-33)	27 (19-73) [§]	0,02
Гемоглобин, г/л	142 (128-153)	142 (130-150)	148 (134-154)	133 (121-150) [§]	0,03
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10,3 (8,3-12,8)	9,7 (8,4-12,3)	10,3 (8,5-12,5)	10,6 (7,7-15,3)	0,46
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (5,8-10,5)	6,8 (5,8-8,3)	7,1 (5,7-10,3)	8,7 (6,3-12,1)	0,04
Креатинин, мкмоль/л	78 (67-94)	78 (78-69)	77 (67-89)	82 (66-102)	0,46
вЧСРБ, МЕ/л	30,0 (21-35)	25,9 (19-32)	29,3 (20-35)	32,9 (27-37)	0,003

Примечание: данные представлены в виде Ме (ИР) или абсолютного количества (n) и доли в %; * — для различий показателей в терцилях sST2, † — $p_{1-2}<0,01$, § — $p_{2-3}<0,01$, || — $p_{1-3}<0,01$.

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — интерквартильный размах, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, sST2 — растворимый ST2.

электрокардиография. Принимали во внимание локализацию ИМ, способ реваскуляризации, данные коронарной ангиографии, формирование зубца Q на электрокардиограмме. Оценивали антропометрические данные, частоту курения, наличие ССЗ и диабета в анамнезе. Учитывали уровень тропонина Т и активность креатинфосфокиназы-MB, количество лейкоцитов, концентрацию гемоглобина, глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), креатинина в крови, скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI. Рассчитывали летальность среди пациентов с ОЧН.

Вычисляли средние значения или частоты вышеуказанных показателей (в %) в общей группе и в тер-

цилях sST2. Взаимоотношения sST2 и ОЧН анализировали с помощью логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). В качестве ковариаты (независимой переменной) использовали принадлежность к терцилю sST без поправки (однофакторная модель 1), с поправкой на пол и возраст (многофакторная модель 2) и с поправкой на пол, возраст, NT-proBNP и другие факторы, статистически значимо различающиеся в терцилях sST по результатам сравнительного анализа (многофакторная модель 3).

С помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) строили ROC-кривые, рассчитывали и сравнивали площади под кривой (AUC — area under curve)

Таблица 2

Характеристика ОЧН у пациентов с ИМпСТ в зависимости от терциля sST2

Показатель	Общая группа, n=136	1-й терциль sST2, n=45	2-й терциль sST2, n=45	3-й терциль sST2, n=46	p*
ОЧН (Killip II, III, IV)	54 (39,7%)	7 (15,6%)	15 (33,3%)	32 (69,7%) [§]	<0,0001
Отек легкого (Killip III)	29 (21,3%)	4 (8,9%)	7 (15,6%)	18 (39,1%)	0,001
Кардиогенный шок (Killip IV)	19 (14,0%)	0	5 (11,1%)	14 (30,4%)	0,0001
NT-proBNP, пг/мл	549 (203-1402)	319 (128-1072)	430 (147-1140)	1317 (533-2386) [§]	0,001

Примечание: данные представлены в виде Ме (ИР) или абсолютного количества (n) и доли в %, * — для различий средних и относительных показателей в терцилях, § — $p_{2-3}<0,01$, || — $p_{1-3}<0,01$.

Сокращения: ИР — интерквартильный размах, ОЧН — острая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый ST2.

Таблица 3

ОШ развития ОЧН в зависимости от принадлежности к терцилю sST2

Показатель	1-й терциль sST2, n=45	2-й терциль sST2, n=45		3-й терциль sST2, n=46	
		ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
ОЧН (Killip II, III, IV)					
Модель 1	1,0	2,7 [0,98-7,5]	0,054	12,4 [4,5-34,5]	<0,001
Модель 2	1,0	2,5 [0,9-7,2]	0,09	11,7 [4,0-33,6]	<0,001
Модель 3	1,0	1,2 [0,3-4,6]	0,8	5,5 [1,5-20,3]	0,01

Примечание: модель 1 — однофакторная регрессионная модель, включающая в качестве ковариаты принадлежность к терцилю sST2; модель 2 — многофакторная модель, включающая принадлежность к терцилю sST2, пол и возраст; модель 3 — многофакторная модель, включающая принадлежность к терцилю sST2, пол, возраст, показатели, средние значения которых различались в терцилях sST2.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, sST2 — растворимый ST2.

для sST2 и NT-proBNP как предикторов ОЧН. Определяли пороговое (отрезное) значение sST2 для прогноза ОЧН. Вычисляли ОШ (95% ДИ) развития ОЧН у больных ИМпСТ с уровнем sST2, равным или выше порогового.

Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ИР). Статистическую значимость различий в выборках оценивали по критериям Краскелла-Уоллеса, Манна-Уитни, Фишера, хи-квадрат, хи-квадрат Пирсона. При парных сравнениях в трех выборках учитывали поправку Бонферрони. Применяли пакеты прикладных программ “Statistica 12.0”, “IBM SPSS Statistics 23”.

Результаты

В анализ включено 136 человек. Средний возраст составил 65 (57-73) лет. Стентирование инфарктсвязанной артерии произведено 96 (70,6%) пациентам, баллонная ангиопластика без имплантации стента — 7 (5,1%), тромболизис — 22 (16,2%), из них 18 — в рамках фармакоинвазивного подхода. На момент сбора крови для определения sST2 и NT-proBNP все пациенты получали двойную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, 20 человек (14,7%) с клиникой ОЧН находились на инотропной поддержке допамином.

Медиана sST2 составила 43,4 (33,6-73,9) нг/мл, размах значений — от 8,9 до 766 нг/мл. Исследуемая

группа разделена на тертили в соответствии с уровнем sST2. В первый терциль вошли пациенты с sST2 <37 нг/мл, во второй — с sST2 в интервале от 37 до 64 нг/мл, в третий — с sST2 ≥64 нг/мл. В таблице 1 представлена клиническая характеристика изучаемой группы в целом и в зависимости от терциля sST2.

Из таблицы следует, что подгруппы по терцилям sST2 не различались по возрасту и полу, сердечно-сосудистым факторам риска и заболеваниям (кроме гипертонической болезни), а также характеристике ИМ. По мере увеличения sST2 нарастали концентрации глюкозы и вЧСРБ, снижались фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и уровень гемоглобина. Минимальные средние значения тропонина Т и креатинфосфокиназы-МВ отмечены во 2-ом терциле sST2.

Острая СН II-IV класса по Killip развилась у 54 человек (39,7%). Отек легкого (Killip III) диагностирован у 29 человек, кардиогенный шок (Killip IV) — у 19 человек. У 14 пациентов за время наблюдения отмечены эпизоды ОЧН, соответствующие обоим вариантам ОЧН. Определены частота ОЧН и медианы NT-proBNP в общей группе и в терцилях sST2 (табл. 2).

Как видно из таблицы, частота ОЧН и уровень NT-proBNP увеличивались по мере роста концентрации sST2, достигая максимальных значений в 3-ем терциле.

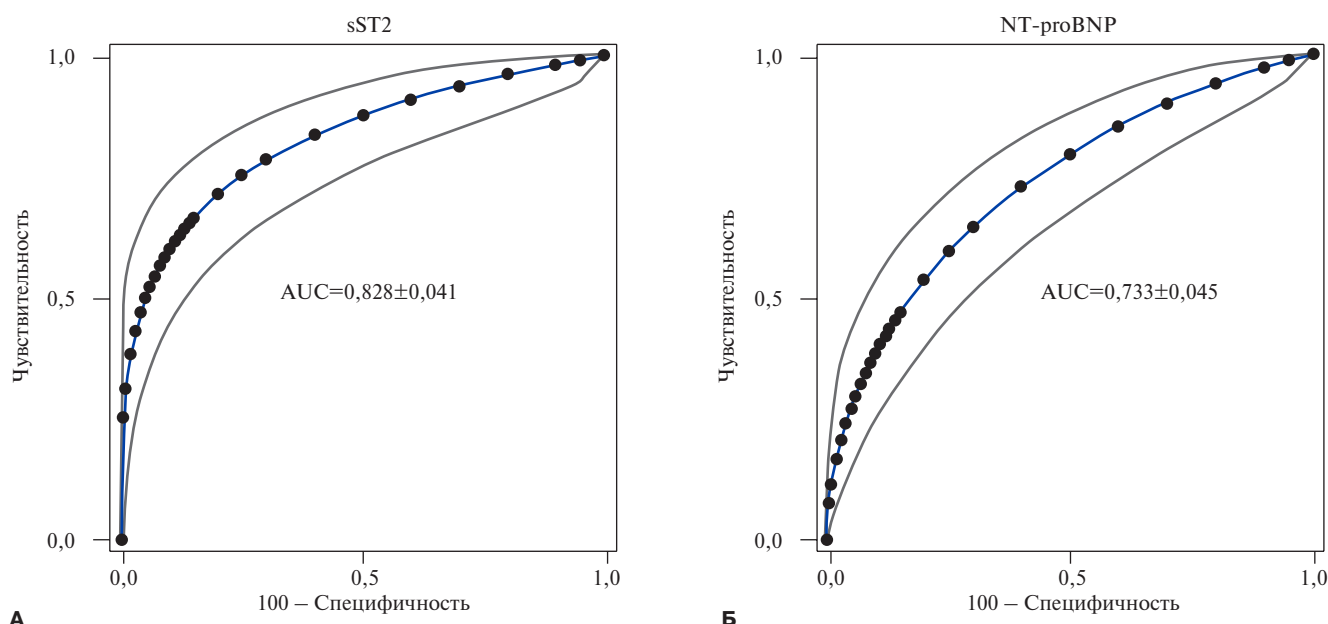


Рис. 1. ROC-кривые и площади под кривой для sST2 (А) и NT-proBNP (Б).

Сокращения: AUC — площадь под кривой (area under curve), NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый ST2.

Среди пациентов, у которых были зафиксированы эпизоды ОЧН, за период госпитализации умерло 12 человек (22,2% среди больных с ОЧН, 8,8% среди общей выборки). Распределение умерших в терцилях sST2 составило 0, 1 (2,2%) и 11 (23,9%) пациентов ($p < 0,0001$). В таблице 3 представлены результаты логистического регрессионного анализа отношений между терцилями sST2 и ОЧН без коррекции на влияние других предикторов (модель 1), с поправкой на возраст и пол (модель 2), с поправкой на NT-proBNP, тропонин Т, креатинфосфокиназу-МВ, вчСРБ, гемоглобин, глюкозу крови, ФВ ЛЖ (модель 3).

Как следует из таблицы 3, риск развития ОЧН существенно увеличивается у пациентов из 3-его терциля sST2. Прогностическая ценность принадлежности к 3-ему терцилю sST2 сохранялась после поправки на пол и возраст (модель 2), а также после полной коррекции с учетом NT-proBNP и других лабораторно-инструментальных показателей (модель 3). Умеренное повышение sST2 в пределах 2-го терциля не увеличивало шанс развития ОЧН.

Для сравнительной оценки sST2 и NT-proBNP как предикторов ОЧН при ИМпСТ, а также для определения порогового значения sST2 были построены ROC-кривые и рассчитаны AUC (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой для sST2 была достоверно больше, чем для NT-proBNP ($p = 0,056$). При очень хорошем качестве модели ($AUC = 0,828 \pm 0,041$) установлено пороговое значение sST2 в 64 нг/мл с 70% чувствительностью, 83% специфичностью и 76% точностью модели в прогнозировании ОЧН. ОШ развития ОЧН у больных ИМпСТ с уровнем sST2 ≥ 64 нг/мл составило 11,1 (95% ДИ 4,7-26,1).

Обсуждение

По результатам данной работы можно сделать три основных вывода. Во-первых, sST2 явился высокоинформативным предиктором развития ОЧН в течение госпитального периода ИМпСТ. Во-вторых, значимость sST2 в прогнозе ОЧН была не ниже, чем у NT-proBNP — традиционного маркера СН. В-третьих, отрезным значением sST2 для ОЧН явился уровень ≥ 64 нг/мл.

Анализ данных показал, что у больных ИМпСТ по мере увеличения sST2 частота ОЧН нарастала, достигая 70% в 3-ем терциле sST2. Соответственно, у пациентов данной подгруппы наиболее часто встречались отек легкого и кардиогенный шок, а уровни NT-proBNP были наибольшими. Указанная ассоциация сохраняла свою значимость после поправки на пол, возраст и другие ковариаты. Результаты работы подтверждают сведения других авторов, согласно которым sST2 явился независимым предиктором СН и сердечно-сосудистой смерти при остром ИМпСТ среди 1258 пациентов из когорты исследования CLARITY-TIMI 28. В данном клиническом испытании, в отличие от изученной нами выборки, всем пациентам проводилась тромболитическая терапия [8]. Аналогичные результаты получены в исследованиях TIMI 14 и ENTIRE-TIMI 23, согласно которым частота смерти и/или СН при остром ИМ была тесно ассоциирована с уровнем sST2, определенном в первые сутки от начала ИМ [9]. В литературе нами не найдено данных о влиянии лекарственных препаратов, используемых при остром ИМ, на концентрацию sST2 в крови, что может увеличивать диагностическую и прогностическую значимость биомаркера.

ROC-анализ продемонстрировал высокое качество однофакторной модели развития ОЧН при ИМпСТ с sST2 в качестве предиктора (площадь под ROC-кривой 0,828). Наиболее близкое к полученному нами значение AUC для sST2, равное 0,872, получено при изучении исходов ИМ у 180 пациентов, подвергнутых коронарной ангиопластике. Однако в состав комбинированной конечной точки входили рецидив ИМ, стенокардия, тяжелая аритмия и смертельный исход, но не ОЧН [10]. По другим данным AUC для прогноза рецидива ИМ или смерти у пациентов с ИМ достигала 0,938 [11].

При внесении поправки на уровень NT-proBNP ассоциация sST2 и ОЧН сохранялась. Площадь под ROC-кривой для sST2 была недостоверно больше, чем для NT-proBNP (0,828 и 0,733, соответственно), что указывает, как минимум, на одинаковое качество моделей прогноза. Таким образом, значение sST2 как предиктора ОЧН в изученной нами выборке не уступало NT-proBNP — общепризнанному биомаркеру СН. Данные исследований по сравнению предсказательной ценности sST2 и NT-proBNP по отношению к ОЧН противоречивы. В одной из работ включение в модель NT-proBNP приводило к снижению прогностического значения sST2 [6]. По другим данным качество модели прогноза на основе sST2 (по AUC) при ИМ было ниже, чем на основе NT-proBNP [10, 12]. Однако в большинстве работ на эту тему значимость sST2 для прогноза неблагоприятных исходов ОЧН не зависела от NT-proBNP и не снижалась при включении обоих биомаркеров в модель при увеличении ее точности [13, 14], что явилось обоснованием концепции мультимаркерных систем стратификации риска, в т.ч. при ИМпСТ [8, 12].

Независимость прогностического значения sST2 от NT-proBNP можно объяснить различными механизмами увеличения их секреции при ИМ. Если NT-proBNP выделяется в ответ на растяжение миокарда, то sST2 — это маркер иммуноопосредованного воспаления, фиброза миокарда и миокардиального стресса (что объясняет выявленную нами ассоциацию с вЧСРБ и ФВ ЛЖ) [4, 5]. Следует отметить еще одну особенность sST2. Отсутствовала его взаимосвязь с полом, возрастом, индексом массы тела, функцией почек, другими общепризнанными факторами кардиоваскулярного риска, сопутствующими ССЗ, биомаркерами некроза миокарда, объемом и уровнем поражения коронарных артерий. Это аргумент в пользу того, что sST2 и традиционные биомаркеры отражают разные патофизиологические процессы в миокарде. Все это повышает самостоятельную прогностическую ценность и применимость sST2 в клинической практике.

Численное пороговое значение sST2 (>35 нг/мл) установлено только для оценки прогноза хронической СН. При остром ИМ общепризнанные границы “нормы” sST2 неизвестны. В отдельных исследованиях определялось его отрезное значение.

По разным данным оно составило $>27,2$ нг/мл для сердечно-сосудистой смертности в течение двух лет [15], $>36,4$ нг/мл для прогноза повторного ИМ или смерти в ближайшие 180 сут. [11]. При включении СН в модель в качестве прогнозируемой переменной величина точки отсечения возрастала у пациентов с ИМ до 48,7 нг/мл при оценке пятилетнего риска смерти и СН [16] и до 58,5 нг/мл для СН, общей смертности и повторного нефатального ИМ в течение года после события [17]. У пациентов с острой одышкой для верификации ОЧН в качестве порогового предложен уровень sST2 >70 нг/мл [4]. Нами установлено отрезное значение sST2 в 64 нг/мл (полностью совпавшее с границей верхнего терциля sST2), выше которого риск развития ОЧН при краткосрочном наблюдении увеличивается в 11 раз. Установленный критерий обеспечивал приемлемые чувствительность (70%), специфичность (83%) и точность прогноза (76%). Близость полученного порогового значения к вышеприведенным свидетельствует о низкой биологической вариабельности sST2 и на российской популяции подтверждает воспроизводимость результатов оценки изучаемого биомаркера.

Таким образом, sST2 дополняет и расширяет, но не превосходит возможности NT-proBNP в стратификации риска ОЧН при ИМпСТ. Перспективой для практического использования sST2 может явиться разработка мультимаркерных моделей прогнозирования осложнений ИМ с включением в качестве независимых предикторов NT-proBNP, sST2 и других высокоинформативных биомаркеров. По данным некоторых авторов, комбинация sST2 и NT-proBNP значительно улучшила точность стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после ИМ [12]. Необходимость внедрения sST2 в практику продиктована и тем, что sST2, по сравнению с натрийуретическими пептидами, менее зависим от функции почек, массы тела, имеет более низкую, чем NT-proBNP, вариабельность концентрации [18].

Заключение

Увеличение sST2 в крови ассоциировано с ростом частоты развития ОЧН (Killip II-IV) у госпитализированных пациентов с острым ИМпСТ. Независимой предсказательной ценностью sST2 обладает в оценке риска ОЧН при ИМпСТ, сравнимой по силе взаимосвязи и качеству модели прогноза с NT-proBNP. Рассчитано пороговое значение sST2 для ОЧН (≥ 64 нг/мл), обеспечивающее оптимальное соотношение чувствительности, специфичности и точности прогностической модели. Полученные данные подтверждают потенциальное значение sST2 как биомаркера ОЧН при ИМпСТ.

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

Литература/References

1. Erlikh AD. Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3416. (In Russ.) Эрлих А.Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3416. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3416.
2. Singh M, White J, Hasdai D, et al. Long-term outcome and its predictors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by shock: insights from the GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1752-8. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.101.
3. Zikov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Comorbidity in acute heart failure complicating myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3427. (In Russ.) Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3427. doi:10.15829/1560-4071-2020-3427.
4. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med*. 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270.
5. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(10):1205-10. doi:10.17219/acem/126049.
6. Tang WH, Wu Y, Grodin JL, et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(1):68-77. doi:10.1016/j.jchf.2015.07.015.
7. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Lab Med*. 2016;36(4):313-9. doi:10.3343/alm.2016.36.4.313.
8. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e002586. doi:10.1161/JAHA.115.002586.
9. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
10. Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2677-84. doi:10.1111/jcmm.13183.
11. Zhang K, Zhang XC, Mi YH, Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3628-31.
12. Gareeva DF, Khamitova AF, Lakman IA, et al. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3948. (In Russ.) Гареева Д.Ф., Хамитова А.Ф., Лакман И.А. и др. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3948. doi:10.15829/1560-4071-2020-3948.
13. Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186-94. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
14. Zhang M, Meng Q, Qi X, et al. Comparison of multiple biomarkers for mortality prediction in patients with acute heart failure of ischemic and nonischemic etiology. *Biomark Med*. 2018;12(11):1207-17. doi:10.2217/bmm-2018-0123.
15. Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. doi:10.3390/jcm9020550.
16. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
17. Liu X, Hu Y, Huang W, et al. Soluble ST2 for Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Primary PCI. *Int Heart J*. 2019;60(1):19-26. doi:10.1536/ihj.18-020.
18. Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD, et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiia*. 2018;58(S12):27-41. (In Russ.) Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(S12):27-41. doi:10.18087/cardio.2634.



Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы

Цыганкова О. В.^{1,2}, Веретюк В. В.¹

Проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) ежегодно приобретают все большую актуальность в связи с возрастающим распространением сердечно-сосудистых заболеваний, результирующих её развитием, а также воздействием на миокард метаболических факторов, ожирения, лекарственных средств и эндокринных дисфункций. Выделение в синдроме ХСН инструментальных фенотипов с сохраненной, промежуточной и сниженной фракцией выброса (ФВ) позволяет ранжировать доказательную базу и определить группы пациентов с предпочтительными стратегиями медикаментозного вмешательства, направленными на достижение шести целей лечения пациентов с ХСН и, прежде всего, снижения смертности. Результаты исследований последних лет значимо расширили медикаментозный арсенал ведения ХСН с низкой ФВ, представленный на сегодня, по мнению John J. V. McMurray, пятью столпами ("five alive"): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. С другой стороны, исключительная разнородность групп пациентов, имеющих ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ, с превалирующим сейчас мнением о необходимости единого терапевтического подхода к лечению пациентов с ХСН с промежуточной и низкой ФВ, отраженным в отечественных и международных рекомендациях, наряду с отсутствием доказанных модифицирующих прогноз лекарственных средств, диктуют необходимость выделения фенотипических кластеров пациентов для адресного подбора стратегии лечения, что и составило предмет интереса настоящего обзора литературы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, фенотип сердечной недостаточности, ожирение, обзор литературы.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за консультативную помощь в написании статьи к.м.н., старшему научному сотруднику отдела клинической кардиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Марееву Ю. В.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²НИИ терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦИГ СО РАН, Новосибирск, Россия.

Цыганкова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0207-7063, Веретюк В. В. — ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ORCID: 0000-0002-1530-3106.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибитор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, 6МТХ — тест 6 минутной ходьбы, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New-York Heart Association/Нью-Йоркская Ассоциация Сердца.

Рукопись получена 31.03.2021

Рецензия получена 12.04.2021

Принята к публикации 16.04.2021



Для цитирования: Цыганкова О. В., Веретюк В. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4436. doi:10.15829/1560-4071-2021-4436

Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives

Tsygankova O. V.^{1,2}, Veretyuk V. V.¹

The problems of heart failure (HF) are becoming increasingly important every year due to the increasing spread of cardiovascular diseases resulting in its development, as well as the impact of metabolic factors, obesity, drugs and endocrine dysfunctions on the myocardium. Isolation of phenotypes with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction in HF allows ranking the evidence base and identifying groups of patients with preferred drug intervention strategies aimed at achieving the six goals of treating HF patients and, above all, reducing mortality. The results of recent studies have significantly expanded the list of tools for management of HF with reduced ejection fraction (EF), presented today, according to John J. V. McMurray,

by five pillars: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor blockers, angiotensin receptor antagonist/nephrilysin inhibitor, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). On the other hand, the exceptional heterogeneity of patients with HF with preserved and mid-range EF and a prevailing opinion on the need for a unified therapy for patients with HF with mid-range and reduced EF, along with the absence of proven prognosis-modifying drugs, require the identifying phenotypic clusters of patients for targeted selection of a treatment strategy. This was the subject of interest in this literature review.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mid-range ejection fraction, heart failure phenotype, obesity, literature review.

Tsygankova O.V.* ORCID: 0000-0003-0207-7063, Veretyuk V.V. ORCID: 0000-0002-1530-3106.

Relationships and Activities. The work was partially carried out according to the State Task within the framework of the budget theme No. AAAAA17-117112850280-2.

*Corresponding author:
oksana_c.nsk@mail.ru

Acknowledgments. The authors are grateful for the advice in writing the article to the senior researcher of the Department of Clinical Cardiology of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow) Yu. V. Mareev, MD.

Received: 31.03.2021 **Revision Received:** 12.04.2021 **Accepted:** 16.04.2021

For citation: Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4436

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Institute of Internal and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной и промежуточной фракцией выброса (ФВ) (ХСНпФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляет >50% среди всех пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [1]. Распространенность этих двух фенотипов прогрессивно растет в связи с ростом заболеваемости артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сопряженным с ним сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также старением населения и действием других повреждающих факторов на миокард. Несмотря на большой удельный вес ХСНпФВ и ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), доказанные терапевтические возможности ведения таких пациентов ограничены. Текущие рекомендации российского, европейского и американских сообществ по ХСН поддерживают лечение основных нозологий [2-4].

Результаты нескольких исследований с “классическими” препаратами и ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибитором (АПНИ) в протоколе PARAGON не продемонстрировали улучшения исходов у пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ ($p=0,059$ для первичной конечной точки) при положительном влиянии на качество жизни, а многообещающий класс ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2) в настоящее время активно изучается у этой “неподдающейся” когорты пациентов с ХСН, причем публикация результатов ожидается уже в 2021-2022гг. Таким образом, имеющаяся неоднородность в эффективности терапевтических подходов у пациентов с различными вариантами ХСН послужила предпосылкой создания концепции клинико-инструментальных фенотипических кластеров.

Фенотипические кластеры пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ

Разделяя взгляды на необходимость дифференциации пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией, Shah SJ, et al. 2015г при проспективном изучении 397 пациентов с ХСНсФВ на основании проведения иерархического кластерного анализа 67 непрерывных переменных выделили три феногруппы, которые существенно различались по клинико-

лабораторным и эхографическим показателям, а также по клиническим исходам:

1) более молодые пациенты с умеренной диастолической дисфункцией и относительно нормальным уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP);

2) тучные пациенты с высокой распространенностью СД 2 типа и синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), у которых наблюдается наихудшее расслабление ЛЖ;

3) пожилые пациенты с выраженной хронической болезнью почек (ХБП), электрическим и миокардиальным ремоделированием, легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка.

Вторая и третья группы характеризовались более высоким риском госпитализаций и смерти [5]. Характеристика прогностических данных для указанных феногрупп ХСНсФВ схематично представлена на рисунке 1.

Пациенты с ХСНпФВ, т.е. имеющие ФВ ЛЖ 40-49%, находятся в группе большего риска будущих сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто не имеет систолической дисфункции [6]. Фактически данный фенотип следует рассматривать как “переходное звено” с потенциалом развития как в сторону улучшения функции ЛЖ, так и в сторону ее ухудшения. Однако в зависимости от клинического сценария развития ХСН, снижение ФВ до промежуточной зоны — 40-49% может развиваться и со старта, например, после перенесенного острого инфаркта миокарда. В ретроспективном когортном исследовании медицинских карт, проведенном Brann A, et al. (2020), тестировалась гипотеза, изменяется ли риск клинических событий у 448 пациентов с ХСНпФВ в течение 3 лет наблюдения в зависимости от того, улучшилась или ухудшилась у них ФВ ЛЖ в течение года до развития ХСНпФВ. Большинство участников были мужчинами — 278 (62,1%), средний возраст (SD) составил 67,4 (9,7) лет. Были выделены три группы в соответствии с динамикой ФВ ЛЖ:

1) увеличение ФВ ЛЖ от исходной, составившей <40%, было отмечено у 35% пациентов. Они были

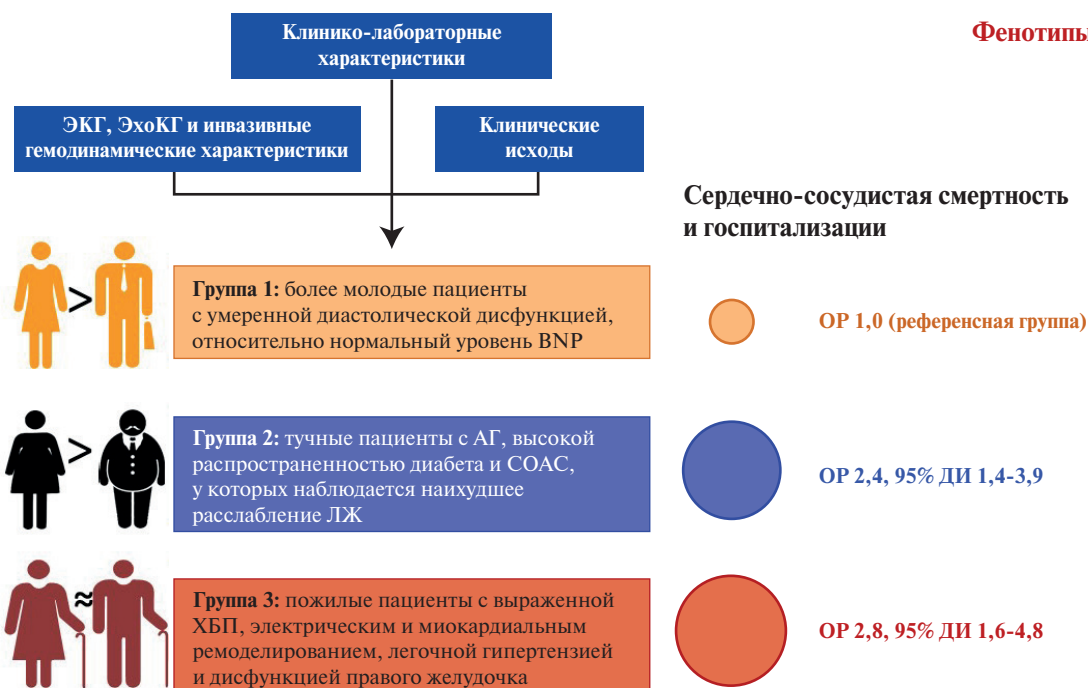


Рис. 1. Фенотипические кластеры пациентов с ХСНсФВ по Shah (адаптировано по [5]).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

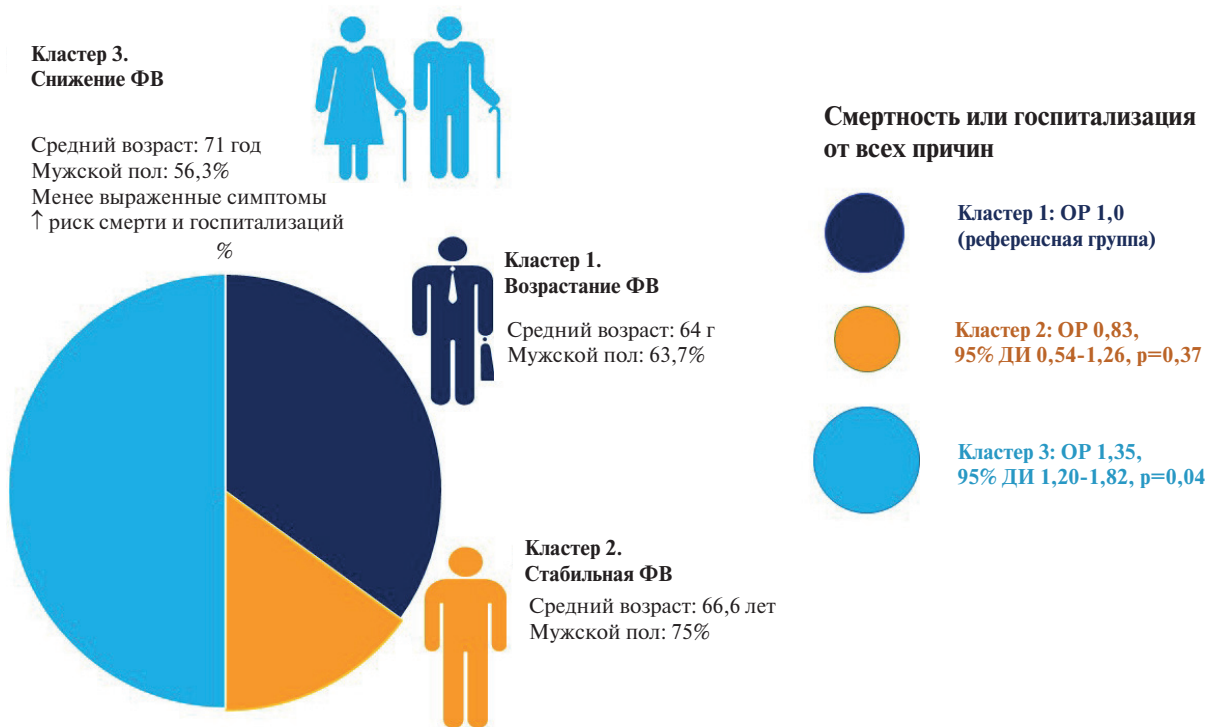


Рис. 2. Кластеры пациентов с ХСНпФВ (адаптировано по A. Brann [7]).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ФВ — фракция выброса.

моложе, чем в остальных группах, чаще страдали ХБП, ожидаемо имели более выраженные симптомы ХСН (NYHA III-IV) при включении в исследование;

2) стабильная ФВ ЛЖ с сохранением в промежуточных значениях 40-50%, что отмечалось лишь у 15% наблюдаемых пациентов;

3) ухудшение со снижением ФВ от исходной, составившей >50% — у 50%. В этой группе было больше женщин, чем в других (43,7%), у 19,6% в анамнезе химиотерапевтическое лечение. Характеристики указанных кластеров представлены на рисунке 2.

Между кластерами не отмечалось статистически значимых различий по лабораторным показателям. Пациенты из первой группы чаще получали медикаментозную терапию ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), блокаторы кальциевых каналов), им чаще устанавливали имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, чем пациентам других групп.

По сравнению с пациентами, у которых ФВ ЛЖ улучшилась (кластер 1), пациенты, у которых ФВ ЛЖ ухудшилась (кластер 3), имели более высокий риск общей смертности и госпитализации по всем причинам (отношение рисков (ОР) 1,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,82; $p=0,03$), а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и госпитализации по поводу ХСН (ОР 1,71; 95% ДИ 1,08-2,50; $p=0,02$), и эти различия сохранялись после многофакторного анализа. В то же время результаты существенно не различались между пациентами, у которых ФВ ЛЖ улучшилась, и у тех, у которых она оставалась стабильной. Авторы делают вывод, что при разработке стратегии ведения пациентов с ХСНпФВ следует учитывать динамику ФВ ЛЖ от предыдущих измерений [7].

Данная позиция нашла отражение и в позиции экспертов Американской коллегии кардиологов (АСС), которые выделили в отдельную группу пациентов с ХСН с “восстановленной” ФВ, подпадающих под следующие критерии: 1) документально подтвержденное снижение ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ исходно при использовании двухмерной эхокардиографии с оценкой деформации; 2) абсолютное улучшение ФВ ЛЖ на 10% и более; 3) ФВ ЛЖ $>40\%$ при повторном измерении [8]. Подчеркивается, что терапия ХСН в этой ситуации должна быть продолжена в соответствии с действующими клиническими рекомендациями в связи с высоким риском рецидива ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ), который составил 36-44%, согласно исследованию TRED-HF по прекращению фармакотерапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (КМП) и восстановленной ФВ [9]. Аналогичный взгляд закреплен в российских клинических рекомендациях 2020г по лечению ХСН [2, 10].

Мы наблюдали процесс “восстановления” ФВ ЛЖ с 42% до 51% у коморбидной пациентки с ХСНпФВ и СД 2 спустя 3 мес. терапии в рамках терапевтической стратегии комплексной кардио-ренометаболической протекции, включающей, наряду с бета-адре-

ноблокаторами и АМКР, АРНИ и ИНГЛТ-2, что послужило стимулом к сохранению приверженности подобранной терапии для пациентки, а также мотивом для тиражирования подобной практики у мультидисциплинарной команды лечащих врачей [11].

Согласно данным, полученным Полуниной Е. А. и др. (2019), при обследовании 345 пациентов с ХСН и различной ФВ ЛЖ для группы пациентов с сохраненной ФВ было отмечено преобладание лиц женского пола, пациентов с АГ, в т.ч. в сочетании со стенокардией напряжения, наличие в анамнезе преимущественно не-Q инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий (ФП) [12]. Авторы выделяют следующие фенотипы ХСН на основании 48 гендерно-анамнестических, клинических, инструментальных данных, оценки маркеров фиброза миокарда, эндотелиальной дисфункции, воспаления (значения представлены в виде медианы (5-го и 95-го перцентилей)):

1. фиброзно-ригидный (16,8%) — ФВ 63% (59-65%), чаще женщины (73%), лабораторные маркеры (в т.ч. натрийуретические пептиды типа С и В, эндотелин-1, галектин-3, матриксная металлопротеиназа I типа и ее тканевой ингибитор, неоптерин, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и общая супероксиддисмутаза всех трех типов, продукты глубокого окисления белков) свидетельствуют о низкой интенсивности распада интерстициального коллагена при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, низкой системной воспалительной активации и низком уровне оксидативного стресса; имеется диастолическая дисфункция I типа;

2. фиброзно-воспалительный (31,6%) — ФВ 52% (48-58%), преимущественно женщины (69%), лабораторные маркеры отражают низкую интенсивность распада интерстициального коллагена при выраженной степени интерстициального фиброза и значительной системной воспалительной активации, умеренный оксидативный стресс; у большинства пациентов отмечается диастолическая дисфункция II типа;

3. воспалительно-деструктивный (41,2%) — ФВ 45% (39-47%) с примерно равным соотношением мужчин и женщин, лабораторные маркеры иллюстрируют высокую интенсивность распада интерстициального коллагена при умеренной интенсивности интерстициального фиброза, выраженной системной воспалительной активации и оксидативном стрессе;

4. дилатационно-дезадаптивный (10,4%) — ФВ 31% (25-36%).

По результатам многофакторного анализа было установлено, что значительный вклад в фенотипическое деление пациентов с ХСН вносят такие показатели, как ФВ ЛЖ, возраст пациентов, выраженность клинических проявлений ХСН, наличие АГ и стенокардии, показатели ремоделирования миокарда, а также маркеры фиброза. Были разработа-

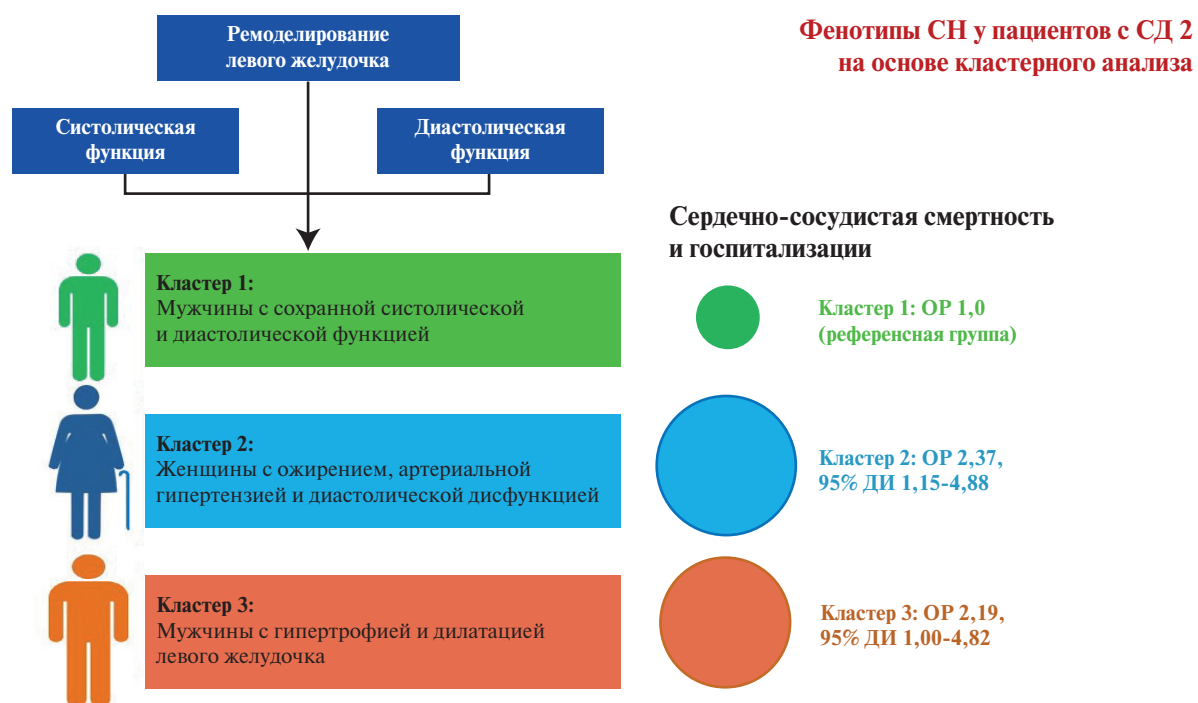


Рис. 3. Клинико-эхографические кластеры пациентов с СД 2 типа и ХСНсФВ (адаптировано по L. Ernande [18]).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ОР — отношение рисков.

ны алгоритмы для определения трехлетнего риска прогрессирования ХСН для каждого из фенотипов. Принадлежность к четвертому — дилатационно-дезадаптивному фенотипу, уже являлась показателем неблагоприятного прогноза [12].

Дискуссия о роли ХСНпФВ продолжилась и в рамках онлайн-формата Европейского конгресса кардиологов в августе 2020г, где ряд экспертов (Frank Ruschitzka, Burkert Pieske) высказались в пользу концепции “новой нормы” ФВ ЛЖ, которая, по их мнению, должна составлять $\geq 60\%$ [13]. Это предположение основывалось на данных исследований CHARM (кандесартан у пациентов с ХСН, включая ХСНсФВ) [14], TOPCAT (спиронолактон в лечении пациентов с ХСНсФВ) [15], а также PARAGON-HF (у пациентов с ХСН и ФВ $\geq 45\%$) [16], где единственный на сегодня представитель класса АРНИ — валсартан+сакубитрил, показал преимущество над традиционным блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — эналаприлом 20 мг/сут., в снижении первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН) при ФВ до 57% включительно, особенно у женщин.

Фенотипы ХСНсФВ у пациентов с ожирением и СД 2 типа

Распространенность СД 2 типа при наличии ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ, значительно выше, чем в общей популяции, что объясня-

ется высоким риском развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у таких пациентов [17]. К примеру, в уже процитированном выше исследовании PARAGON-HF, где изучалось влияние АРНИ на течение ХСН с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$, индекс массы тела (ИМТ) участников составлял $30,2 \pm 4,9$ кг/м², при этом доля пациентов с СД 2 типа достигла 43% [16]. Учитывая антигипергликемические эффекты АРНИ [11], а также результаты исследований АРНИ и ИНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа и ХСНпФВ [17], кажутся оправданными надежды медицинской общественности на благоприятное влияние ИНГЛТ-2 (в т.ч. в сочетании с АРНИ) на клиническое течение и прогноз у пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ в продолжающихся в настоящее время исследованиях. Однако группы пациентов с СД 2 типа и ХСН также отличаются неоднородностью, что может оказать влияние на общий результат.

Так, заслуживает внимания работа Ernande L, et al. (2017), где проанализированы данные когортных исследований (период наблюдения составил 40-87 мес.) 842 пациентов с СД 2 типа без явных симптомов и анамнеза ССЗ и ХСН с ФВ ЛЖ $>50\%$. Было выделено три клинико-эхокардиографических кластера:

1) мужчины с сохранной систолической и диастолической функцией, ФВ $68,1 \pm 5,8\%$, средний возраст $55,7 \pm 9,0$ лет,

2) пожилые женщины с ожирением, АГ и диастолической дисфункцией, ФВ $66,1 \pm 6,1\%$, средний возраст $60,0 \pm 8,9$ лет,

3) мужчины с гипертрофией ЛЖ, несколько меньшей ФВ $61,8 \pm 5,7\%$, невыраженной дилатацией ЛЖ и левого предсердия, средний возраст $56,3 \pm 8,3$ лет.

В сравнении с более молодыми пациентами с нормальной геометрией и функцией ЛЖ, в кластерах 2 и 3 был отмечен более высокий риск сердечно-сосудистой госпитализации и смерти, причем кривые кардиоваскулярных событий для указанных фенотипов совпадали, несмотря на лучшие показатели ФВ ЛЖ у пациенток кластера 2 по сравнению с пациентами кластера 3 (рис. 3) [18].

Выделение “тучного фенотипа” пациента с ХСНсФВ (кластер 2) является клинически значимым и требует особого подхода, учитывая большие величины объема плазмы, встречаемости концентрического ремоделирования ЛЖ, дилатацию правого желудочка и его дисфункцию, увеличение толщины эпикардiallyного жира, а также больший общий эпикардiallyный объем сердца в сочетании с парадоксально более низким уровнем N-терминального фрагмента BNP (NT-proBNP) [19]. Это согласуется с данными о том, что при ожирении снижается уровень натрийуретического пептида, приводя к потере опосредованной им вазодилатации, меньшему противодействию активации РААС и меньшей способности к натрийурезу [20]. Напротив, у пациентов с ХСНсФВ и ФП отмечаются более высокие уровни NT-proBNP, которые имеют меньшее негативное прогностическое значение, чем у пациентов с ХСНсФВ и синусовым ритмом [21].

В исследовании RELAX, посвященном эффектам подавления фосфодиэстеразы 5 типа при ХСНсФВ ($n=216$, период наблюдения 24 нед., силденафил 50 мг 3 раза/сут. получали 113 пациентов, плацебо — 103 пациента), были выделены кластеры с нормальной массой тела ($\text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$) и с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$). Пациенты с $\text{ИМТ} 30\text{--}35 \text{ кг/м}^2$ (ожирение 1 степени по оценке Всемирной организации здравоохранения) рассматривались как представители “промежуточного фенотипа” [22]. Тучные пациенты с ХСНсФВ были почти на 10 лет моложе лиц без ожирения, но с более выраженными клиническими проявлениями заболевания (отеки, ортопноэ, ниже толерантность к физической нагрузке, хуже качество жизни), а также с более значимыми признаками ремоделирования миокарда (гипертрофия и дилатация ЛЖ, дилатация левого предсердия) и показателями системного воспаления (повышение уровня вЧСРБ, мочевой кислоты). Несмотря на более высокий функциональный класс ХСН у лиц с ожирением, у них не отмечалось более выраженного повышения эндотелина и альдостерона плазмы как эффекторов нейрогуморальной активации. Как уже обсуждалось ранее, уровень NT-proBNP в “тучном” кластере был достоверно ниже: 481 пг/мл ($176\text{--}1183$) vs 825 пг/мл ($380\text{--}1679$) в кластере ХСНсФВ без ожирения, что может

приводить к ошибкам в диагностике и ведении данного фенотипа пациентов с ХСН [22].

“Старые” классы препаратов в лечении пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ с позиций фенотипического подхода на примере спиронолактона

Несмотря на значимый вклад фиброзных изменений миокарда в патогенез ХСНпФВ и ХСНсФВ, гипотеза о том, что антифибротический эффект АМКР спиронолактона позволит повлиять на первичные конечные точки у пациентов с ХСНсФВ в исследовании TOPCAT потерпела фиаско [15]. Основной проблемой этого исследования, по мнению экспертов, стал дизайн, допускающий включение пациентов с симптомами ХСН и госпитализацией по поводу ХСН в течение последних 12 мес. без определения NT-proBNP, причем доля таких пациентов в странах американского континента составила 55%, а в России и Грузии — 89% [23]. Тем не менее, субанализ данного исследования в зависимости от пола продемонстрировал достоверное снижение смертности от всех причин у женщин с ХСНсФВ, получавших спиронолактон (отношение шансов (ОШ) 0,66, $p=0,01$) [24].

Кроме того, надо учитывать данные о возможных различиях в приверженности к приему препарата в разных регионах, принимавших участие в исследовании: концентрация канренона (активный метаболит спиронолактона) не определялась в 30% образцов крови участников исследования из России и в 3% образцов из Северной Америки, хранившихся в биобанке [25]. Это может быть еще одной причиной улучшения прогноза на фоне приема спиронолактона у включенных пациентов из Северной и Южной Америки (снижение комбинированной первичной конечной точки, сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу СН) по сравнению с участниками из России и Грузии [23].

Интересно, что в Американских рекомендациях по лечению СН (обновление от 2017г) АМКР рекомендованы в дополнение к терапии бета-адреноблокаторами, иАПФ/БРА, диуретиками и, возможно, АРНИ, для снижения риска госпитализаций у пациентов с ФВ $\geq 45\%$, повышением BNP или госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН в течение ближайшего года, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) > 30 мл/мин, уровнем креатинина $< 2,5$ мг/дл, калия < 5 мЭкв/л [4]. Cohen JB, et al. (2020) на основании данных исследования TOPCAT выделили три клинические фенотипы, из которых только одна — фенотип 3 — продемонстрировала положительное влияние спиронолактона на снижение риска госпитализации по поводу ХСН, причем результаты не претерпели существенных отличий после исключения участников из Восточной Европы. Отличительными чертами данной фенотипической группы явились более выражен-

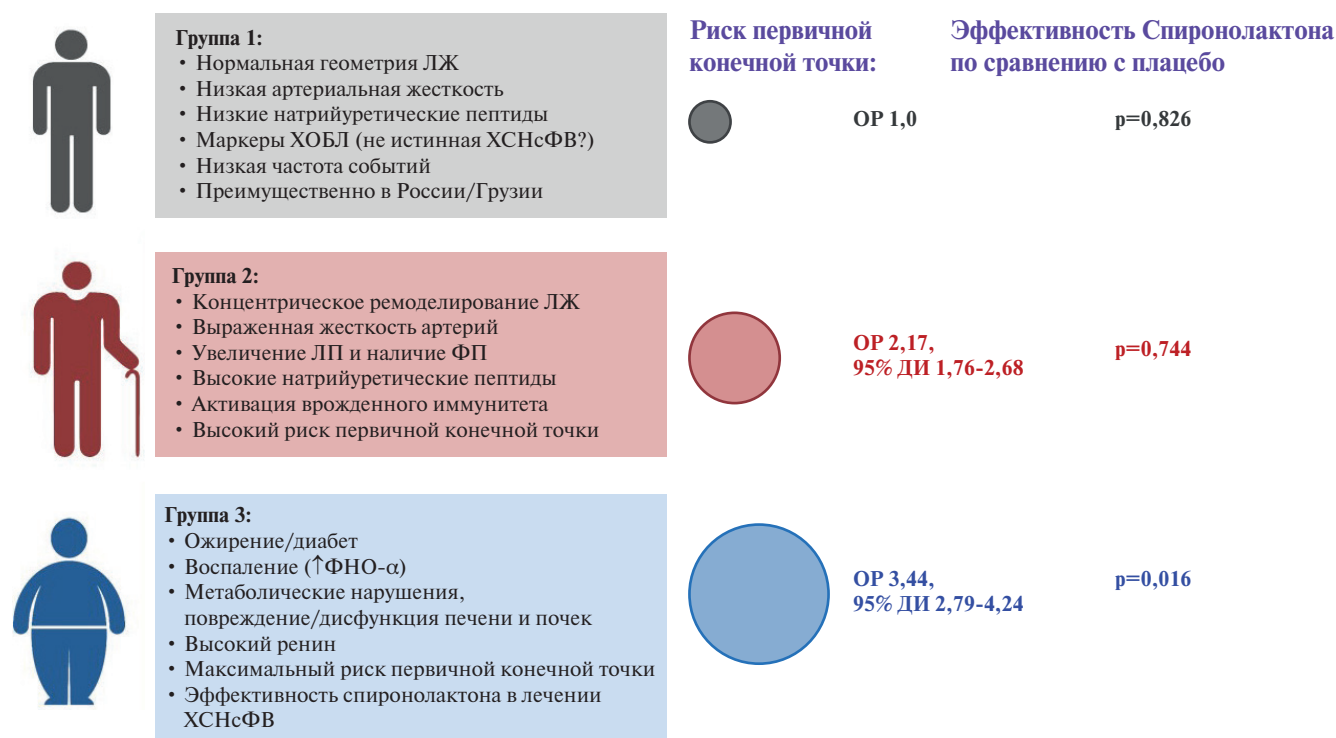


Рис. 4. Характеристика клинических феногрупп пациентов с ХСНсФВ в исследовании TOPCAT (адаптировано по J. В. Cohen [26]).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФНО — фактор некроза опухоли, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ные функциональные нарушения ЛЖ, более высокая распространенность ожирения, СД 2 типа, ХБП, наличие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, высокий уровень ренина, биомаркеров воспаления и фиброза печени [26]. Кроме того, в указанной фенотипической группе пациенты имели наибольший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, внезапная смерть, госпитализация по поводу СН) (рис. 4).

Еще один аргумент в пользу существования различных фенотипических кластеров в лечении ХСН с сохраненной сократительной функцией ЛЖ — негативные результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IMPRESS-AF, где в течение 24 мес. изучалось влияние спиронолактона на толерантность к физической нагрузке у 250 пациентов с ХСНсФВ и постоянной формой ФП [27]. В данном исследовании не было выявлено различий между группами в динамике теста 6 минутной ходьбы (6MTX), соотношении трансмитрального потока E/e' или качестве жизни, в то же время расчетная СКФ снизилась на 6 мл/мин в группе спиронолактона по сравнению с <1 мл/мин в контрольной группе (95% ДИ 2,8-9,3; p<0,001), систолическое артериальное давление (САД) снизилось на 7,2 мм рт.ст. в группе спиронолактона по сравнению с контролем (95% ДИ 2,2-12,3; p=0,005). Обращает на себя внимание характеристика участников исследования —

большую часть составляли белые пожилые мужчины (средний возраст 72 года, мужчин 75-78%) с постоянной формой ФП, контролируемым артериальным давлением (АД) и ФВ ЛЖ ≥55%, [27], т.е. данная выборка существенно отличалась от выделенной из когорты пациентов исследования TOPCAT феногруппы 3, что может в определенной степени объяснить неудачу спиронолактона в IMPRESS-AF [26].

Возможности применения АМКР у пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ заслуживают более пристального анализа и дальнейшего изучения в тех фенотипических кластерах, где предполагается их наибольшая эффективность — пациенты женского пола, с избыточной массой тела или ожирением, метаболическими нарушениями (СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и ХБП), более выраженными симптомами ХСН, ремоделированием ЛЖ с концентрической гипертрофией, биомаркерами системного воспаления и фиброза.

Новые классы препаратов в лечении ХСНпФВ и ХСНсФВ с позиций фенотипического подхода

Последнее десятилетие можно справедливо назвать прорывным в лечении ХСНпФВ благодаря появлению новых групп препаратов с принципиально различными механизмами действия: АРНИ и ИНГЛТ-2. Их вклад в уменьшение числа случаев общей и сердечно-сосудистой смертности, а также го-

спитализаций по поводу ХСН, наряду с улучшением качества жизни пациентов, беспорен. Кумулятивный эффект относительного снижения риска смерти от всех причин при терапии АРНИ в сочетании с бета-адреноблокатором, АМКР и ИНГЛТ-2 составляет 73% [28]. Однако результаты использования АРНИ в лечении пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ не столь обнадеживающие: исследование PARAGON-HF продемонстрировало преимущества валсартана+сакубитрила по сравнению с валсартаном лишь в двух подгруппах пациентов — у женщин и у пациентов с ФВ 45-57%, в то же время оказав значимое положительное влияние на качество жизни [16].

В исследовании PARALLAX применение валсартана+сакубитрила по 200 мг 2 раза/сут. в течение 24 нед. привело к снижению NT-proBNP, уменьшению госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и замедлению темпов снижения СКФ, но не улучшило функциональный статус пациентов с ФВ >40% по сравнению с индивидуализированной блокадой РААС препаратами эналаприл 20 мг 2 раза/сут., либо валсартан 160 мг 2 раза/сут. [29]. Тем не менее, эти данные послужили достаточным основанием для Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) расширить показания к применению валсартана+сакубитрила у пациентов с ХСН в декабре 2020г, убрав указания на ФВ ЛЖ [30].

Кроме того, единственный на сегодня представитель класса АРНИ по данным метаанализа 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 6765 пациентов с АГ 1-2 степени продемонстрировал более высокую эффективность,

чем БРА (олмесартан 20 мг или 40 мг, валсартан до 320 мг/сут.), в снижении АД и частоте достижения контроля АД (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,14-1,35) при сопоставимом уровне переносимости и безопасности [31], что было подтверждено и в последующих метаанализах с участием 6064 пациентов [32]. В многоцентровом открытом исследовании Kario K, et al. (n=32, период наблюдения 8 нед.) у пациентов с тяжелой АГ (определялась как САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм рт.ст.) валсартан+сакубитрил также проявил высокую эффективность в качестве гипотензивного препарата: снижение офисного САД/ДАД на 35,3/22,1 мм рт.ст. и пульсового давления на 13,2 \pm 12,6 мм рт.ст. к концу периода исследования, достижение контроля АД (определялось как офисное САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.) у 40% пациентов [33].

Результаты двойного слепого РКИ, посвященного сравнению эффектов валсартана+сакубитрила и олмесартана на ремоделирование ЛЖ (n=114, период наблюдения 52 нед.), свидетельствуют о более выраженном эффекте АРНИ на индекс массы миокарда ЛЖ по сравнению с олмесартаном (-6,36 г/м² vs -2,32 г/м²; p=0,039), который сохранялся после поправки на САД [34]. Соответственно, валсартан+сакубитрил способен оказывать значимый положительный эффект на морфологический субстрат развития ХСН, что может явиться дополнительным преимуществом при его использовании по показанию “эссенциальная артериальная гипертензия”, зарегистрированному в Минздраве России в феврале 2021г, у пациентов с АГ и ХСНсФВ.

В последнее время возрастает количество публикаций, посвященных значительному вкладу амилоидной КМП в патогенез ХСНсФВ, что может объяснить неоднородность эффектов различных лекарственных средств, в т.ч. АРНИ, при ведении данного фенотипа ХСН. Так, хотя петлевые диуретики самостоятельно или в сочетании с АМКР являются основой лечения ХСН при амилоидной КМП, бета-адреноблокаторы, иАПФ/БРА и дигоксин могут быть опасными [35], а кальциевые блокаторы противопоказаны [36]. Кроме того, при подтверждении диагноза используется специфическая терапия: при AL-амилоидной КМП (при избыточной экспрессии легких цепей клонального иммуноглобулина) — химиотерапия (бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон) и/или трансплантация аутологичных стволовых клеток; при транстиретиновой КМП — тафамидис, способный снизить риск смерти и госпитализации [37].

Учитывая вышесказанное, привлекает внимание работа Hahn VS, et al. (2020), которые оценили эндомиокардиальную биопсию 108 пациентов с ХСНсФВ и в 14% случаев документировали амилоидоз миокарда (рис. 5) [38], что согласуется с более ранни-

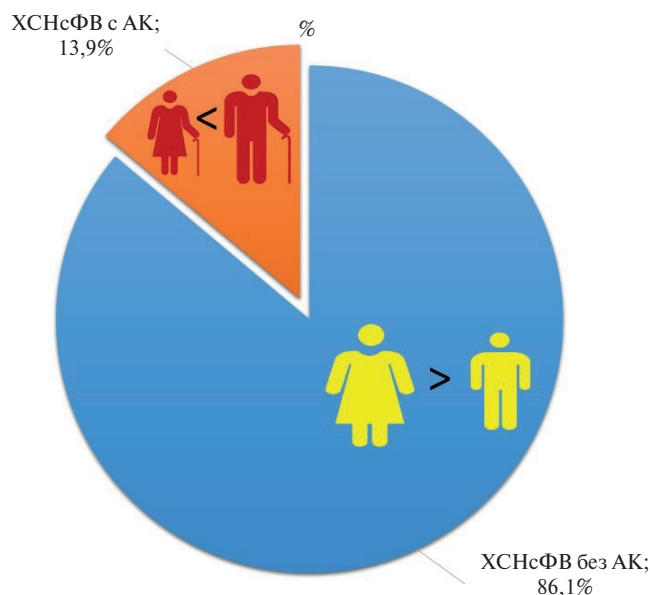


Рис. 5. Морфологические кластеры ХСНсФВ (адаптировано по Virginia S. Hahn [38]).

Сокращения: АК — амилоидная кардиомиопатия, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ми публикациями других авторов [39, 40]. Интерес представляют и гистологические находки указанного исследования: фиброз миокарда обнаружен у 93% пациентов (в 66% случаев — легкий или очаговый, в 17% — умеренный, в 10% — выраженный), лишь у 7% обследованных он отсутствовал; гипертрофия миокарда выявлена у 88% пациентов (45% — невыраженная, 40% — умеренная, 3% — тяжелая) [38].

У пациентов без амилоидоза моноцитарная инфильтрация миокарда была более выраженной и положительно коррелировала с возрастом и поражением почек. Также для этой подгруппы была характерна АГ, значительно чаще встречались СД 2 типа (58,1%), СОАС (47,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (35,5%). В подгруппе с амилоидозом миокарда СД 2 типа отмечался только у 26,7%, СОАС у 13,3%, ХОБЛ у 6,7%, у данных пациентов не было выявлено умеренной или выраженной гипертрофии, а уровни маркеров повреждения миокарда (NT-proBNP, тропонин I), напротив, были достоверно выше. В половине случаев амилоидная КМП не являлась предварительным клиническим диагнозом, что позволяет сделать вывод о существенной частоте недостаточной диагностики данного состояния [38].

В отношении перспектив использования в терапии ХСНпФВ и ХСНсФВ препаратов из группы ИНГЛТ-2, стремительно вошедших в практику не только эндокринологов, но и нефрологов и кардиологов, эксперты выражают сдержанный оптимизм. Он обусловлен теми механизмами действия ИНГЛТ-2, которые потенциально могут улучшить исходы у пациентов с ХСНсФВ: прежде всего снижение воспаления, фиброза миокарда и степени гипертрофии миокарда ЛЖ, а также улучшение контроля гликемии, повышение метаболизма кетонов, снижение веса, блокада натрий-водородного транспортера с уменьшением количества внутриклеточного натрия, уменьшение объема интерстициальной жидкости, снижение АД, уменьшение периферического сопротивления сосудов и т.д. [41]. В субанализе DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин у пациентов с СД 2 типа и ХСН с ФВ $\geq 45\%$ снижал госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62-0,94), но без снижения сердечно-сосудистой и общей смертности [42].

В то же время, учитывая выявленное при субанализе EMPEROR-REDUCED с эмпаглифлозином отсутствие влияния на первичную конечную точку у пациентов с ХСН и ФВ 31-40% (ОР 0,99; 95% ДИ 0,76-1,31) и пограничную значимость при оценке первичной конечной точки в DAPA-HF на терапии дапаглифлозином у пациентов с систолической дисфункцией и ФВ более медианы (ФВ $> 31\%$) (ОР 0,81; 95% ДИ 0,65-0,99), оптимистичные прогнозы экспертов весьма осторожны [43, 44].

Тем не менее, поскольку снижение функции почек, с одной стороны, связано с ухудшением прогноза у пациентов с ССЗ [45], а с другой — может лимитировать возможности лекарственной терапии, в т.ч. полноценную блокаду РААС и назначение АМКР, то замедление прогрессирования ХБП может являться одной из целей назначения ИНГЛТ-2 у пациентов с ХСН. Нефропротекция продемонстрирована для дапаглифлозина (снижение комбинированной первичной конечной точки на 46% в DAPA-CKD [46]), канаглифлозина (снижение первичной конечной точки на 30% в CREDENCE [47]), в настоящее время продолжается исследование EMPA-KIDNEY для эмпаглифлозина [48].

Важно, что наряду с доказанной нефропротекцией, в исследовании DAPA-CKD у пациентов с ХБП с или без СД 2 типа приём дапаглифлозина был связан со снижением сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций по поводу ХСН на 29% на фоне терапии максимально переносимыми дозами блокаторов РААС, которые принимали 97% пациентов (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55-0,92, $p=0,0089$) [49]. Отдельно необходимо отметить тот факт, что в исследовании DAPA-HF у пациентов с ХСНпФВ без имеющегося при включении СД 2 типа на фоне приема дапаглифлозина было показано снижение числа новых случаев СД на 32% по сравнению с плацебо [50]. Возможно, профилактика развития СД станет еще одним преимуществом ИНГЛТ-2 в лечении уязвимой в плане развития углеводных нарушений когорты пациентов с ХСН и требует дальнейшего изучения.

Эртуглифлозин пока не имеет специально спланированных исследований в когортах пациентов с ХБП или ХСН, однако у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ в исследовании VERTIS CV он продемонстрировал снижение риска госпитализаций по поводу ХСН (ОР 0,7; 95% ДИ 0,56-0,87, $p=0,001$), причем на данный эффект не влияли ни анамнез ХСН ($p=0,40$), ни ФВ ЛЖ до исследования ($p=0,15$) [51].

Вдохновляющим выглядит эффект сотаглифлозина у пациентов с СД 2 типа и госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН (многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование SOLOIST-WHF, $n=1222$, период наблюдения в среднем 9 мес.), где стационарное назначение препарата сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и ХСН на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,85, $p<0,001$). У 21% пациентов отмечалась ХСНсФВ, и в этой подгруппе снижение риска также было достоверным (ОР 0,48; 95% ДИ 0,27-0,86) [52].

Новые данные о терапевтических эффектах ИНГЛТ-2 у пациентов с ХСНсФВ ожидаются по результатам продолжающихся в настоящее время исследований: CHIEF-HF (функциональный ста-

тус — опросник KCCQ, канаглифлозин), DELIVER (сердечно-сосудистые исходы, дапаглифлозин), DETERMINE-Preserved (функциональный статус — KCCQ и 6MTX, дапаглифлозин), EMPEROR-Preserved (сердечно-сосудистые исходы, эмпаглифлозин), EMPERIAL-Preserved (функциональный статус — 6MTX, эмпаглифлозин) [53]. Тем не менее, в настоящее время, в соответствии с Российскими “Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом” (2019г), объединёнными рекомендациями Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению Сахарного Диабета (ADA и EASD, 2019г), рекомендациями Американской диабетической ассоциации (ADA, 2020г), препараты из класса ИНГЛТ-2 рекомендованы к назначению в дополнение к метформину у пациентов с СД 2 типа и наличием ХСН, независимо от ФВ ЛЖ [54-56].

Новые молекулы для лечения ХСН — омекаптив мекарбил (исследование GALACTIC-HF) и верицигуат (исследование VICTORIA) не оказывают влияния на смертность у пациентов с ХСН_нФВ, а верицигуат не улучшает клинический статус и качество жизни пациентов с ХСН_сФВ (исследование VITALITY-HFrEF), что исключает их из обоймы перспективных средств для терапии ХСН_пФВ и ХСН_сФВ.

Заключение

ХСН_сФВ клинически представляет собой многогранный синдром, инициированный множеством сопутствующих заболеваний и медиаторов воспаления с экстракардиальными проявлениями и нарушением функции сердца [57]. У пациентов с ХСН_сФВ ежегодная смертность от всех причин составляет 5% по сравнению с 8% при ХСН_пФВ и 11% при ХСН_нФВ, а пятилетняя смертность — 17%, 20% и 31%, соответственно. Представляется очень важным, что пациенты с ХСН_сФВ только в 38% случаев умирают от сердечно-сосудистой патологии, на сопутствующие заболевания приходится 62% смертей, в т.ч. онкологические заболевания — 17%, респираторные заболевания — 7%, сепсис — 4%, патология почек — 6% [58]. В этой связи необходима персонализация подхода с выделением клинико-инструментальных фенотипов (кластеров) ХСН_сФВ, где определенная медикаментозная стратегия может быть максимально эффективна.

Накопленная в настоящее время информация, в т.ч. представленная в данном обзоре, позволяет предположить, что при ХСН_сФВ и ХСН_пФВ в кластере без ожирения, метаболических нарушений и значимой гипертрофии миокарда ЛЖ необходимо активно исключать амилоидную КМП; в прогностически неблагоприятном кластере, характеризующимся ожирением, СД 2 типа, неалкогольной жи-

ровой болезнью печени, ХБП, ремоделированием ЛЖ, высокими уровнями биомаркеров системного воспаления, возможно, более перспективно применение АМКР, а также ИНГЛТ-2 в связи с их множественным плейотропизмом и, возможно, препаратов с противовоспалительными эффектами.

Логично упомянуть здесь о пилотном исследовании DHART, в котором применение ингибитора интерлейкина-1 анакинра у пациентов с ХСН_сФВ привело не только к достоверному снижению уровня вЧСРБ, но и к статистически значимому улучшению пикового потребления кислорода и переносимости аэробной нагрузки [59]. В исследовании DHART2 также было отмечено достоверное снижение уровня вЧСРБ и NT-proBNP по сравнению с плацебо, но без улучшения пикового потребления кислорода, что может быть связано с недостаточной мощностью исследования (31 участник) или с дополнительным влиянием ожирения (96%) на кардиореспираторные показатели, не зависящие от функции сердца [60].

Привлекают внимание сообщения о создании инновационных форм гибридных молекул-полиагонистов инкретиновых рецепторов, которые претендуют на роль новых эффективных инструментов в борьбе с СД, ожирением и метаболической дисрегуляцией, являющихся значимыми факторами риска развития ХСН_сФВ [61]. Перспектива АРНИ в лечении пациентов с ХСН без систолической дисфункции, возможно, кроется в их назначении женщинам с ФВ 45-57%, что требует подтверждения в специально спланированном исследовании, а также назначении валсартана+сакубитрила при сочетании АГ и ХСН_сФВ, согласно недавно одобренному в Российской Федерации показанию “эссенциальная артериальная гипертензия” для доз 200 и 400 мг в режиме 1 раз/сут.

Все более увеличивающаяся в долгосрочной перспективе распространенность ХСН_сФВ и ХСН_пФВ формирует насущную потребность в поиске эффективных препаратов, направленных не только на твердые конечные точки, но и на улучшение качества жизни, снижение связанных с заболеванием финансовых затрат, а также снижение риска развития значимых сопутствующих заболеваний, включая СД 2 типа и ХБП.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за консультативную помощь в написании статьи к.м.н., старшему научному сотруднику отдела клинической кардиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, Москва, Марееву Ю. В.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Литература/References

- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 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.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.). Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССХ — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- 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. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85. doi:10.1002/ehfj.813.
- Brann A, Janvanishstaporn S, Janvanishstaporn S, et al. Association of Prior Left Ventricular Ejection Fraction with Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2020;7411:1-9. doi:10.1001/jamacardio.2020.2081.
- Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-34. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.075.
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Tsygankova OV, Veretyuk VV, Mareev VYu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiia*. 2020;60(5):146-52. (In Russ.). Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Мареев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2020;60(5):146-52. doi:10.18087/cardio.2020.5.n840.
- Polunina EA, Voronina LP, Popov EA, et al. Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):41-7. (In Russ.). Полунина Е.А., Воронина Л.П., Попов Е.А. и др. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):41-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-41-47.
- Pieske B, Ruschitzka F. Controversies in Heart Failure: Classification by Ejection Fraction Should Be Maintained. In: *ESC Congress 2020*. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2020-The-Digital-Experience/Controversies-in-Heart-Failure-Classification-by-Ejection-Fraction-Should-B/31155-controversies-in-heart-failure-classification-by-ejection-fraction-should-be-maintained>. (29 August 2020).
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9. doi:10.1002/ehfj.1149.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
- 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.
- Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1704-16. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.792.
- Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
- Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):151-6. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.005.
- Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Prediction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation Status. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):1-10. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005766.
- Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1199-209. doi:10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
- Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld JA, et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Hear Fail*. 2019;7(3):228-38. doi:10.1016/j.jchf.2019.01.003.
- De Denu S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1690-2. doi:10.1056/nejmc1612601.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Hear Fail*. 2020;8(3):172-84. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Shantsila E, Shahid F, Sun Y, et al. Spironolactone in Atrial Fibrillation With Preserved Cardiac Fraction: The IMPRESS-AF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016239. doi:10.1161/JAHA.119.016239.
- Fonarow GC, Hernandez AF, Solomon SD, et al. Potential mortality reduction with optimal implementation of angiotensin receptor neprilysin inhibitor therapy in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2016;1(6):714-7. doi:10.1001/jamacardio.2016.1724.
- Pieske B. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Trial. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/PIESKE>. (30 Aug 2020).
- FDA. FDA Briefing Document: Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, December 15, 2020: NDA 207620: Sacubitril/Valsartan.; 2020. <https://www.fda.gov/media/144377/download>. (15 Dec 2020).
- Geng Q, Yan R, Wang Z, et al. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol*. 2020;145(9):589-98. doi:10.1159/000507327.
- Li Q, Li L, Wang F, et al. Effect and safety of lcz696 in the treatment of hypertension: A meta-Analysis of 9 rct studies. *Med (United States)*. 2019;98(28). doi:10.1097/MD.00000000000016093.
- Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(4):308-14. doi:10.1111/jch.12667.
- Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: The results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3308-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx525.
- Ritts AJ, Cornell RF, Swiger K, et al. Current Concepts of Cardiac Amyloidosis: Diagnosis, Clinical Management, and the Need for Collaboration. *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):409-16. doi:10.1016/j.hfc.2016.12.003.
- Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20. doi:10.1378/chest.104.2.618.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
- Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Hear Fail*. 2020;8(9):712-24. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.007.
- Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail*. 2014;2(2):113-22. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.004.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv338.
- Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure

- Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(9):1495-503. doi:10.1002/ehfj.1954.
42. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
43. 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.
44. 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.
45. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. Eur Heart J. 2015;36(23):1437-44. doi:10.1093/eurheartj/ehv010.
46. 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.
47. 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.
48. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: A rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clin Kidney J. 2018;11(6):749-61. doi:10.1093/ckj/sfy090.
49. Heerspink HJL. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease. ESC Congress 2020. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/DAPA>. (30 Aug 2020).
50. Inzucchi SE, Docherty K, Kober L, et al. 271-OR: ADA Presidents' Select Abstract: Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Diabetes: A Prespecified Exploratory Analysis from DAPA-HF. Diabetes. 2020;69(Supplement 1):271-OR. doi:10.2337/db20-271-or.
51. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZL, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. Circulation. 2020;142:2205-15. doi:10.1161/circulationaha.120.050255.
52. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384:117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
53. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17:761-72. doi:10.1038/s41569-020-0406-8.
54. Standards of Specialized Diabetes Care. Diabetes Mellitus. Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU. 2019;22(S1):1-212. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1-212. doi:10.14341/DM22S1.
55. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). Diabetologia. 2020;63(8):1667. doi:10.1007/s00125-020-05151-2.
56. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009.
57. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
58. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2019;8(20). doi:10.1161/JAHA.119.013441.
59. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). Am J Cardiol. 2014;113(2):321-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.047.
60. Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2018;11(8):e005036. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036.
61. Tsygankova OV, Veretyuk VV, Ametov AS. Incretins Today: Multiple Effects And Therapeutic Potential. Diabetes Mellitus. 2019;22(1):70-8. (In Russ.) Цыганкова О. В., Веретюк В. В., Аметов А. С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019;22(1):70-8. doi:10.14341/dm9841.



Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I

Лопатин Ю. М.^{1,2}, Недогода С. В.¹, Архипов М. В.³, Галявич А. С.⁴, Козиолова Н. А.⁵, Ложкина Н. Г.⁶, Резник Е. В.⁷, Саласюк А. С.¹, Фролов М. Ю.^{1,8}, Чесникова А. И.⁹, Чумачек Е. В.¹, Шпагина Л. А.⁶

Цель. Оценка затрат системы здравоохранения на ведение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на основании ретроспективного анализа первичной медицинской документации.

Материал и методы. Произведен анализ амбулаторных карт 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 7 регионах Российской Федерации (РФ). В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с установленным диагнозом ХСН II-IV функциональных классов (ФК) и наличием минимум одной госпитализации в стационар с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью в течение 12 мес. наблюдения.

Результаты. В окончательный анализ включены 888 больных (52,9% мужчин и 47,1% женщин), средний возраст — 69 [61; 78] лет. Сохраненная фракция выброса (ФВ) выявлена у 47,86% пациентов, промежуточная — у 40,54%, низкая — у 11,6%. Только у 16% пациентов ФК улучшился на 1 и более ФК за 1 год наблюдения. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца являлись преобладающими в структуре этиологических причин ХСН. Сохраненная ФВ чаще выявлялась у женщин старше 60 лет, с артериальной гипертензией и ожирением, ХСН с промежуточной и низкой ФВ — у мужчин в той же возрастной группе. При анализе структуры наблюдения пациентов показана достаточная частота динамического наблюдения, однако объем обследований не соответствует рекомендованному. При анализе лекарственной терапии показано, что частота назначения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) соответствует рекомендованной, но наблюдается высокая частота назначения блокаторов рецептора ангиотензина II. Частота назначения β-адреноблокаторов (β-АБ) и петлевых диуретиков (преимущественно торасемида) в сравнении с предыдущими исследованиями повысилась, а тиазидных диуретиков — снизилась. У пациентов с низкой ФВ частота назначения сакубитрила/валсартана составляла всего 14,7%, β-АБ — 83,3%, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) — 72,5%. При анализе лекарственной терапии в группе пациентов с промежуточной ФВ левого желудочка наблюдается резкое снижение частоты назначения ингибиторов РААС, β-АБ, АМКР.

Заключение. Реальная практика динамического наблюдения пациентов с ХСН в РФ существенно отличается от клинических рекомендаций. Нерациональная фармакотерапия, а также несоблюдение рекомендуемых объемов лабораторного и инструментального обследования приводят к тому, что терапия ХСН в течение 1 года не приводит к выраженному улучшению ФК пациентов.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, функциональный класс.

Отношения и деятельность: нет.

¹Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград; ³Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ⁴Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁵Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь; ⁶Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ⁷Российский национальный исследовательский ме-

дицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁸Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград; ⁹Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИНМФО, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Архипов М. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ПП, ORCID: 0000-0003-3601-9830, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Ложкина Н. Г. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Резник Е. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЛФ, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Саласюк А. С.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Фролов М. Ю. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармации ИНМФО, зав. отделом фармакологии, ORCID: 0000-0002-0389-560X, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Чумачек Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0002-6740-8321, Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
salasyukas@outlook.com

АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, β-АБ — β-адреноблокаторы.

Рукопись получена 26.02.2021

Рецензия получена 27.03.2021

Принята к публикации 15.04.2021



Для цитирования: Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Архипов М. В., Галявич А. С., Козиолова Н. А., Ложкина Н. Г., Резник Е. В., Саласюк А. С., Фролов М. Ю., Чесникова А. И., Чумачек Е. В., Шпагина Л. А. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368

Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I

Lopatin Yu. M.^{1,2}, Nedogoda S. V.¹, Arkhipov M. V.³, Galyavich A. S.⁴, Koziolova N. A.⁵, Lozhkina N. G.⁶, Reznik E. V.⁷, Salasyuk A. S.¹, Frolov M. Yu.^{1,8}, Chesnikova A. I.⁹, Chumachek E. V.¹, Shpagina L. A.⁶

Aim. To assess the healthcare system costs for the management of patients with heart failure (HF) based on a retrospective analysis of primary medical documentation.

Material and methods. We performed the analysis of outpatient records of 1000 patients, followed up for 1 year by a general practitioner or cardiologist in ambulatory clinic in 7 Russian regions. The study included men and women over 18 years of age with an established class II-IV HF and at least one hospitalization due to acute decompensated HF within 12-month follow-up.

Results. The final analysis included 888 patients (men, 52,9%; women, 47,1%; mean age, 69 [61; 78] years). The preserved ejection fraction (EF) was detected in 47,86% of patients, mid-range — in 40,54%, reduced — in 11,6%. Only in 16% of patients, there was improved by 1 or more HF. Hypertension and coronary artery disease were predominant in etiology pattern of HF. Preserved EF was more often detected in women over 60 years of age, with HTN and obesity, as well as with HF with mid-range and reduced EF in men in the same age group. There was sufficient follow-up rate, but the extent examinations do not correspond to the recommended one. The prescription rate of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors corresponds to the recommended one, but there is a high frequency of prescribing angiotensin II receptor blockers (ARBs). The prescription rate of β -blockers and loop diuretics (mainly torsemide) increased in comparison with previous studies, while thiazide diuretics — decreased. In patients with reduced EF, the prescription rate of sacubitril/valsartan was only 14,7%, β -blockers — 83,3%, mineralocorticoid receptor antagonists (MCRA) — 72,5%. In patients with mid-range EF, there was a sharp decrease in prescription rate of RAAS inhibitors, β -blockers, MCRA.

Conclusion. The practical follow-up of patients with HF differs significantly from clinical guidelines. Due to inadequate pharmacotherapy, as well as insufficient noncompliance with the recommended extent of investigations, 1-year HF therapy does not lead to a pronounced improvement in the patients' class.

Keywords: pharmacoepidemiology, heart failure, left ventricular ejection fraction, functional class.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd; ³Ural State Medical University, Yekaterinburg; ⁴Kazan State Medical University, Kazan; ⁵E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm; ⁶Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ⁷Russian National Research Medical University, Moscow; ⁸Volgograd Medical Research Center, Volgograd; ⁹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Arkhipov M. V. ORCID: 0000-0003-3601-9830, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Lozhkina N. G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X, Salasyuk A. S.* ORCID: 0000-0002-6611-9165, Frolov M. Yu. ORCID: 0000-0002-0389-560X, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Chumachek E. V. ORCID: 0000-0002-6740-8321, Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551.

*Corresponding author: salasyukas@outlook.com

Received: 26.02.2021 **Revision Received:** 27.03.2021 **Accepted:** 15.04.2021

For citation: Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Arkhipov M. V., Galyavich A. S., Koziolova N. A., Lozhkina N. G., Reznik E. V., Salasyuk A. S., Frolov M. Yu., Chesnikova A. I., Chumachek E. V., Shpagina L. A. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4368. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4368

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с широкой распространенностью и неблагоприятным прогнозом приводит к высокой нагрузке на систему здравоохранения в любой стране мира. Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации (РФ) варьирует в пределах 7–10% [1]. При этом в последние годы наиболее значимо возросла доля пациентов с тяжелой ХСН. Так, число пациентов с любым функциональным классом (ФК) ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК) — в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн человек) [1]. В РФ средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I–IV ФК составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [2], и это несмотря на большой прогресс, достигнутый в терапии данного заболевания [3]. Декомпенсация ХСН является причиной каждого второго случая госпитализации в кардиологическое отделение [4]. В РФ основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5]. Примерно половина пациентов

с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) (СНсФВ), её распространённость по отношению к СН с низкой ФВ (СНнФВ) продолжает увеличиваться с частотой 1% в год [2]. С выделением еще одной формы ХСН — СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) от 40 до 49% значительно усилилось внимание к распространенности данной категории пациентов, особенностям их ведения и прогнозу [6].

Несмотря на очевидный факт бремени ХСН для системы здравоохранения, данные о соответствии реальной практики клиническим рекомендациям и принятым стандартам ведения больных в РФ, особенностях назначаемой лекарственной терапии, а также влиянии лечения на исходы заболевания весьма ограничены [1, 7, 8].

Потому целью нашего исследования стали оценка затрат системы здравоохранения на ведение больных ХСН на основании ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации пациентов, находившихся под наблюдением амбулаторного врача терапевта или кардиолога.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов

Характеристика	Значение	Размер выборки
Лица трудоспособного возраста, N (%)	181 (20,4%)	888
Лица, получающие льготное лекарственное обеспечение, N (%)	92 (10,4%)	888
Пенсионеры, N (%)	690 (78%)	888
Инвалидность, N (%)	Всего	311 (35%)
	I группа, N (%)	10 (3,2%)
	II группа, N (%)	192 (61,7%)
	III группа, N (%)	109 (35%)
Общее число работающих пациентов с ХСН	165 (18,6%)	888

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В настоящей работе приводится первая часть результатов исследования, включающая эпидемиологическую характеристику пациентов и особенности лекарственной терапии. Данные о фармакоэкономических особенностях ведения пациентов с ХСН в РФ будут приведены во второй части работы.

Материал и методы

При проведении исследования использовались данные, полученные при анализе амбулаторных карт 1 тыс. пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в условиях реальной клинической практики у врача-терапевта или кардиолога в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении в 7 регионах РФ.

Исследовательские центры: 9 в 7 городах РФ (Волгоград, Екатеринбург, Казань, Москва, Новосибирск, Пермь, Ростов-на-Дону).

В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с установленным диагнозом ХСН II-IV ФК в анамнезе как минимум в течение 1 года. Обязательное условие — наличие минимум одной госпитализации в стационар (кардиологическое или терапевтическое отделение) с типичной картиной острой декомпенсированной СН в течение 12 мес. наблюдения. Все пациенты соглашались на участие в исследовании и подписывали форму информированного согласия. Точкой начала отсчёта временного периода в 12 мес. являлся любой случай обращения за медицинской помощью по причине ХСН на стационарном или амбулаторном этапе в период с 01.01.2018 по 31.03.2019.

Сбор первичной информации по случайной выборке. Демографическую, клиническую информацию, сведения о результатах обследований и фармакотерапии получали из первичной медицинской документации (амбулаторной карты, выписных эпикризов стационарного лечения, системы ЕМИАС).

Для более детального анализа, а также с целью верификации и валидации данных был разработан опросник, включающий в себя помимо включенной в амбулаторную карту информации данные о социальном статусе, наличии инвалидности и ее причи-

не, источнике оплаты фармакотерапии и праве пациента на получение лекарственных препаратов по программе льготного лекарственного обеспечения.

Фармакоэпидемиологический анализ проводился в соответствии с международной методологией ATX/DDD [9].

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием STATISTICA 10.0, “Stat Soft, Inc” и Microsoft Excel 2016. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга.

Непрерывные количественные данные выражались в виде среднего значения и его стандартного отклонения: \bar{M} (SD), при отличном от нормального распределении количественного признака, данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me (25-75 перцентили). Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) — число объектов с одинаковым значением признака, и долей (%).

Результаты

Из 1 тыс. пациентов, включенных в исследование, в анализ включено 888 пациентов. У 112 пациентов качество первичной медицинской документации после заполнения опросника оказалось недостаточным для обработки результатов исследования. Из включенных в анализ пациентов мужчины составили 52,9%, женщины — 47,1%. Средний возраст больных составил 69 лет (95% доверительный интервал от 61 до 78 лет), 24% пациентов находились в трудоспособном возрасте, 35% пациентов имели признаки стойкой утраты трудоспособности (табл. 1).

Анализ распределения пациентов по ФК по NYHA показал, что большая часть пациентов на старте наблюдения и через 1 год имела ФК II (рис. 1).

При этом в большинстве случаев ФК не изменялся за 1 год наблюдения, и только у 16% пациентов в результате терапии ФК улучшился на 1 и более ФК (рис. 2).

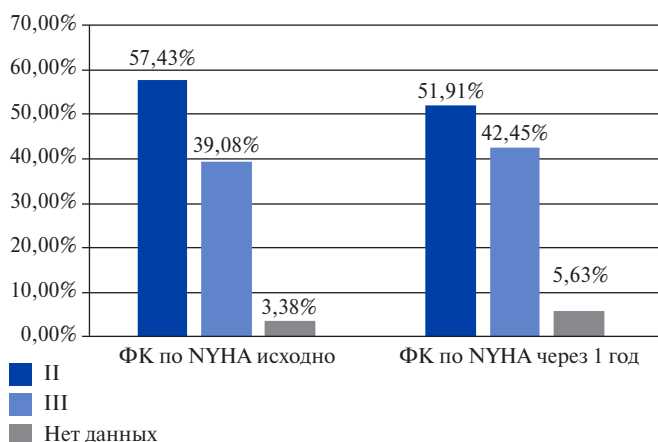


Рис. 1. Распределение пациентов по ФК по NYHA.

Сокращения: ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

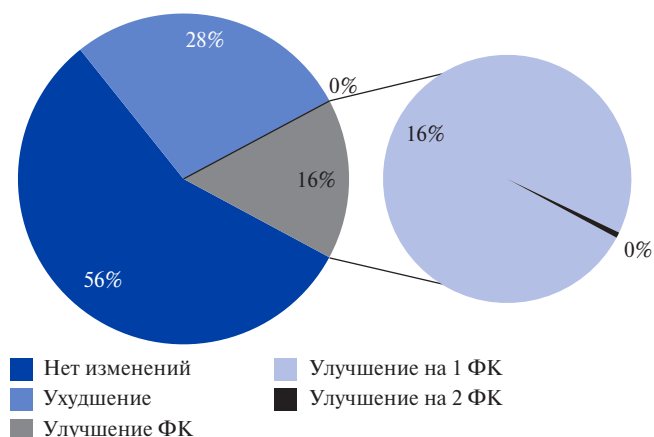


Рис. 2. Изменение ФК пациентов с ХСН в течение наблюдения.

Сокращение: ФК — функциональный класс.

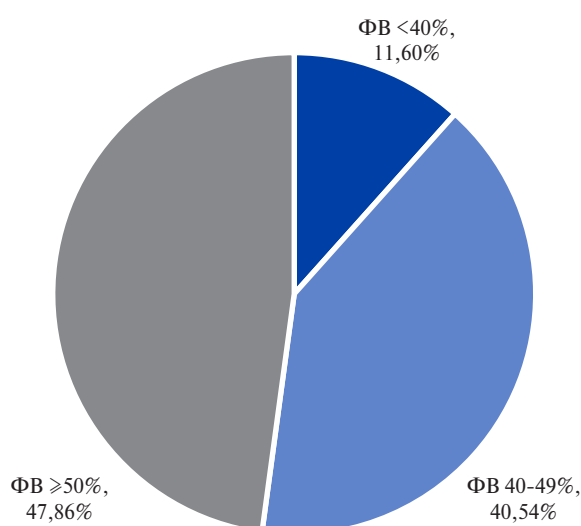


Рис. 3. Распределение пациентов по ФВ.

Сокращение: ФВ — фракция выброса.

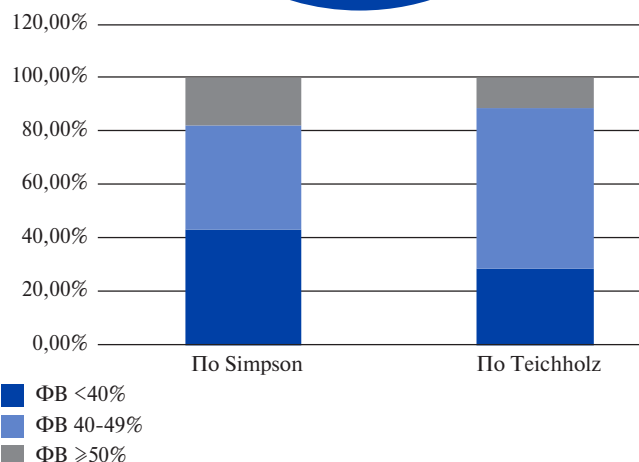
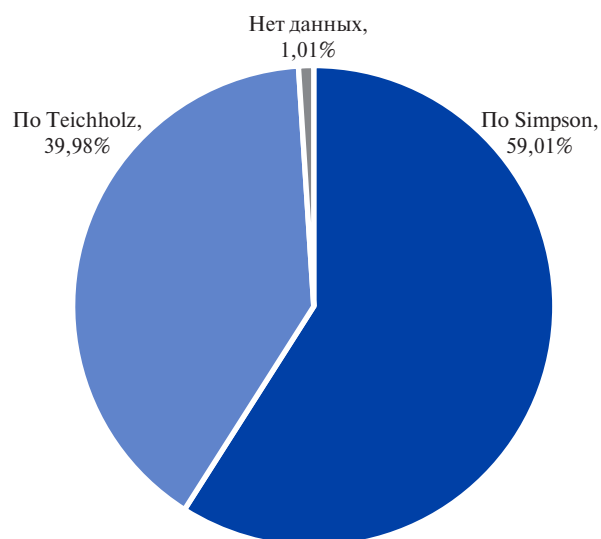


Рис. 4. Метод определения ФВ ЛЖ и распределение ФВ ЛЖ в зависимости от метода определения.

Сокращение: ФВ — фракция выброса.

Большая часть пациентов с ХСН при включении в исследование имели сохраненную ($\geq 50\%$) — 47,86% или промежуточную ФВ левого желудочка (ЛЖ) (40-49%) — 40,54%, СНнФВ наблюдалась в 11,6% случаев (рис. 3).

Стоит отметить, что с учетом клинических рекомендаций с 2016г [4, 6] следует указывать уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с СНсФВ и СНпФВ, однако в условиях реальной клинической практики определение NT-proBNP проводилось лишь 1% пациентов. ФВ ЛЖ чаще определяли по методу Simpson, что согласуется с современными рекомендациями [2], однако нельзя не отметить высокую частоту использования метода Teichholz в клинической практике (рис. 4).

Как показано на рисунке 4, при определении ФВ ЛЖ по методу Teichholz наблюдалось более частое попадание пациентов в группу с промежуточной ФВ ЛЖ, в 15% случаев пациенты с СНнФВ не вы-

являлись при применении этого метода диагностики. Данное расхождение обусловлено тем, что метод вычисления ФВ по Teichholz основан на измерении линейных размеров и может давать неточные результаты, особенно, у пациентов с нарушением локальной

Таблица 2

Показатели контроля ХСН в зависимости от исходной ФВ ЛЖ

Показатель	Вся когорта, n=888		СНнФВ ФВ ЛЖ <40%, n=103		СНпрФВ ФВ ЛЖ ≥40% ≤49%, n=360		СНсФВ ФВ ЛЖ ≥50%, n=425	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год	Исходно	Через год	Исходно	Через год
ФВ ЛЖ (%)	50,4±11,1	48,3±11,1	31,5±5,9	33,3±9,0	45,5±2,8	43,8±6,2	60,6±7,0	57,2±8,0
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	64,4±15,8	62,0±25,6	60,7±16,2	59,2±15,9	64,3±12,5	61,5±12,8	64,9±18,4	62,9±36,7
Вес (кг)	84,4±15,3	84,1±14,7	88,2±15,9	86,7±15	85,7±13,4	85,7±13,0	82,1±16,7	82,2±16,5
Тест 6 минутной ходьбы, м	235,8±143,2	214,0±129,7	149,7±113,7	160,2±122,1	218,5±144,8	195,6±132,7	290,4±122,9	264,4±110,2
САД, мм рт.ст.	142,3±48,9	129,1±15,2	131,5±23,6	115,8±13,3	146,4±75,8	127,6±12,2	141,4±14,9	134,3±16,2
ЧСС, уд./мин	77,4±11,4	71,4±11,1	83,1±15,6	72±14,4	78,3±10,6	70,0±9,4	74,8±10,5	72,1±12,0

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, СКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Количество обследований на 1 пациента в год у больных с ХСН

Процедура, количество измерений	Среднее ± Стандартное отклонение	Медиана [95% ДИ 0,25; 0,75]
ЭКГ	1,87±1,27	2 [1; 2]
ЭхоКГ	0,84±0,61	1 [0; 1]
Рентгенография органов грудной клетки	0,87±0,53	1 [1; 1]
NT-proBNP	0,02±0,19	0 [0; 0]
ОАК	1,6±0,76	2 [1; 2]
Гемоглобин	1,61±0,76	2 [1; 2]
Калий	1,25±0,79	1 [1; 2]
Натрий	1,23±0,81	1 [1; 2]
Креатинин	1,44±0,77	1 [1; 2]
СКФ	1,2±0,87	1 [0; 2]
АСТ	1,41±0,75	1 [1; 2]
АЛТ	1,41±0,75	1 [1; 2]
Глюкоза плазмы	1,59±1,95	1 [1; 2]
ОАМ	1,19±0,65	1 [1; 2]
Биохимический анализ крови	1,46±0,73	1 [1; 2]
Тест 6 минутной ходьбы	Исходно проводился у 65,3% пациентов	

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, СКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

сократимости ЛЖ, поэтому в настоящее время он не рекомендуется для клинического использования [2].

У большинства пациентов в амбулаторной карте присутствовали указания на наличие сопутствующей патологии. При анализе этиологических причин ХСН установлено, что АГ и ИБС преобладали — 94% и 75%, соответственно. Их комбинация встречалась у 67% пациентов. Клапанные пороки сердца встречались в 0,6% случаев, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — в 3,5% случаев, сахарный диабет 2 типа — у 28,5% пациентов, фибрилляция предсердий, в большинстве случаев постоянная форма — у 38,7% пациентов.

Среди пациентов с СНсФВ чаще встречались женщины старше 60 лет, с сочетанием АГ и ожирения, а ХСН с промежуточной и низкой ФВ встречалась чаще у мужчин в той же возрастной группе.

Средние значения показателей контроля ХСН исходно и через 1 год представлены в таблице 2.

При оценке частоты проведения диагностических методов обследования обнаружено выраженное расхождение между рекомендуемой [2, 4] и действительной частотой их назначения и проведения (табл. 3).

Анализ периодичности диспансерного наблюдения больных с ХСН выявил соответствие клиническим рекомендациям, действовавшим на момент проведения анализа [2, 4]. Среднее число амбулаторных визитов в год на одного пациента к терапевту/врачу общей практики составило 3,64±2,37 визитов, к кардиологу — 1,5±1,47 визитов (всего 5,14 амбулаторных визитов в год). Частота визитов к кардиологу была напрямую связана с ухудшением состояния пациента и увеличением ФК. Среднее число госпитализаций на одного пациента в год составило 1,21, из них по МКБ I50 — 0,67 госпитализаций.

Анализ лекарственной терапии выявил ее выраженное несоответствие актуальным Клиническим рекомен-

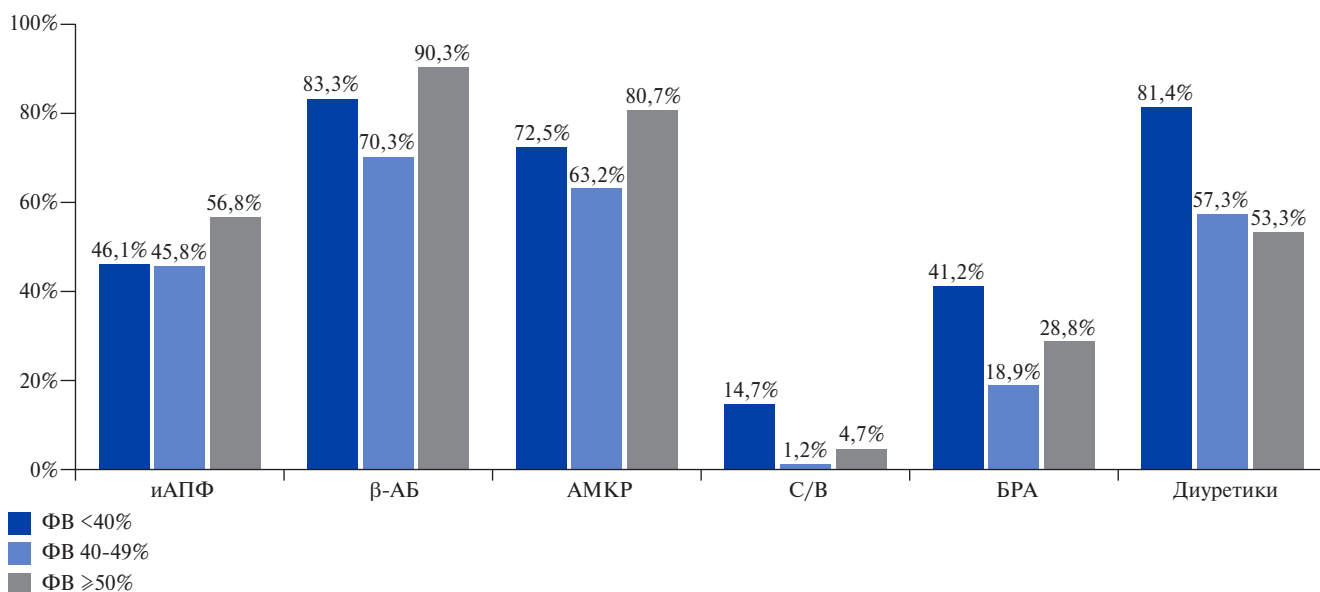


Рис. 5. Соответствие назначенной терапии клиническим рекомендациям.

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, β-АБ — β-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II, С/В — сакубитрил/валсартан, ФВ — фракция выброса.

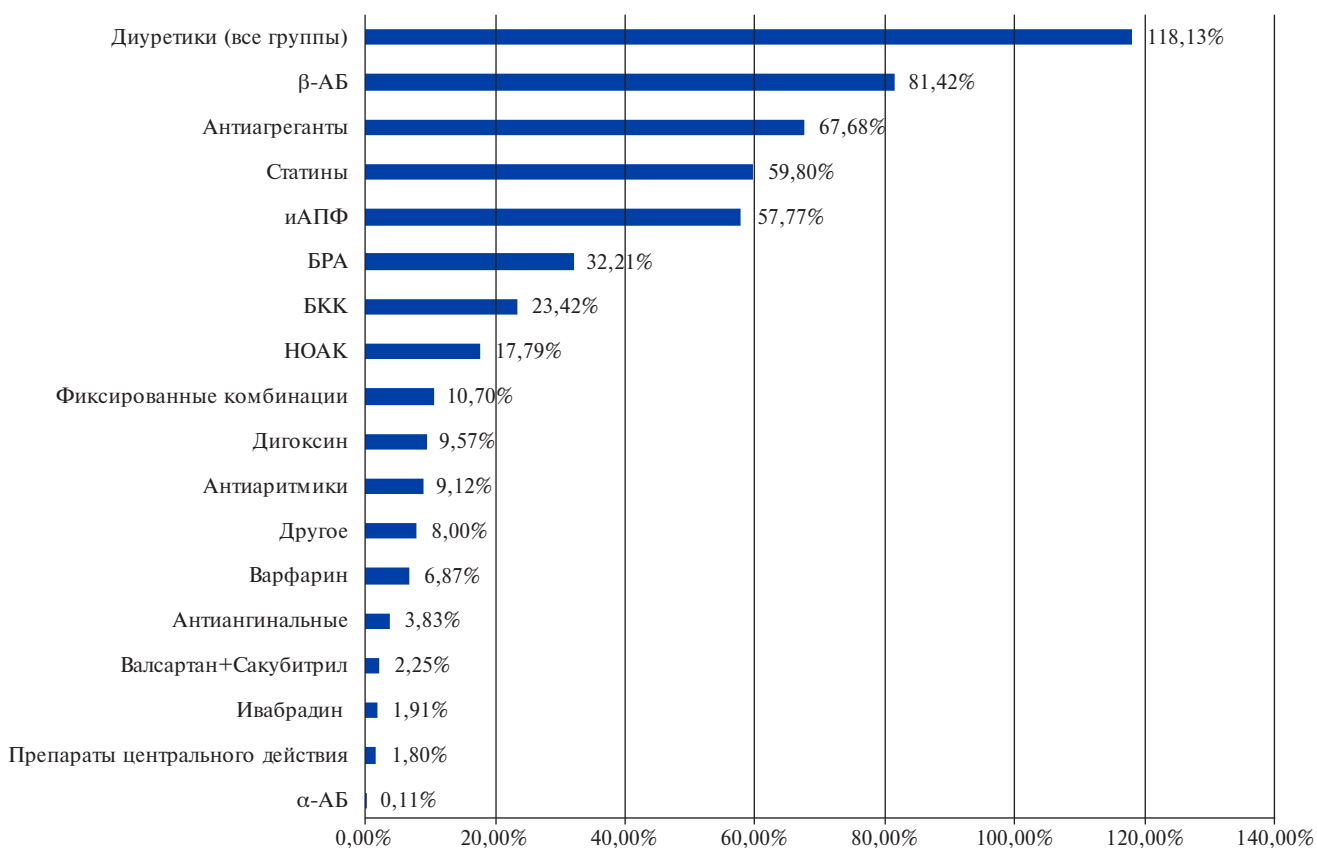


Рис. 6. Распределение назначенной терапии.

Сокращения: α-АБ — α-адреноблокаторы, β-АБ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК — новые оральные антикоагулянты.

дациям [2, 4] как при ведении больных с СНнФВ, так и с СНпФВ и СНсФВ (рис. 5).

Всего 888 пациентам с ХСН произведено 4457 назначений лекарственного препарата, распределение

назначенной лекарственной терапии представлено на рисунке 6.

Распределение назначений диуретиков представлено на рисунке 7.

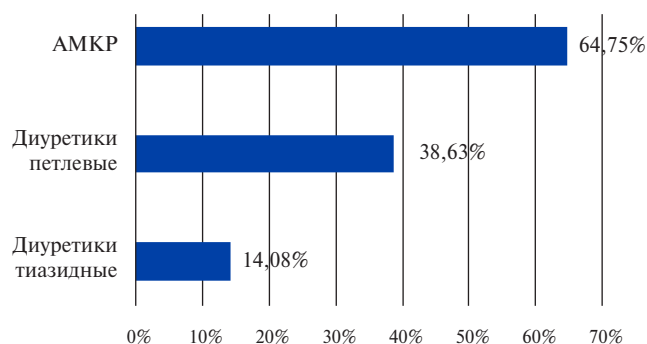


Рис. 7. Распределение назначений диуретиков.

Сокращение: AMKP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Распределение лекарственных препаратов по МНН представлено в таблице 4.

Обсуждение

С учетом неуклонного старения населения и роста числа пациентов с СН [1], тарифов на медицинские услуги и стоимости лекарственной терапии, затраты на ведение пациентов с СН будут прогрессивно увеличиваться. Еще в 2014г бремя ХСН в РФ составило свыше 520 млрд руб. и отмечался серьезный рост затрат по сравнению с 2008-2010гг [10]. При этом в индустриально развитых странах затраты на лечение больных ХСН составляют 1-2% от общих затрат на здравоохранение

Таблица 4

Распределение терапии пациентов с ХСН по МНН

Группа	МНН	Всего назначений	% от общего числа назначений	% получающих пациентов (всего/в группе по МНН)
иАПФ		513	11,51%	57,77%
Каптоприл	7			1,4%
Лизиноприл	60			11,7%
Периндоприл	164			32,0%
Рамиприл	20			3,9%
Фозиноприл	23			4,5%
Эналаприл	239			46,6%
БРА		286	6,42%	32,21%
Азилсартан	13			4,5%
Валсартан	66			23,1%
Кандесартан	14			4,9%
Лозартан	187			65,4%
Телмисартан	6			2,1%
β-АБ		723	16,22%	81,42%
Атенолол	2			0,3%
Бисопролол	454			62,8%
Карведилол	36			5,0%
Метопролол	155			21,4%
Небиволол	76			10,5%
α-АБ, Доксазозин	1	1	0,02%	0,11%
Центрального действия, Моксонидин	16	16	0,36%	1,80%
Диуретики, всего		984	22,08%	110,81%
ИКАГ, Ацетазоламид	6			0,6%
Тиазидные диуретики		125	2,80%	14,08%
Гидрохлортиазид	45			36%
Индапамид	80			64%
Петлевые диуретики		343	7,70%	38,63%
Торасемид	300			87,46%
Фуросемид	43			12,54%
AMKP		575	12,90%	64,75%
Спиронолактон	416			72,35%
Эплеренон	159			27,65%
БКК		208	4,67%	23,42%
Амлодипин	190			91,35%
Верапамил*	1			0,48%
Дилтиазем*	1			0,48%
Лерканидипин	10			4,81%
Нифедипин	6			2,88%

Таблица 4. Продолжение

Группа	МНН	Всего назначений	% от общего числа назначений	% получающих пациентов (всего/в группе по МНН)
Статины		531	11,91%	59,80%
Аторвастатин	338			63,65%
Питавастатин	1			0,19%
Розувастатин	173			32,58%
Симвастатин	19			3,58%
НОАК		158	3,54%	17,79%
Апиксабан	44			27,85%
Дабигатран	35			22,15%
Ривароксабан	79			50,00%
Варфарин		61	1,37%	6,87%
Антиаритмики		81	1,82%	9,12%
Амиодарон	60			74,07%
Соталол	21			25,93%
Антиангинальные		34	0,76%	3,83%
Изосорбид моно/динитрат	31			91,18%
Молсидомин	1			2,94%
Никорандил	2			5,88%
Ивабрадин	17	17	0,38%	1,91%
Антиагреганты		601	13,48%	67,68%
Ацетилсалициловая кислота	502			83,53%
Клопидогрел	93			15,47%
Тикагрелор	6			1,00%
Дигоксин		85	1,91%	9,57%

Примечание: * — в соответствии с показаниями.

Сокращения: α-АБ — α-адреноблокаторы, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, β-АБ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКАГ — ингибиторы карбоангидразы, МНН — международное непатентованное название, НОАК — новые оральные антикоагулянты.

и до 10% от общих трат на терапию сердечно-сосудистых заболеваний, из них 62-75% расходуется на стационарное лечение [11, 12], а в период с 2012г по 2030г ожидается увеличение затрат на 127% [13]. Еще в 2010г реформа здравоохранения в США определила снижение количества повторных госпитализаций при ХСН в качестве ключевой области для достижения потенциального снижения затрат на ведение пациентов с ХСН [14]. Это обуславливает важность изучения проблемы СН в РФ для улучшения практики ведения таких пациентов и соблюдения принципов, изложенных в клинических рекомендациях [2], что позволит снизить затраты системы здравоохранения на лечение пациентов и улучшить клинические исходы.

В соответствии с целью исследования, на первом этапе нами были проанализированы эпидемиологические характеристики пациентов с ХСН II-IV ФК в условиях реальной клинической практики. Средний возраст выборки больных ХСН в нашем исследовании отразил некоторую стабилизацию и составил 69 лет (95% доверительный интервал 61-78 лет), после показанного роста данного показателя в предыдущие годы: 64,0±11,9 (1998г), 67,0±11,0 (2000г), 68,3±11,7 (2007г) и 69,9±12,2 (2014г) [1]. Частотное распределение по ФК также соответство-

вало данным госпитального этапа исследования ЭПОХА-ХСН [8] с тенденцией к увеличению числа пациентов с ХСН III-IV ФК, для которых характерны частые повторные госпитализации [13].

Этиологические причины развития ХСН, продемонстрированные в нашем исследовании, отражают общероссийские тенденции [1]. У подавляющего количества пациентов имелась сопутствующая патология. В качестве этиологической причины ХСН преобладали АГ и ИБС. Их комбинация встречалась у 67% пациентов, что совпадает с имеющимися данными [2]. Различные пороки сердца встречались в 0,6% случаев, что отражает тенденцию к снижению вклада данного фактора в этиологию ХСН [1]. ДКМП, напротив, встречалась чаще — в 3,5% случаев vs 0,8% в госпитальном этапе исследования ЭПОХА-ХСН [15], однако частота встречаемости ДКМП как этиологической причины заболевания в нашем исследовании коррелирует с данными EuroHeart Survey (русская выборка), где частота регистрации ДКМП как причины заболевания у больных ХСН III-IV ФК составила 5% случаев [16]. Сахарный диабет 2 типа (28,5%) и фибрилляция предсердий (38,7%) также ожидаемо были выявлены в качестве частой коморбидной патологии.

Таблица 5

Частота приемов различных лекарственных средств в популяции больных с ХСН.
Адаптировано из работы И. В. Фомина (2016) с дополнениями [1]

% приема	1998 Нж. обл.	2000 Нж. обл.	ЭПОХА 2002	ЭПОХА- Госпит.	ЭПОХА 2007	ЭПОХА 2014	2020 Резник Е. В. и др. [18]	Настоящее исследование
иАПФ	24,3	33,5	53,2	78,9	64,9	69,3	63,7	57,77
БРА	0	0	0		1,9	16,5	4,8	32,21
β-АБ	15,3	20,0	20,3	58,7	30,5	43,3	90,9	81,42
Диуретик тиазидный/петлевой	8,3/5,6	16,9/4,3	21,8/2,4	43,6/10,8	43,7/2,2	30,1/3,9	0/96,1	14,08/38,63
Гликозиды	0	2,4	7,9	9,0	7,1	3,9	22,2	9,57
Спиронолактон	0	0	1,3	11,4	2,3	11,0	79,7	64,75*
Антиагреганты	0	4,7	11,1	50,5	21,1	58,3	71,5	83,53
Антикоагулянты	0	0	0,3	5,4	0,4	0,8	47,3	16,47
Гиполипидемические средства	0	0	0	27,7	1,9	3,6	29,5	н/д
БКК	5,0	4,7	14,9	24,7	14,9	18,5	н/д	23,42
Антиаритмики	н/д	0	0,7	2,4	0,4	0,8	н/д	3,83
Нитраты	2,0	10,6	34,2	36,3	28,6	28,3	н/д	9,12
Прочие	74,3	74,7	56,0	17,0	30,8	15,5	н/д	н/д

Примечание: * — включая эплеренон.

Сокращения: β-АБ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Нж. обл. — Нижегородская область, н/д — нет данных.

В нашем исследовании были показаны гендерные различия в течении ХСН — СНсФВ чаще диагностировали у женщин старше 60 лет, с сочетанием АГ и ожирения, а ХСН с промежуточной и низкой ФВ — у мужчин в той же возрастной группе. Похожие данные были получены Душиной А. Г. и др. (2019) при углубленном обследовании пациентов с ХСН в зависимости от ФВ [17].

Анализ структуры динамического наблюдения пациентов с ХСН показал, что при достаточной частоте динамического наблюдения объем лабораторного и инструментального обследования, определенный клиническими рекомендациями [2], не соблюдается в условиях реальной клинической практики. Так, вдвое реже рекомендованной частоты проводилась эхокардиография и рентгенография органов грудной клетки, тест шестиминутной ходьбы исходно проведен только у 63% пациентов, NT-proBNP измерялся у 10 пациентов (1%) из когорты.

При анализе лекарственной терапии показана более низкая частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (преимущественно эналаприла (47%) и периндоприла (32%)) и, напротив, более высокая частота назначения блокаторов рецептора ангиотензина II у всех пациентов с ХСН в сравнении с предыдущими исследованиями, а также повышение частоты назначения β-адреноблокаторов (β-АБ). Помимо этого, наблюдается выраженное повышение частоты назначения петлевых диуретиков (преимущественно за счет торасемида) и снижение частоты назначения тиазидных диуретиков, что

связано как с повышением доступности торасемида в последние годы, так и с особенностями выборки пациентов, наблюдавшихся в крупных федеральных центрах. Возросла и частота назначения препаратов группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), причем около четверти пациентов принимают эплеренон (табл. 5).

У пациентов с СНнФВ частота назначения сакубитрила/валсартана составляет всего 14,7%, β-АБ в данной группе получают 83,3%, препараты АМКР — 72,5%. При этом частота назначения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в целом соответствует рекомендованной [2], но наблюдается высокая частота назначения блокаторов рецептора ангиотензина II. Однако при анализе лекарственной терапии в группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ наблюдается резкое снижение частоты назначения ингибиторов РААС, β-АБ, препаратов группы АМКР.

Показано, что получаемая пациентами терапия ХСН в течение 1 года в условиях реальной клинической практики не приводит к выраженному улучшению ФК пациентов.

Заключение

Реальная практика динамического наблюдения пациентов с ХСН в РФ существенно отличается от клинических рекомендаций:

- Терапия ХСН в течение 1 года в условиях реальной клинической практики не приводит к выраженному улучшению ФК пациентов;

• При достаточной частоте динамического наблюдения объем лабораторного и инструментального обследования, детерминированный клиническими рекомендациями, не соблюдается в условиях реальной клинической практики.

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.
- Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Garganeva AA, Bauer VA, Borel KN. Reviews and lectures. Pandemic of the 21st century: chronic heart failure is a burden of modern society. Epidemiological aspects (literature review). Siberian Medical Journal. 2014;29(3):8-12. (In Russ.) Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2014;29(3):8-12.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSPital Heart Failure Registry — RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2018;58(10S):9-19. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSPital Heart Failure Registry — RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
- 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 J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
- Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev Vyu, et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation — ЕНРОНА-НСН. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. 2006;7(3):112-5. (In Russ.) Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2006;7(3):112-5.
- Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, Vaysberg AR, et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299-305. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА — ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА — Д — ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299-305. doi:10.18087/rhfj.2016.5.2239.
- Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. 2019. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
- Gorokhova SG, Riazhenov VV, Pfaf VF. On the burden of heart failure in Russia. Lechebnoe delo. 2014;3:42-50. (In Russ.) Горохова С.Г., Ряженев В.В., Пфаф В.Ф. О бремени сердечной недостаточности в России. Лечебное дело. 2014;3:42-50.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2.
- Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. Heart Fail Rev. 2018;23:131-45. doi:10.1007/s10741-017-9661-0.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38-e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
- Zohrabian A, Kapp JM, Simoes EJ. The economic case for US hospitals to revise their approach to heart failure readmission reduction. Ann Transl Med. 2018;6(15):298. doi:10.21037/atm.2018.07.30.
- Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011;12(2):63-8.
- Cleland J. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. European Heart Journal. 2003;24(5):442-63. doi:10.1016/S0195-668X(02)00823-0.
- Dushina AG, Lopina EA, Libis RA. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2019;(2):7-11. (In Russ.) Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2019;(2):7-11. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-7-11.
- Reznik EV, Lazarev VA, Kalova MR, Nikitin IG. Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern practice and in real practice. Consilium Medicum. 2020;22(5):90-6. (In Russ.) Резник Е.В., Лазарев В.А., Калова М.Р., Никитин И.Г. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2020;22(5):90-6. doi:10.26442/20751753.2020.5.200198.

Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и метаанализ

Голухова Е. З.¹, Сливнева И. В.¹, Мамалыга М. Л.¹, Марапов Д. И.², Алехин М. Н.³, Скопин И. И.¹, Антонова Д. Е.¹

Отсутствие единства мнения среди клинического сообщества относительно референсных значений продольного стрейна свободной стенки правого желудочка (right ventricular free wall longitudinal strain — RV FW LS) и его прогностической ценности побудило нас провести систематический обзор с метаанализом публикаций, в которых изучалась прогностическая роль этого параметра у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ).

Цель. Изучить независимую прогностическую ценность параметра RV FW LS у пациентов с ЛГ при использовании технологии 2D/3D спекл-трекинг эхокардиографии.

Материал и методы. При первичном отборе было найдено 317 публикаций (PubMed) и 857 результатов с помощью базы данных Google Scholar. Из первоначально идентифицированных результатов поиска проведен анализ 12 статей. Дизайн статей соответствовал когортным исследованиям.

Результаты. Общее количество пациентов с ЛГ составило 1281. Средний возраст пациентов — 54,7±6,8 лет. В 4 исследованиях проводилось сравнение показателя RV FW LS с контрольной группой (251 пациент). Усредненные значения RV FW LS составили в исследуемой группе -17,0±2,4%, в группе контроля -24,7±2,2%. Проведенный метаанализ разности средних значений RV FW LS у пациентов исследуемой и контрольной группы показал итоговый прирост показателя у пациентов с ЛГ 8,06% (95% доверительный интервал: 5,18-10,94%), $p < 0,00001$.

Общее количество смертельных случаев составило 268 (от всех причин — 180, комбинированная конечная точка — 88). По результатам выполненного метаанализа при увеличении на 1% RV FW LS отмечается возрастание средневзвешенного риска смертности от всех причин на 14% ($p < 0,00001$), а также средневзвешенного риска неблагоприятного исхода или событий, вызванных ЛГ (комбинированная конечная точка) на 14% ($p < 0,0001$).

Заключение. Полученные результаты подчеркивают высокую независимую прогностическую ценность параметра RV FW LS в качестве предиктора неблагоприятного исхода или событий, связанных с прогрессированием правожелудочковой дисфункции у пациентов с ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, функция правого желудочка, дисфункция правого желудочка, спекл-трекинг эхокардиография, продольная деформация, деформация свободной стенки правого желудочка, прогностическая ценность тестов, прогноз, отношение рисков, регрессия Кокса.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; ³ФГБУ ДПО Центральная государ-

ственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Сливнева И. В.* — к.м.н., н.с. группы экстренной ультразвуковой и функциональной диагностики, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0001-7935-7093, Мамалыга М. Л. — д.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-7444-9930, Марапов Д. И. — к.м.н., преподаватель учебно-методического центра “Бережливые технологии в здравоохранении”, ORCID: 0000-0003-2583-0599, Алехин М. Н. — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, вице-президент РАСУДМ, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-9725-7528, Скопин И. И. — д.м.н., профессор, директор Института коронарной и сосудистой хирургии, руководитель отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий, ORCID: 0000-0001-7411-202X, Антонова Д. Е. — врач-ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4682-1440.

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

ДИ — доверительный интервал, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, FAC — фракционное изменение площади, LB — нижняя граница, SE — стандартная ошибка, STE — спекл-трекинг эхокардиография, RV GLS — глобальный продольный стрейн правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, UB — верхняя граница.

Рукопись получена 22.03.2021

Рецензия получена 18.04.2021

Принята к публикации 23.04.2021



Для цитирования: Голухова Е. З., Сливнева И. В., Мамалыга М. Л., Марапов Д. И., Алехин М. Н., Скопин И. И., Антонова Д. Е. Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4417. doi:10.15829/1560-4071-2021-4417

Right ventricular free-wall longitudinal speckle tracking strain as a prognostic criterion of adverse outcomes in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis

Golukhova E. Z.¹, Slivneva I. V.¹, Mamalyga M. L.¹, Marapov D. I.², Alekhin M. N.³, Skopin I. I.¹, Antonova D. E.¹

The absence of consensus regarding the reference values of right ventricular free wall longitudinal strain (RVFWLS) and its predictive value prompted us to conduct a systematic review and meta-analysis of publications on the predictive role of this parameter in patients with pulmonary hypertension (PH).

Aim. To study the independent predictive value of RVFWLS in PH patients using 2D/3D speckle tracking echocardiography.

Material and methods. Firstly, 317 publications (PubMed) and 857 Google Scholar results were selected. Of the initially identified search results, 12 articles were analyzed. The papers were cohort designed.

Results. The total number of patients with PH was 1281. The mean age of patients was 54,7±6,8 years. Four studies compared the RVFWLS with a control group (n=251). The mean RVFWLS were -17,0±2,4% and -24,7±2,2% in the experimental

and control groups, respectively. A meta-analysis of the difference between the mean RVFWLS values in experimental and control group patients showed its total increase in PH subjects of 8,06% (95% CI: 5, 18-10,94%; $p < 0,00001$).

The total number of deaths was 268 (all-cause — 180, composite endpoint — 88). According to the meta-analysis, with an increase of 1% in RVFWLS, there is an increase in mean all-cause mortality risk by 14% ($p < 0,00001$), as well as mean risk of adverse outcomes or PH-related events (composite endpoint) by 14% ($p < 0,0001$).

Conclusion. These results highlight the high independent predictive value of RVFWLS as a predictor of adverse outcomes or events associated with a right ventricular dysfunction progression in PH patients.

Keywords: pulmonary hypertension, right ventricular function, right ventricular dysfunction, speckle tracking echocardiography, longitudinal strain, of right ventricular free wall strain, predictive value, prognosis, hazard ratio, Cox regression.

Relationships and Activities: none.

¹A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow; ²Kazan State Medical University, Kazan; ³FGBU DPO Central State

Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Slivneva I. V.* ORCID: 0000-0001-7935-7093, Mamalyga M. L. ORCID: 0000-0002-7444-9930, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599, Alekhin M. N. ORCID: 0000-0002-9725-7528, Skopin I. I. ORCID: 0000-0001-7411-202X, Antonova D. E. ORCID: 0000-0002-4682-1440.

*Corresponding author:
slivneva@mail.ru

Received: 22.03.2021 **Revision Received:** 18.04.2021 **Accepted:** 23.04.2021

For citation: Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Mamalyga M. L., Marapov D. I., Alekhin M. N., Skopin I. I., Antonova D. E. Right ventricular free-wall longitudinal speckle tracking strain as a prognostic criterion of adverse outcomes in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4417. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4417

Правожелудочковая недостаточность является наиболее частой причиной смерти у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) [1-5], и оценка функционального резерва правого желудочка (ПЖ) имеет большее клиническое значение [6].

Клиническая практика и оценка риска неблагоприятного исхода при ЛГ в большинстве случаев опирается на инвазивное исследование гемодинамики при катетеризации правых камер сердца [7]. Поиск неинвазивных маркеров визуализации ПЖ с высокой степенью воспроизводимости является приоритетным направлением не только диагностики, но и лечения пациентов с ЛГ. При этом наибольшую актуальность представляют современные методы неинвазивной оценки риска у пациентов с ЛГ, особенно, в случае противопоказаний к проведению прямой катетеризации и кардиореспираторному нагрузочному тесту. Как известно, эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее распространенным и доступным методом оценки функции ПЖ, позволяющим прогнозировать исход болезни у пациентов с ЛГ [3-5]. Недопплеровская технология пространственной визуализации — спекл-трекинг ЭхоКГ (STE), позволяет оценивать средние значения деформации миокарда независимо от направления и угла сканирования [8]. Данная методика широко применяется для исследования ПЖ в различных клинических ситуациях [9-12], в частности, в условиях повышенной нагрузки — при ЛГ. Продольный стрейн свободной стенки ПЖ (RV FW LS) является новым маркером миокардиальной деформации, обладающим прогностической ценностью у пациентов с ЛГ [5, 13-15], превосходящей общепринятые параметры и традиционные модели ЭхоКГ оценки функциональных возможностей ПЖ.

Однако отсутствие единства мнения среди клинического сообщества относительно референсных значений RV FW LS и его прогностической ценности

побудило нас провести систематический обзор с метаанализом публикаций, в которых изучалась прогностическая роль этого параметра у пациентов с ЛГ.

Таким образом, целью проведенного анализа было изучение независимой прогностической ценности RV FW LS у пациентов с различными вариантами ЛГ при использовании технологии STE.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [16] в базе данных PubMed и Google Scholar и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев не использовались. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Двое из авторов независимо друг от друга изучили заголовки и аннотации публикаций на соответствие критериям включения, возникшие разногласия решали путем переговоров.

Ключевые слова в базе данных PubMed: ((((((Echocardiography) AND (Hypertension, Pulmonary)) AND (Ventricular Function)) OR (Ventricular Dysfunction)) AND (Prognosis)) AND (Predictive Value of Tests)) AND (strain).

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: speckle tracking echocardiography, pulmonary hypertension, right ventricular free wall strain, hazard ratio cox regression.

Последний поиск осуществлялся 01 марта 2021г.

Критерии включения/исключения. В систематический обзор включены только те исследования, в которых были адекватно представлены исходные дан-



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

Сокращения: ОР — отношение рисков, ПЖ — правый желудочек, STE — спекл-трекинг эхокардиография.

ные — оценка легочного давления по данным ЭхоКГ или с помощью прямого инвазивного измерения и анализ сократительной функции ПЖ. Помимо этого, использовались сопоставимые методологические подходы к оценке продольного стрейна ПЖ (технология STE, параметры RV FW LS в режиме 2D и/или 3D). Признаки левожелудочковой недостаточности (фракция выброса (ФВ) <50%, давление заклинивания в легочных капиллярах >15 мм рт.ст.) были отнесены к критериям исключения. Обязательным условием включения публикаций в метаанализ было наличие данных о клинических исходах и проведенная унивариантная оценка отношения рисков (ОР) с помощью регрессионного анализа Кокса. Нижний порог длительности периода наблюдения за больными был установлен 1 год (средний период). Возраст до 18 лет (включительно) был отнесен к ограничениям данного обзора. Также были исключены исследования на животных. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов не являлось для нас определяющим фактором отбора.

Извлечение и синтез данных исследований. При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 317 публикаций (PubMed) и 857 результатов с помощью базы данных Google Scholar. Из найденных 1174 результатов, 43 публикации дублировались, поэтому были оставлены только неповторяющиеся результаты по-

иска. После анализа заголовков и их аннотаций непосредственно поставленной цели соответствовали 44 публикации. Оценка полнотекстовых копий привела к исключению 31 публикации по причине отсутствия заданных данных. В одной публикации использовался повторный материал исследования [17], что привело к исключению полнотекстовой копии из обзора. Таким образом, из первоначально идентифицированных результатов поиска сводные количественные данные 12 статей (1,0%) были обработаны с помощью статистического анализа. Дизайн статей соответствовал когортным исследованиям (рис. 1).

ЭхоКГ-оценка и показатели легочной гемодинамики. Измерения ЭхоКГ параметров во всех изученных публикациях выполнены согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии, утвержденным Европейской ассоциацией эхокардиографии по ЭхоКГ-оценке правых камер сердца, опубликованным в 2010г (American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography) [18], и/или рекомендациям Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography, 2015) [19]. Оценка систолической функции ПЖ проводится посредством измерения: фракционного изменения площади (FAC), рассчитанной как (диастолическая площадь ПЖ — систолическая площадь ПЖ) / (диастолическая площадь ПЖ) × 100% (из апикальной позиции); TAPSE

Таблица 1

Распределение пациентов по категориям в соответствии с клинической классификацией ЛГ (Венеция, 2003г) [26]

Исследование	Количество пациентов				
	1. ЛАГ (прекапиллярная ЛГ)	2. ЛГ венозная (вследствие поражения левых отделов сердца)	3. ЛГ, обусловленная патологией дыхательной системы и/или гипоксемией	4. ЛГ вследствие обструкции легочных артерий	5. ЛГ, обусловленная неясными и/или многофакторными механизмами
Sachdev, 2011 [27]	80	–	–	–	–
Haack, 2012 [28]	53	46	32	7	4
Giusca, 2012 [29]	29	–	–	3	–
Fine, 2013 [5]	300	–	58	48	–
Sano, 2015 [30]	51	–	–	–	–
van Kessel, 2016 [31]	41	1	2	5	4
Goda, 2016 [6]	139	–	–	–	–
Murata, 2016 [32]	59	–	5	28	8
Unlu, 2016 [33]	33	–	–	29	–
da Costa, 2017 [13]	66	–	–	–	–
Wright, 2019 [14]	93	–	–	–	3
Li Y, 2020 [20]	54	–	–	–	–
Общее количество пациентов	998 (77,90%)	47 (3,67%)	97 (7,57%)	120 (9,37%)	19 (1,48%)

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

(Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), полученного в М-модальном режиме от боковой стенки трикуспидального кольца; миокардиальной скорости трикуспидального кольца — S' и индекс Tei, полученных также от боковой части трикуспидального кольца в тканевом спектральном доплеровском режиме [18].

Для деформационного анализа (RV FW LS) используется апикулярная позиция на 4 камеры с определением границ эндокарда и эпикарда свободной стенки ПЖ, далее выбирается зона интереса и выполняется корректировка толщины стенки. В последующем программой автоматически определяются сегменты ПЖ. Трехмерная оценка включает в себя большую часть ПЖ и обеспечивает количественную оценку не только продольной, но радиальной и циркулярной функции [20]. RV FW LS (2D/3D) рассчитывается как среднее значение от суммы 3 сегментов свободной стенки ПЖ: на базальном, среднем и верхушечном уровнях. Согласно текущим рекомендациям (American Society of Echocardiography и European Association of Cardiovascular Imaging) [19, 21], было предложено использовать абсолютные величины (модуль) стрейна.

ФВ левого желудочка (ЛЖ) оценивают с помощью модифицированного алгоритма Симпсон из апикулярных 4- и 2-камерных позиций или проводят одноплоскостные измерения.

Показатели легочной гемодинамики исследовали неинвазивным и инвазивным методом. Расчетное систолическое давление в легочной артерии измеряют как производное от пиковой скорости трикуспидальной регургитации с помощью модифицированного уравнения Bernoulli [22]. Инвазивный способ измерения выполняют при прямой катетеризации

правых камер сердца (Swan-Ganz), сердечный выброс определяют термодилуционным методом.

Риск систематической ошибки. Оценка валидности и методологического качества отобранных нерандомизированных исследований проводилась с использованием шкалы QUIPS (Quality In Prognosis Studies) [23], в которой учитывались риски систематической ошибки по 6 доменам: (1) полнота данных об участниках исследования, (2) оценка влияния выбытия участников на результаты исследования, (3) адекватность оценки прогностического фактора, (4) адекватность оценки результирующей переменной, (5) влияние вмешивающихся факторов и (6) статистический анализ и представление результатов исследования [24]. Мы использовали систему оценки риска: низкую, умеренную и высокую. Одно исследование [25] было исключено из анализа из-за высокой вероятности систематической ошибки по пятому домену.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020).

Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Результаты метаанализа представлялись в виде блогограммы (forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 .

Метаанализ различий средних значений показателя в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным о средних значениях со стандартными отклонениями с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах.

Таблица 2

Синописис исследований, включенных в систематический обзор

Исследование	(n) пациентов (исследуемая/ контроль)	Дизайн исследования	Период наблюдения	Возраст (лет)	Женщины (%)	Конечные точки	Смертность, n (%)	Повторная госпитализация
Sachdev, 2011	80	Ранжирование по RV FW LS	4 года	56±14	76	Смерть от всех причин	33 (41%)	н/д
Haack, 2012 Ретроспективное	142	Ранжирование по RV FW LS	31,2 мес. [10-50 мес.]	58,5±15,3	62,7	Смерть от всех причин	37 (26,0%)	н/д
Giusca, 2012	32	Ранжирование на группы с синдромом Эйзенменгера и другими формами ЛГ	14 мес. [7,5-21 мес.]	39±15	68,7	Смерть от всех причин и ухудшение функционального класса на фоне терапии вазодилататорами	4 (12,5%)	н/д
Fine, 2013 Проспективное	406/169	Сравнение с группой контроля	16,5 мес. [7,6-20,0 мес.]	59,4±16	65	Смерть от всех причин — первичная конечная точка Смерть от кардио- респираторной патологии, трансплантация легких, атрио- септостомия, госпитализация по поводу ЛГ — вторичная конечная точка	40 (10%)	28 (7%)
Sano, 2015 Ретроспективное	51	Сравнение данных пациентов, достигших и не достигших комбинированной конечной точки	3,0±2,0 лет	60±15	73	Смерть от всех причин, госпитализация при прогрессировании правожелудочковой недостаточности	3 (5,9%)	5 (9,8%)
van Kessel, 2016 Ретроспективное	53	Ранжирование по RV FW LS	27,9±1,7 мес.	55,7±18,7	66	Смерть от всех причин	12 (22,6%)	н/д
Goda, 2016 Проспективное	139/22	Сравнение с группой контроля	4,5 года [2,0-6,5 лет]	55±15	76	Смерть от всех причин	69 (49,6%)	н/д
Murata, 2016 Ретроспективное	100	Без сравнения	1,15 лет (423 дней)	51±17	74	Смерть от всех причин, госпитали- зация или интервенция при прогрессировании правожелудочковой недостаточности	3 (3%)	8 (8%)
Unlu, 2016 Ретроспективное	62	Ранжирование по апикальной тракции ПЖ	45,3±25,3 мес.	61±15	68	Смерть от всех причин, транс- плантация легких	21 (33,8%)	н/д
da Costa 2017	66/25	Сравнение с группой контроля	3,3 года (максимум до 3,9 лет)	45±15	83	Смерть от кардио- респираторной патологии, госпитализация по поводу ЛГ	9 (13,6%)	6 (9,1%)
Wright, 2019 Проспективное	96	Сравнение данных выживших и умерших пациентов	13 мес. [11-23 мес.]	62±14	73	Смерть от всех причин	29 (30%)	н/д
Li Y, 2020 Проспективное	54/35	Сравнение с группой контроля	28 мес. [16-36 мес.]	54±16	н/д	Смерть от всех причин или госпитализация по поводу ЛГ	8 (14,8%)	12 (22,2%)

Сокращения: RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, ЛГ — легочная гипертензия, ПЖ — правый желудочек.

Таблица 3

**Характеристика (спецификация) ультразвукового оборудования,
примененного в исследованиях и количество пациентов с неоптимальной визуализацией**

Исследование	УЗ система	Рабочая станция (оценка RV FW LS)	Частота кадров, кадр/сек	Неоптимальная визуализация (исключены из исследования)
Sachdev, 2011	Siemens	Syngo Vector Velocity Imaging, Siemens	39,4±11	12,8% (n=12)
Haack, 2012	GE	EchoPAC, GE	> 40	5,3% (n=8)
Giusca, 2012	GE	EchoPAC, GE	н/д	н/д
Fine, 2013	GE	не применялась*	>40	11,7% (n=79)
Sano, 2015	GE	EchoPAC, GE	43-83 (67±8)	10% (n=9)
van Kessel, 2016	GE	EchoPAC, GE	>50	7% (n=4)
Goda, 2016	GE или PHILIPS	2D cardiac performance analysis, TomTec	н/д	12% (n=21)
Murata, 2016	GE	EchoPAC, GE	40-80	8,1% (n=18)
Unlu, 2016	GE	EchoPAC, GE	50	н/д**
da Costa, 2017	GE	EchoPAC, GE	н/д	н/д
Wright, 2019	GE	2D cardiac performance analysis, TomTec	н/д	н/д**
Li Y, 2020	PHILIPS	2D cardiac performance analysis, TomTec	(2D) 60-90, (3D) 35±5 объемов/сек (20-45 объемов/сек)	18,6% (n=13)

Примечание: * — использовался онлайн анализ (Automated Functional Imaging), ** — пациенты с неоптимальной визуализацией исходно не включались в исследование.

Сокращения: УЗ — ультразвуковая, GE — General Electric, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка.

В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовались значения натурального логарифма нескорректированного (полученного для однофакторной модели, unadjusted) отношения рисков ($\ln(OR)$), определенного для увеличения стрейна на 1%, со стандартными ошибками (SE), которые рассчитывались по формуле:

$$SE = (\ln(UB\ 95\% \text{ ДИ}) - \ln(LB\ 95\% \text{ ДИ})) / (2 \cdot 1,96),$$

где upper boundary (UB)/lower boundary (LB) 95% доверительный интервал (ДИ) — верхняя/нижняя граница 95% ДИ OR, 1,96 — критическое значение коэффициента t для 95% ДИ.

Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов

Общее количество пациентов — 1281. Средняя продолжительность периода наблюдения составляла $30,6 \pm 14,3$ мес., медиана срока наблюдения составила 29,6 мес. [15,9–41,0 мес.]. Подавляющее большинство больных относилось к легочной артериальной гипертензии — 77,9%, у 9,4% пациентов ЛГ была вызвана хронической тромбоэмболией легочных артерий. Реже встречалась ЛГ, обусловленная патологией респираторной системы и/или гипоксемией (7,6%), легочная венозная гипертензия (3,7%), а также гипертензия, обусловленная неясными и/или многофакторными механизмами (1,5%). Распределение пациентов в структуре ЛГ представлено в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил $54,7 \pm 6,8$ лет (табл. 2). Соотношение мужчин/женщин в среднем

по исследованиям составило 29/71 (%), в 1 исследовании гендерные данные отсутствовали [20].

В 9 исследованиях оценку функционального статуса у пациентов с ЛГ проводили с помощью теста 6-минутной ходьбы [5, 13, 14, 20, 29–33]. Среднее значение теста 6-минутной ходьбы составило 342,3 метров, что соответствует II функциональному классу по NYHA. В контрольной группе средние значения пройденного расстояния были на 32,3% больше. Уровень мозгового натрийуретического пептида был отмечен только в 3 исследованиях [5, 29, 32]. Его среднее значение составило 192,3 пг/мл.

В проанализированных публикациях наиболее часто использовали лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа и антагонистами эндотелиновых рецепторов [5, 13, 14, 28–30, 32, 33]. Реже применяли блокаторы кальциевых каналов [13, 32], диуретики [5, 28] и антикоагулянтную терапию [5, 28, 32]. Комбинированная лекарственная терапия описана в пяти публикациях [6, 13, 29–31], а в одной из них проведено разделение на двойную и тройную терапию [31].

В 9 исследованиях проводился инвазивный мониторинг гемодинамики с помощью катетера Свана-Ганца [6, 13, 14, 20, 27, 29, 30, 32, 33]. У пациентов с ЛГ среднее значение давления в легочной артерии по данным катетеризации составило 45,8 мм рт.ст. Легочное сосудистое сопротивление у исследованных пациентов составило 927,6 дин·сек/см⁵. Таким образом, у исследованных пациентов повышение систолического давления в легочной артерии при нормальном сердечном выбросе сопровождалось повышением сопротивления более чем в 6 раз.

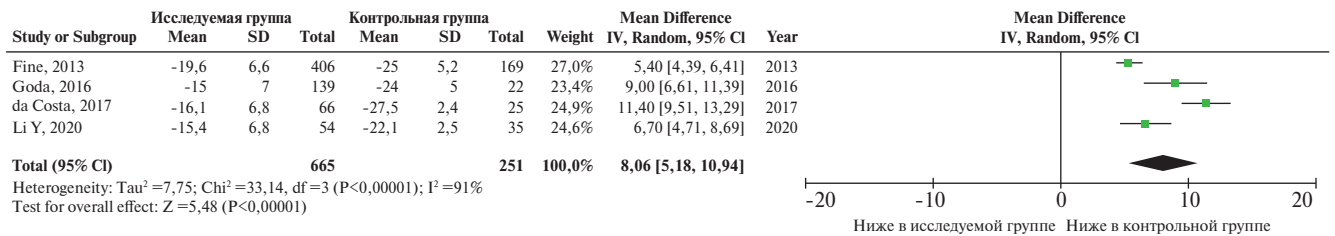


Рис. 2. Результаты метаанализа разности средних значений RV FW LS в контрольной и исследуемой группах.

Примечание: зеленые квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер зеленых квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение разности средних значений RV FW LS. Ниже в контрольной группе трактуется как благоприятный признак. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка.

Таблица 4

ЭхоКГ-данные и показатели гемодинамики, включенных в систематический обзор публикаций

Исследование	RV FW LS (%)		RV GLS, %	FAC, %	TAPSE, мм	Индекс Tei	S', см/с	ФВ ЛЖ, %	рСДЛА, мм рт.ст.	ДЛАср (инвазивное), мм рт.ст.
	Исследуемая группа	Контрольная группа*								
Sachdev, 2011	-15,0±5,0	—	-14±4,0	27±12	12±6	0,66±0,23	н/д	66±8	76 ±24	50±10
Haack, 2012	-14,0±3,5	—	н/д	33±10	16±4	н/д	н/д	52,8±10	64±21	н/д
Giusca, 2012	-17,3±7,2	—	-15,2±6,5	30,4±12,7	17,7±4,9	н/д	10,9±3,6	н/д	92±23,3	58±19,5
Fine, 2013	-19,6±6,6	-25,0±5,2	н/д	33,8±12,5	21,2±5,3	0,47±0,20	12,4±3,2	64,1±5,6	58,7±23,4	>25
Sano, 2015	-22,2 [†] ±5,9	—	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	67±7	н/д	35±10
van Kessel, 2016	-15,9±2,9	—	н/д	н/д	18,9±2,6	н/д	н/д	н/д	98,5±32	н/д
Goda, 2016	-15,0±7,0	-24 ± 5	-15±5	30±10	17±5	н/д	н/д	66±7	н/д	>25
Murata, 2016	-19,9±6,4	—	-17,0±4,9	31±11	19±4	0,53±0,26	11±3	69±9	н/д	33±12
Unlu, 2016	-16,6 [†]	—	н/д	26,7 ^{††}	16 ^{††}	н/д	н/д	62 ^{††}	83,2 ^{††}	44,5 ^{††}
da Costa, 2017	-16,1±6,8	-27,5 ± 2,4	-15,6±5,2	29,0±11,3	16±4	0,29±0,11	10±2,0	67±6,0	84,8±27,6	59±14
Wright, 2019	-17 ^{††} ±5,7	—	н/д	32±14,2	18±5	н/д	н/д	62±9,8	57±24,1	39±16
Li Y, 2020	-15,4±6,8 (3D) -17,8±4,7 (2D)	-22,1±2,5 (3D) -25,5±3,0 (2D)	н/д	33±13	19±6	0,53±0,21	8,8±2,1	63 ^{††}	67±23	48±15

Примечание: * — при использовании в качестве предиктора дихотомического показателя, [†] — среднее значение, рассчитанное по нескольким группам, ^{††} — в публикациях использовали абсолютные значения.

Сокращения: ДЛАср — среднее давление в легочной артерии, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, FAC — фракционное изменение площади, RV GLS — глобальная продольная деформация правого желудочка, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

ЭхоКГ-данные

ЭхоКГ получали на ультразвуковых системах экспертного класса (General Electric, PHILIPS, Siemens) (табл. 3). В большинстве случаев (7 публикаций) постобработка данных проводилась на рабочих станциях EchoPAC (GE Vingmed Ultrasound или GE Healthcare), в 3 исследованиях TomTec (TomTec Imaging Systems) и в 1 исследовании Syngo Vector Velocity Imaging (Siemens Medical Solutions), позволяющих проводить автономный полуавтоматический анализ изображений. В 1 исследовании анализ проводился онлайн с помощью опции Automated Functional Imaging (GE Healthcare) [5]. Деформация миокарда ПЖ оценивалась с помощью 2D или 3D технологии STE. Двумерные серошкальные изображения были получены с использованием апикальной четырехкамерной позиции с частотой кадров в диапазоне 40-90 кадр/сек 3D полнообъемный набор

данных был получен со средней объемной частотой кадров 35±5 объемов/сек (диапазон от 20 до 45 объемов/сек) [20].

Наименьшая точка отсечения (cut-off) RV FW LS была определена в исследовании Sachdev и составила -12,5% (нижний терциль) [27]. Наибольшее значение -20% отмечалось в исследовании van Kessel [31] и в исследовании Sachdev (верхний терциль) [27]. Продольный стрейн ПЖ с включением межжелудочковой перегородки (right ventricular global longitudinal strain — RV GLS) был рассчитан в 5 исследованиях (табл. 3) и в среднем составил -15,4±1,1%. Согласно последним рекомендациям [19, 21], в 2 исследованиях [14, 30] стрейн ПЖ был представлен в виде абсолютных величин, что учитывалось при вычислении средних значений.

Из 12 исследований в 4 проводилось сравнение показателя RV FW LS с контрольной группой (при

Таблица 5

**Оцениваемое изменение RV FW LS и соответствующее ему ОР
по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса**

	Исследование	RV FW LS cut-off	ОР	95% ДИ	ln(OP)	SE
Дихотомический cut-off	Haack, 2012	-19%	7,45	1,76-31,56	2,00821	0,73637
	van Kessel, 2016	-20%	3,76	1,02-13,92	1,32442	0,66672
	Goda, 2016	-15%	1,26	0,79-2,02	0,23111	0,23949
	da Costa, 2017	-14%	7,69	2,14-27,63	2,03992	0,65258
Непрерывный cut-off	Sachdev, 2011	5%	2,40	1,45-4,21	0,87547	0,27191
	Haack, 2012	1%	1,16	1,07-1,26	0,14842	0,0417
	Giusca, 2012	1%	1,16	1,04-1,29	0,14842	0,05495
	Fine, 2013	6,7%	2,59	1,89-3,57	0,95166	0,16224
	Fine, 2013 (2)	6,7%	1,96	1,65-2,32	0,67294	0,08694
	Sano, 2015	-1%	0,857 (1,167*)	0,761-0,964 (1,037-1,314)	0,15432	0,06032
	van Kessel, 2016	1%	1,14	1,02-1,28	0,13103	0,05792
	Murata, 2016	1%	1,12	1,04-1,21	0,11333	0,03862
	Unlu, 2016	1%	1,061	0,989-1,139	0,05921	0,03602
	Wright, 2019	-1%	0,89 (1,12*)	0,83-0,96 (1,04-1,2)	0,11563	0,03712
	Li Y, 2020	1% (3D)	1,27	1,15-1,41	0,23902	0,052
		1% (2D)	1,17	1,05-1,31	0,157004	0,05644

Примечания: темным цветом выделены данные, связанные со смертностью от всех причин; * — в случае ОР, определенных для снижения стрейна на 1%, выполнялось деление 1 на значения ОР и (UB — upper boundary)/(LB — lower boundary) 95% ДИ с целью получения необходимых исходных данных.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, cut-off — пороговое значение, ln(OP) — значение натурального логарифма отношения рисков, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, SE — стандартная ошибка.

использовании в качестве предиктора дихотомического показателя) [5, 6, 13, 20]. Суммарное количество пациентов с ЛГ составило 665, а пациентов без данной патологии — 251. Усредненные значения RV FW LS составили в исследуемой группе $-17,0 \pm 2,4\%$, в группе контроля $-24,7 \pm 2,2\%$.

Нами был выполнен метаанализ разности средних значений RV FW LS у пациентов исследуемой и контрольной группы (рис. 2). Как следует из рисунка 2, итоговый прирост показателя у пациентов с ЛГ составил 8,06% (95% ДИ: 5,18-10,94%), увеличение RV FW LS является статистически значимым ($p < 0,00001$).

Из параметров оценки сократительной функции ПЖ во всех публикациях, кроме одной [30], встречался показатель TAPSE. Примечательно, что в 7 исследованиях он превышал референсный порог — 16 мм [18]. FAC встречалось в 10 исследованиях, его среднее значение составляло 30,6% (при норме $>35\%$) [18], диапазон значений варьировал от 26,7 до 33,8%. Остальные параметры сократительной функции ПЖ (индекс Tei, миокардиальная скорость трикуспидального кольца — S') были представлены в 5 публикациях. Обобщенные ЭхоКГ и гемодинамические параметры включенных в систематический обзор публикаций представлены в таблице 4.

Конечные точки и неблагоприятные исходы

Общее количество летальных исходов за период наблюдения ($30,6 \pm 14,3$ мес.) составило — 268

(20,9%). Конечными точками (или исходами) этого анализа являлись смерть от всех причин у пациентов с ЛГ (5 исследований) или комбинированная конечная точка (7 исследований) (табл. 2). Комбинированная конечная точка включала различные клинические исходы (смерть, трансплантация легких, интервенция при прогрессировании ПЖ недостаточности, госпитализация, связанная с ЛГ, ухудшение функционального статуса).

Количество смертельных случаев от всех причин составило 180 (35,3% от 510 пациентов). Средний период наблюдения в исследованиях, где оценивалась смерть от всех причин, составлял $34,8 \pm 16,4$ мес. Мы проанализировали ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса для показателя RV FW LS в качестве предиктора смертности от всех причин (табл. 5).

По данным унивариантного анализа изменения рисков смерти от всех причин при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок RV FW LS, 5 исследований показали, что риски при увеличении RV FW LS (трактуются как систолическая дисфункция ПЖ) увеличиваются. Из них 3 исследования [14, 28, 31] являются сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1%), что позволило провести метаанализ этих публикаций. По данным представленной блобограммы (рис. 3), увеличение на 1% RV FW LS сопровождается возрастанием средневзве-

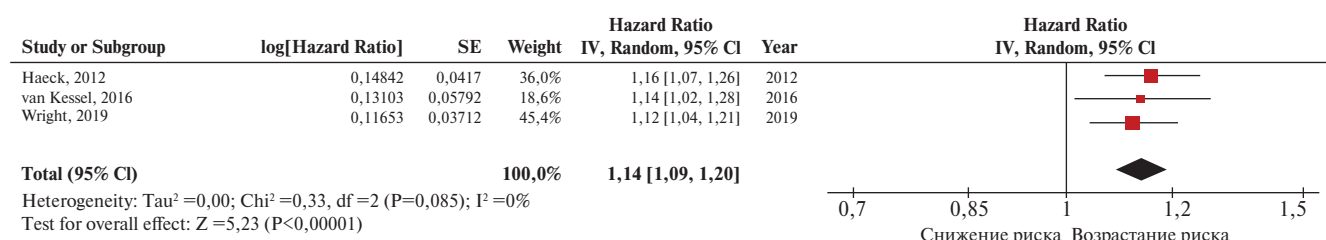


Рис. 3. Результаты метаанализа значений ОР смерти от всех причин при увеличении RV FW LS на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

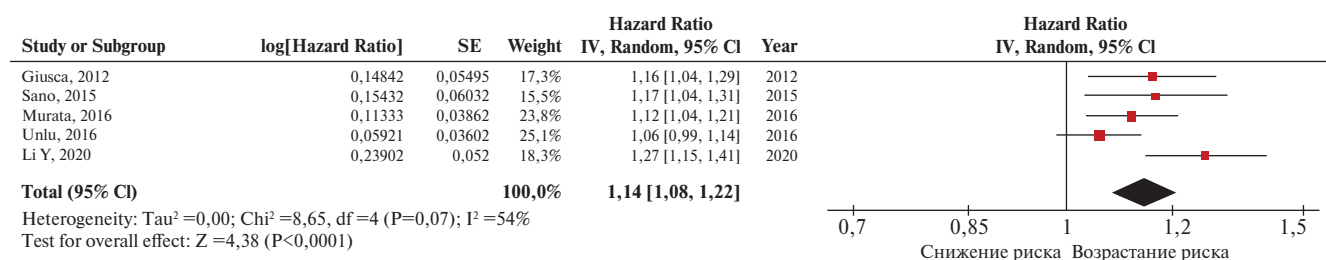


Рис. 4. Результаты метаанализа ОР достижения комбинированной контрольной точки при увеличении RV FW LS на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

шенного риска смертности от всех причин на 14%. Наблюдаемые изменения были статистически значимыми ($p < 0,00001$).

Госпитализация по причине прогрессирования ЛГ или ухудшения функционального статуса встречались у 59 пациентов [5, 13, 20, 30, 32], трансплантация легких у 26 пациентов [5, 6, 33], транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии в 8 случаях [32], в единичных случаях выполнялись: атриосептостомия [5, 33], эндартерэктомия из легочной артерии [32]. В ряде случаев проводили коррекцию медикаментозной терапии по причине неэффективности [5, 27, 29].

Комбинированная конечная точка была достигнута у 88 пациентов с ЛГ (11,4% от 771). Средний период наблюдения составлял $27,6 \pm 13,0$ мес.

Унивариантный анализ изменения рисков смертельных и несмертельных событий среди пациентов с ЛГ для непрерывных оценок RV FW LS был представлен в 6 исследованиях (табл. 5). Из них в 5 исследованиях [20, 29, 30, 32, 33] был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение RV FW LS на 1%), что позволило объединить их в метаанализе. По данным представленной блочнограммы (рис. 4), увеличение на 1% RV FW LS (ухудшение сократительной функции ПЖ) сопровождается статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска

неблагоприятного исхода или событий, вызванных ЛГ, на 14% ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Функциональное состояние ПЖ у пациентов с ЛГ предопределяет не только клиническую симптоматику, но и исход заболевания [34, 35]. На ранних стадиях заболевания увеличение сократимости ПЖ приводит к его адаптивному ремоделированию [36]. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к снижению функционального резерва, увеличению размеров ПЖ, уменьшению ударного объема, сердечного выброса и доставки кислорода. Возникающие в результате морфологические изменения, включая прогрессирующее ремоделирование ПЖ, приводят к дисфункции ПЖ и последующей сердечной недостаточности, и в итоге к смерти [37].

Дисфункция ПЖ дает представление о текущем клиническом состоянии пациента и является значимо важным фактором в определении прогноза у пациентов с ЛГ, поэтому оценка функционального состояния ПЖ имеет решающее значение в клинической практике [38]. Выявление предиктора возможного неблагоприятного исхода имеет принципиально важное значение для диагностики и тактики лечения. В связи с этим целью данного систематического обзора и метаанализа была оценка валидности

показателя RV FW LS по данным ЭхоКГ в качестве прогнозирования неблагоприятных исходов и событий, связанных с ЛГ.

STE позволяет количественно оценить как глобальную, так и сегментарную деформацию миокарда ПЖ [38]. Продольное укорочение с движением волокон миокарда по направлению к верхушке ПЖ преобладает в систолической функции по сравнению с циркулярным укорочением мышечных волокон в эпикардиальном слое [39-41]. Li Y, et al. (2020) отмечают превосходство клинической и диагностической ценности продольной деформации по сравнению с циркулярной или радиальной [20].

Данный систематический обзор с метаанализом не подразумевал изучение деформации межжелудочковой перегородки, поскольку она отражает систолическую функцию как ЛЖ, так и ПЖ. В этом случае сложно определить вклад только ПЖ и данные могут быть вариабельны при разной этиологии ЛГ [42]. RV GLS также отражает не только сократительную функцию ПЖ, но и ЛЖ, поэтому наш интерес в первую очередь был сфокусирован на собственно свободной стенке ПЖ, максимально свободной от влияния сопряженных камер сердца. В настоящее время для оценки деформации ПЖ используются оба подхода: и оценка только свободной стенки ПЖ, и оценка всего ПЖ с включением в анализ межжелудочковой перегородки.

Неоднократно проводились исследования по определению нормального диапазона значений деформации ПЖ [43-45]. Референсные значения RV FW LS в исследовании Muraru D, et al. [46] составили $-29,3 \pm 3,4\%$ для мужчин (нижний порог 95% перцентиля $-22,5\%$) и $-31,6 \pm 4,0\%$ для женщин (нижний порог 95% перцентиля $-23,3\%$). Схожие данные были получены ранее Meris A, et al. [47] ($-28,7\%$) и Chia EM, et al. [48] ($-27,3\%$). По данным Motoji Y, et al. (2013) [49], нарушения систолической функции ПЖ у пациентов с ЛГ определяются при значениях продольной деформации свободной стенки $>-19,4\%$. Текущие рекомендации (ASE/EACVI) признают отсутствие консенсуса в этом вопросе и предлагают использовать значения продольного стрейна $>-20\%$ в качестве критерия аномальных изменений деформации свободной стенки ПЖ [19].

Согласно полученным нами результатам, средние значения RV FW LS у пациентов с ЛГ оказались значительно выше и составили $-17,0 \pm 2,4\%$ (интерпретировалось как ухудшение функции ПЖ), в группе контроля $-24,7 \pm 2,2\%$. По данным метаанализа включенных в обзор публикаций, итоговый прирост показателя у пациентов с ЛГ по сравнению с контрольной группой составил $8,06\%$ ($p < 0,00001$). Несмотря на то, что в отобранных нами исследованиях был продемонстрирован значительный размер эффекта, гетерогенность дихотомических показателей (размах

составлял от -14 до -20%) и ограничения имеющихся данных в публикациях не позволили провести общий анализ с определением единого порогового значения RV FW LS.

ЭхоКГ-исследование предоставляет возможность неинвазивного способа оценки комбинации легко измеряемых переменных, тесно связанных с адаптацией/деадаптацией ПЖ к повышенной постнагрузке, являющихся основной детерминантой прогноза пациента [50]. По результатам выполненного метаанализа при увеличении на 1% RV FW LS отмечается возрастание средневзвешенного риска смертности от всех причин на 14% ($p < 0,00001$), а также средневзвешенного риска неблагоприятного исхода или событий, вызванных ЛГ (комбинированная конечная точка), на 14% ($p < 0,0001$).

Помимо расчетных показателей деформационного анализа для оценки функциональных возможностей ПЖ могут использоваться другие параметры ЭхоКГ исследования. Считается, что показатель TAPSE отражает связь с исходом заболевания [3] и может быть использован для оценки возможного прогрессирования ЛГ [51]. Однако данный показатель выражает амплитуду систолического смещения только базального сегмента ПЖ. В свою очередь, показатель миокардиальной скорости (S') также позволяет оценить функцию ПЖ на уровне базальных сегментов. Соответственно, такие параметры, как TAPSE и S' транслируют функцию ПЖ базальных сегментов и не отражают региональную производительность на среднем и апикальном уровнях. В связи с этим они могут служить маркерами нарушения глобальной функции только при диффузных изменениях ПЖ. Ограничения FAC общеизвестны и в основном связаны со сложностью четкого определения эндокардиальной границы ПЖ из-за его трабекулярности [52]. С другой стороны, в расчет этого показателя включены измерения конечно-диастолической и конечно-систолической площадей ПЖ, что само по себе ограничивается одноплоскостной оценкой функции ПЖ [11]. Что касается индекса Tei, то повышение давления в легочной артерии приводит к укорочению времени изоволюметрического расслабления ПЖ и занижению значения индекса. Возникает так называемая псевдонормализация индекса [53], что является существенным недостатком в использовании этого показателя у пациентов с возрастающим легочным сопротивлением [11].

Трудности диагностики дисфункции ПЖ обусловлены и сложностью количественной оценки его сократительной способности. Надо сказать, что возможности 2D-STE могут быть ограничены из-за внеплоскостного движения во время сердечного цикла и сложностью отслеживания пятен в различных кадрах. Соответственно, применение 3D-STE может предоставлять всесторонний количественный анализ

движения миокарда ПЖ у пациентов с ЛГ. Рядом авторов [54, 55] оценка деформации с использованием 3D STE была предложена в качестве более точного метода оценки функции ПЖ, в связи с тем, что 3D-модель деформации сердца при ЭхоКГ повторяет индивидуальную анатомическую структуру ПЖ [56]. Тем не менее, в настоящее время приоритетным направлением остается трансторакальная 2D ЭхоКГ, которая предоставляет принципиально важную информацию относительно структурных изменений сердца, функции ПЖ и гемодинамического статуса, а также является одним из наиболее часто используемых методов скрининга и мониторинга [52].

Согласно полученным данным, продольная деформация свободной стенки ПЖ демонстрирует независимую прогностическую ценность для комбинированной конечной точки смертности и событий, связанных с ЛГ, а также для смертности от всех причин. Кроме того, данный параметр является предиктором общей смертности пациентов с ЛГ [57] вне зависимости от клинических проявлений и других ЭхоКГ показателей [14]. Это позволяет утверждать, что продольная деформация свободной стенки ПЖ является оптимальным предиктором для идентификации правожелудочковой дисфункции.

Ограничения исследования. В первую очередь это классификация ЛГ — её различные формы, в т.ч. смешанные или неопределённые механизмы. Тем не менее, подавляющее большинство пациентов относилось к I классу, представляя прекапиллярный вариант развития ЛГ (77,9%). В систематический обзор были включены публикации независимо от количества больных. Количество участников составляло от 32 [29] до 406 [5]. Ограничение минимального количества участников возможно привело бы к получению других результатов. Следующим ограничением данного обзора было то, что инвазивная оценка легочной гемодинамики проводилась не у всех пациентов и была несимультанной с ЭхоКГ исследованием.

Далее, к ограничениям данного обзора относятся технические различия между ультразвуковыми системами разных поколений и различных фирмы производителей, а также различия рабочих станций и про-

граммного обеспечения для проведения постпроцессинговой обработки данных. В 1 исследовании STE анализ проводился онлайн [5]. В идеале, при анализе данных должно быть единообразие в выборе систем визуализации и софта, но пока еще небольшое количество исследований не позволяет сужать до такой степени критерии включения.

Также, в основе анализа деформации миокарда ПЖ применяется алгоритм, используемый для ЛЖ. Экстраполяция такого алгоритма на более тонкую свободную стенку ПЖ может приводить к определенному искажению полученных данных. Тем не менее, применение этого алгоритма в других исследованиях позволило получить релевантные данные в прогнозировании различных исходов заболевания [11, 12, 58-60].

Помимо этого, нами было принято решение включить данные в систематический обзор с мета-анализом, полученные как с помощью 2D, так и с помощью 3D ЭхоКГ, из-за сопоставимой корреляции по основным параметрам [20]. Кроме того, мы не изучали мультивариантное ОР (скорректированный, adjusted) из-за влияния на исход множества гетерогенных переменных. В публикациях, включенных в настоящий систематический обзор, показатель RV FW LS входил в состав моделей наряду с разными факторами, что было определено нами как ограничение для проведения метаанализа.

Заключение

Включенные в представленный нами анализ релевантные публикации доказывают большое прогностическое значение продольной деформации ПЖ для оценки выживаемости пациентов с ЛГ. В совокупности эти результаты подчеркивают, что RV FW LS является ценным инструментом с независимой прогностической ценностью для смертности от всех причин или комбинированной конечной точки у пациентов с ЛГ.

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

Литература/References

1. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D22-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.027.
2. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
3. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):1034-41. doi:10.1164/rccm.200604-547OC.
4. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest.* 2005;127(5):1836-43. doi:10.1378/chest.127.5.1836.
5. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):711-21. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.
6. Goda A, Ryo K, Delgado-Montero A, et al. The Prognostic Utility of a Simplified Biventricular Echocardiographic Index of Cardiac Remodeling in Patients with Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(6):554-60. doi:10.1016/j.echo.2016.02.013.
7. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46:903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
8. Alekhin MN. Ultrasound techniques for assessing myocardial deformation and their clinical significance. Two-dimensional tracking of gray-scale spots of an ultrasound image of the myocardium in the assessment of its deformation and twisting (Lecture 2). *Ultrasound and functional diagnostics.* 2011;3:107-20. (In Russ.) Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значе-

- ние. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;3:107-20.
9. Li Y, Xie M, Wang X, et al. Impaired Right and Left Ventricular Function in Asymptomatic Children with Repaired Tetralogy of Fallot by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Echocardiography*. 2015;32(1):135-43. doi:10.1111/echo.12581.
10. Xie M, Li Y, Cheng TO, et al. The effect of right ventricular myocardial remodeling on ventricular function as assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with tetralogy of Fallot: A single center experience from China. *International Journal of Cardiology*. 2015;178:300-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.027.
11. Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4136. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4136. doi:10.15829/1560-4071-2020-4136.
12. Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologia*. 2020;60(11):16-29. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(11):16-29. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1303.
13. da Costa Junior AA, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, et al. Diagnostic and prognostic value of right ventricular strain in patients with pulmonary arterial hypertension and relatively preserved functional capacity studied with echocardiography and magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(1):39-46. doi:10.1007/s10554-016-0966-1.
14. Wright L, Dwyer N, Wahi S, et al. Relative Importance of Baseline and Longitudinal Evaluation in the Follow-Up of Vasodilator Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1 Pt 1):2103-11. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.017. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(9):2068. doi:10.1016/j.jcmg.2019.11.003.
15. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, et al. Diagnostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):e008666. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.008666.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
17. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):143-8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.061.
18. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 786-8. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
19. Lang RM, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. doi:10.1093/ehjci/jev041. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969. doi:10.1093/ehjci/jev124.
20. Li Y, Wang T, Haines P, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle-Tracking Strain in Pulmonary Arterial Hypertension: Superiority of Longitudinal Strain over Circumferential and Radial Strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):985-94.e1. doi:10.1016/j.echo.2020.03.015.
21. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11. doi:10.1093/ehjci/jev184.
22. Lafitte S, Pillois X, Reant P, et al. Estimation of pulmonary pressures and diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography: a retrospective comparison of routine echocardiography and invasive hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):457-63. doi:10.1016/j.echo.2013.02.002.
23. Moons KG, Hooft L, Williams K, et al. Implementing systematic reviews of prognosis studies in Cochrane. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:ED000129. doi:10.1002/14651858.ED000129.
24. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, et al. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6. doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.
25. Henein MY, Grönlund C, Tossavainen E, et al. Right and left heart dysfunction predict mortality in pulmonary hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(1):45-51. doi:10.1111/cpf.12266.
26. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):S5-S12S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.037.
27. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1299-309. doi:10.1378/chest.10-2015.
28. Haecck ML, Scherptong RW, Marsan NA, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):628-36. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.971465.
29. Giusca S, Jurcut R, Coman IM, et al. Right ventricular function predicts clinical response to specific vasodilator therapy in patients with pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2013;30(1):17-26. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01809.x.
30. Sano H, Tanaka H, Motoji Y, et al. Right ventricular function and right-heart echocardiographic response to therapy predict long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31(4):529-36. doi:10.1016/j.cjca.2015.01.027.
31. van Kessel M, Seaton D, Chan J, et al. Prognostic value of right ventricular free wall strain in pulmonary hypertension patients with pseudo-normalized tricuspid annular plane systolic excursion values. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(6):905-12. doi:10.1007/s10554-016-0862-8. Erratum in: *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(4):585. doi:10.1007/s10554-016-1025-7.
32. Murata M, Tsugu T, Kawakami T, et al. Right ventricular dyssynchrony predicts clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2017;228:912-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.244.
33. Unlu S, Farsalinos K, Ameloot K, et al. Apical traction: a novel visual echocardiographic parameter to predict survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(2):177-83. doi:10.1093/ehjci/jev131.
34. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801900. doi:10.1183/13993003.01900-2018.
35. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1463-82. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.076.
36. Tello K, Dalmer A, Axmann J, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail*. 2019;12(1):e005512. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005512.
37. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005;16(1):13-8. doi:10.1097/00019501-200502000-00003.
38. Zhai YN, Li AL, Tao XC, et al. Regional right ventricular longitudinal systolic strain for detection of severely impaired right ventricular performance in pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2020;37(4):592-600. doi:10.1111/echo.14639.
39. Leather HA, Ama' R, Missant C, et al. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):H2369-75. doi:10.1152/ajpheart.01211.2004.
40. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, et al. Contribution of myocardial layers of right ventricular free wall to right ventricular function in pulmonary hypertension: Analysis using multilayer longitudinal strain by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2016;215:457-62. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.019.
41. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(2):389-92. doi:10.1067/mtc.2001.113745.
42. Shukla M, Park JH, Thomas JD, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1069-78. doi:10.1016/j.cjca.2018.04.016.
43. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, et al. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):549-60.e3. doi:10.1016/j.echo.2014.01.015.
44. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Reference Values for Right Ventricular Strain in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis. *Echocardiography*. 2015;32(5):787-96. doi:10.1111/echo.12806.
45. Park JH, Choi JO, Park SW, et al. Normal references of right ventricular strain values by two-dimensional strain echocardiography according to the age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(2):177-83. doi:10.1007/s10554-017-1217-9.
46. Muraru D, Onciu S, Peluso D, et al. Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):e003866. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003866.
47. Meris A, Faletta F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):823-31. doi:10.1016/j.echo.2010.05.009.
48. Chia EM, Hsieh CH, Boyd A, et al. Effects of age and gender on right ventricular systolic and diastolic function using two-dimensional speckle-tracking strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(10):1079-86.e1. doi:10.1016/j.echo.2014.06.007.
49. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013;77(3):756-63. doi:10.1253/circj.12-1083. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23220860.
50. Miotti C, Papa S, Manzi G, et al. The Growing Role of Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension Risk Stratification: The Missing Piece. *J Clin Med*. 2021;10(4):619. doi:10.3390/jcm10040619.

51. Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, et al. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(2):361-71. doi:10.1177/2045893217694175.
52. Park JH, Park MM, Farha S, et al. Impaired Global Right Ventricular Longitudinal Strain Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23(2):91-9. doi:10.4250/jcu.2015.23.2.91.
53. Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K, et al. Pseudonormalized Doppler total ejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91(5):527-31. doi:10.1016/s0002-9149(02)03299-x.
54. Mocerì P, Baudouy D, Chiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(4):261-71. doi:10.1016/j.acvd.2014.02.005.
55. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle-current state of the art. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(10):551-63. doi:10.1038/nrcardio.2010.118.
56. Mocerì P, Duchateau N, Baudouy D, et al. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):450-8. doi:10.1093/ehjci/jex163.
57. Hulshof HG, Eijssvogels TMH, Kleinnibbelink G, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(4):475-84. doi:10.1093/ehjci/jez120.
58. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1101-8. doi:10.1016/j.echo.2011.06.005.
59. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):699-704. doi:10.1016/j.amjcard.2006.03.056.
60. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, et al. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2009;30(8):969-77. doi:10.1093/eurheartj/ehp040.



Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции

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., Благонравова 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., Камилова 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., 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., Бакина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Битиева А.М., Бихтеев 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., 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., 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., Марилов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаеян 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., Погребейская 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., Тулицин Д.И., Турсунова А.Т., 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., Щербakov С.Ю., Яушева Е.А.

Международный регистр АКТИВ представляет подробную характеристику амбулаторных и госпитальных пациентов с COVID-19 евразийского региона. При анализе данных регистра установлено, что госпитализированные пациенты были соматически более тяжелыми, они были старше и среди них было больше мужчин, чем среди амбулаторных пациентов. Среди традиционных факторов риска статистически достоверным негативным влиянием на прогноз обладали ожирение и артериальная гипертензия, что было более значимым для пациентов 60 лет и старше. Среди сопутствующих заболеваний максимальное негативное влияние на прогноз оказывали ССЗ и это влияние было более значимым для пациентов 60 лет и старше. Среди других сопутствующих заболеваний негативное влияние на прогноз имели сахарный диабет (СД) 2 типа, СД 1 типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания и анемия, это влияние также было более значимо (за исключением СД 1 типа) для пациентов 60 лет и старше. Риск летального исхода у пациентов с COVID-19 зависел от степени и варианта полиморбидности. Были выделены кластеры заболеваний, типичные для умерших пациентов, и определено их влияние на прогноз. Наиболее неблагоприятным был кластер из четырех заболеваний, включающий артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность и СД. Данные, полученные при анализе результатов регистра АКТИВ, должны быть учтены при планировании мероприятий по профилактике (приоритетные группы для вакцинации), лечению и реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: регистр АКТИВ, COVID-19, полиморбидность, предикторы летальности.

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 фи-

зиотерапии, 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 Минздрава России, 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 Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 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. Тестемицану, Кишинёв, Молдова, ORCID: нет, Бакулин И.Г. — профессор, д.м.н., декан лечебного факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, 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 фарма-

кологии 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, Благонравова А.С. — д.м.н., доцент, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1467-049X, Болдина М.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-1794-0707, Вайсберг А.Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 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 клиничко-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 Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-9816-9896, Григорьева Н.Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ФГАОУ 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 Минздрава России, 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 Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0001-8982-5292, Евзерикина 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, Камиллова 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 Минздрава России, 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, Недогода 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 ВолгГМУ Минздрава России, 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 Минздрава России, 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 Минздрава России, 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 ЮГМУ Минздрава России, 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 им. 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, Апаркина 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 Минздрава России, 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, ФГАОУ 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, Бурыгина 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., старший преподаватель кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 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, Голова Е. А. — к.м.н., зам. директора Университетской клиники по науке, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9574-2933, Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Горшенева 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-стажёр отделения COVID ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ, Самара, ORCID: нет, Долгих О. Ю. — к.м.н., главный врач, ГБУЗ СО ЧСГБ, Самара, ORCID: нет, Дурванов 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 urgentной 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, Калинин 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 почта” 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 Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-0935-8717, Клименко Д. А. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажёр 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 Минздрава России, 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, Колядич М. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, зам. главного врача МАУЗ ОТКЗ ГКБ 1, Челябинск, ORCID: 0000-0002-0168-1480, Кондракова О. В. — студентка 6 курса, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 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 Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0002-6177-8487, Константинова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0002-6022-0983, Кордюкова В. А. — клинический ординатор по специальности “Пульмонология” кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 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 ЮУГМУ Минздрава России, 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 Городская 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 Минздрава России, 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

- Минздрава России, 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 фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, 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 Минздрава России, 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, Одогова 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, Кишенев, 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 Минздрава России, 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 Минздрава России, главный врач, ГБУЗ НО Городская поликлиника № 4 Канавинского района, Нижний Новгород, ORCID: нет, Раков Н.А. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 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 Минздрава России, 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 Минздрава России, 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 Минздрава России, зав. приемным отделением, ГБУЗ НО ГКБ № 3, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-3157-2218, Тупицин 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, 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 Минздрава России, 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 Минздрава России, 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, Шахгильдян 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. — ассистент кафедры клинической медицины, ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, ORCID: нет, Шишкина Е.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии 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 Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0003-2942-6200, Щербаков С.Ю. — ординатор 1-ого года обучения по дисциплине "анестезиология и реаниматология", КГМА, Казань, ORCID: нет, Яшуева Е.А. — ординатор, ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

АГ — артериальная гипертензия, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография легких, ОПП — острое почечное повреждение, ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ОШ — отношение шансов, СД 1 — сахарный диабет 1 типа, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, Тн — тропонин, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SaO₂ — сатурация кислородом крови, WMD — средневзвешенная разница.

Рукопись получена 19.04.2021

Рецензия получена 24.04.2021

Принята к публикации 26.04.2021



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., Балькова Л.А., Благодравова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галевич 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., 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., Дабьлова 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., Зареchnova 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., Кузмина 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., Мусаелин 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., Погребетская 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., 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. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470

International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19

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., Gomonoval 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., Aпаркина 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., Буду A. M., Burygina L. A., Bykova G. A., Varlamova D. D., Vezikova N. N., 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., Dabylava 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., Kulchoreva Ch. K., Kuprina T. V., Kouranova I. M., Kurenkova L. V., Kurchugina N. Yu., Kushubakova N. Yu., Levankova V. I., Levin M. E., Lyubavina N. A., Magdeyeva N. A., Mазалов 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., Mусаелин Sh. N., Nikitina N. M., Ogurliева 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., Titokina Yu. V., Tikhonova E. P., Tokmin D. S., Torgunakova M. S., Trenogina K. V., Trostianetkaia N. A., Trofimov D. A., Tulichev A. A., Tupitsin D. I., Tursunova A. T., 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.

The international AKTIV register presents a detailed description of out- and inpatients with COVID-19 in the Eurasian region. It was found that hospitalized patients had more comorbidities. In addition, these patients were older and there were more men than among outpatients. Among the traditional risk factors, obesity and hypertension had a significant negative effect on prognosis, which was more significant for patients 60 years of age and older. Among comorbidities, CVDs had the maximum negative effect on prognosis, and this effect was more significant for patients 60 years of age and older. Among other comorbidities, type 2 and 1 diabetes, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, cancer and anemia had a negative impact on the prognosis. This effect was also more significant (with the exception of type 1 diabetes) for patients 60 years and older. The death risk in patients with COVID-19 depended on the severity and type of multimorbidity. Clusters of diseases typical for deceased patients were identified and their impact on prognosis was determined. The most unfavorable was a cluster of 4 diseases, including hypertension, coronary artery disease, heart failure, and diabetes mellitus. The data obtained should be taken into account when planning measures for prevention (vaccination priority groups), treatment and rehabilitation of COVID-19 survivors.

Keywords: AKTIV register, COVID-19, multimorbidity, mortality predictors.

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, Avetisyan 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, Bikhteyev 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, Ilina 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, Kraposhina 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, Sukhomlinova I. M. ORCID: none, Sushilova A. G. ORCID: 0000-0002-7277-5046, Tagayeva D. R. ORCID: none, Titokina 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, 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, Shakhgildyan 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: 19.04.2021 Revision Received: 24.04.2021 Accepted: 26.04.2021

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., Aparikina 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., 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., 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., Kovaleva O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondrikova O.V., Kononov 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., Kulchoroeva 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., 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., 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., Titokina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetskaia N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., 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 SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4470

Больше года продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), охватившая практически все страны мира и унесшая 2978935 жизней (по данным Всемирной организации здравоохранения на 16.04.2021г) [1]. Для оценки особенностей протекания COVID-19 в Евразийском регионе был создан международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) [2], в котором приняли участие специалисты 7 стран: Российской Федерации, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан и Кыргызской Республики, Республики Молдова, Республики Узбекистан.

Основной целью регистра является оценка влияния полиморбидности пациентов, различных сочетаний сопутствующих заболеваний и факторов риска (ФР) (ожирение, курение, артериальная гипертензия (АГ), возраст старше 60 лет) на риск развития тяжелого течения заболевания и летального исхода, а также анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических неинфекционных и онкологических заболеваний.

Дизайн регистра, методы статистического анализа и первые данные (1 тыс. пациентов) были подробно представлены в предшествующих публикациях [3-5]. Надо отметить, что при анализе полной когорты пациентов (n=5808) получены данные, подтверждающие те закономерности, которые были найдены

при предварительном анализе [5], а также были выявлены новые закономерности.

Результаты

В регистр включено 5808 пациентов с COVID-19: 4751 (81,8%) госпитализированных и 1057 (18,2%) получавших амбулаторное лечение (табл. 1). Диагноз был подтвержден ПЦР-тестом у 67,6%, у остальных пациентов диагноз был поставлен на основании данных клиники и компьютерной томографии легких (КТ). Средний возраст пациентов составил 58 [48, 68] лет, среди них 53,6% женщин (средний возраст — 59 [49, 68] лет) и 46,4% мужчин (средний возраст — 57 [46, 66] лет). Женщины были статистически достоверно старше, чем мужчины ($p < 0,0001$). Распределение пациентов по степени поражения легких по данным КТ было представлено следующим образом: КТ 0 — 5,2%, КТ 1 — 29,6%, КТ 2 — 34,7%, КТ 3 — 18,8% и КТ 4 — 11,6%. Общая летальность составила 6,2%, госпитальная летальность — 7,6%. Проводилась неинвазивная и инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в 14,3% случаев. В группе пациентов, получавших ИВЛ, летальность составила 36,7%.

Самым частым осложнением COVID-19 по данным регистра АКТИВ являлся цитокиновый шторм (23,2%), далее следует бактериальная пневмония (9,7%), острое почечное повреждение (ОПП) (9,0%), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (5,9%), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА)

Таблица 1

Характеристика госпитализированных и амбулаторных пациентов, включенных в регистр АКТИВ

	Госпитализированные пациенты (1)	Амбулаторные пациенты (2)	P для различий 1-2	Общая когорта (% состояния/исхода по всей выборке)
N	4751	1057	-	5808
Возраст, годы	59,00 [50, 69]	49,90 [38, 60]	<0,001	58 [48, 68]
Женщины, %	53,61	58,09	0,01	54,42
Умершие, %	7,56	0,30	<0,01	6,17
АГ, %	60,85	30,84	<0,01	55,41
Ожирение, % ИМТ ≥ 30 кг/м ²	38,11	24,84	<0,01	35,54
Курение, %	4,61	7,76	<0,01	5,18
ИБС, %	23,10	9,43	<0,01	20,62
ИМ в анамнезе, %	6,57	1,96	<0,01	5,73
Инсульт в анамнезе, %	4,85	1,67	<0,01	4,27
СД 2 тип, %	19,20	9,92	<0,01	17,52
ХСН, %	19,10	3,80	<0,01	16,30
ХСН I-II ФК, %	12,2	3,40	<0,01	10,60
ХСН III-IV ФК, %	6,80	0,40	<0,01	5,60
ФП, %	7,83	2,06	<0,01	6,78
ХБП, %	8,11	4,91	<0,01	7,53
ХОБЛ, %	5,39	1,28	<0,01	4,65
БА, %	3,33	3,05	0,65	3,28
Рак в настоящее время, %	2,20	1,77	0,39	2,12

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

(0,61%), инсульт (0,47%), тромбоз глубоких вен (ТГВ) (0,44%), миокардит (0,25%).

Большинство пациентов имело несколько сопутствующих заболеваний (табл. 1), чаще всего среди коморбидной патологии встречались АГ — 55,41%, ожирение — 35,54%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 20,62%, сахарный диабет 2 типа (СД 2) — 17,52%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 16,3%, в т.ч. ХСН I-II функционального класса (ФК) — 10,6%, ХСН III-IV ФК — 5,7%, хроническая болезнь почек (ХБП) — 7,53%, фибрилляция предсердий (ФП) — 6,78%, инфаркт миокарда (ИМ) — 5,73% и инсульт — 4,27% в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 4,65%, бронхиальная астма — 3,28%, активное онкологическое заболевание — 2,12%.

Обращает на себя внимание, что госпитализированные пациенты были старше, чем амбулаторные: 59,00 [50-69] vs 49,90 [38-60] ($p < 0,0001$). Среди госпитализированных пациентов в сравнении с амбулаторными было меньше женщин (53,61 vs 58,09%, $p = 0,01$), больше пациентов с АГ (60,85 vs 30,84%, $p < 0,001$) и ожирением (38,11 vs 24,84%, $p < 0,001$), но меньше курящих пациентов (4,61 vs 7,76%, $p < 0,001$). У госпитализированных пациентов чаще, чем у амбулаторных имели место ИБС (23,10 vs 9,43%, $p < 0,001$), ИМ (6,57 vs 1,96%, $p < 0,001$) и инсульт (4,85

vs 1,67%, $p < 0,001$) в анамнезе, СД 2 (19,20 vs 9,92%, $p < 0,001$) и ХСН (19,10 vs 3,80%, $p < 0,001$) как I-II, так и III-IV ФК (табл. 1). Кроме того, у госпитализированных пациентов чаще наблюдались ФП (7,83 vs 2,06%, $p < 0,001$), ХБП (8,11 vs 4,91%, $p < 0,001$) и ХОБЛ (5,39 vs 1,28%, $p < 0,001$). Таким образом, госпитализированные пациенты были соматически более тяжелыми, они были старше и среди них было больше мужчин, чем среди амбулаторных пациентов.

Сравнительный анализ выживших и умерших пациентов

При сравнении умерших и выживших пациентов были определены предикторы госпитальной летальности (табл. 2). Это, прежде всего, возраст 60 лет и старше, причем этот фактор больше имел значение для мужчин (отношение шансов (ОШ) 3,055 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,418-3,86) $p < 0,001$), чем для женщин (ОШ 1,462 (95% ДИ 1,154-1,852) $p < 0,001$). Средний возраст умерших пациентов составил 70,24 [62, 80] года, средний возраст выживших пациентов — 56,65 [47, 67] лет ($p < 0,001$). Мужской пол также являлся неблагоприятным прогностическим фактором, который повышал риск летального исхода в полтора раза (ОШ 1,529 (95% ДИ 1,22-1,92) $p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что крайне неблагоприятным фактором является наличие положительного ПЦР теста на 3 визите, т.е. через 10-20

Таблица 2

Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в госпитальную ветвь регистра АКТИВ

Параметр	Общая когорта, N=4751	Выжившие пациенты, N=4390	Умершие пациенты, N=361	P	ОШ (95% ДИ)
Мужчины, %	46,39	45,63	56,21	<0,01	1,529 (1,22-1,92)
Возраст, годы	59,00 [50, 69]	56,65 [47, 67]	70,24 [62, 80]	<0,01	
Возраст <40 лет, %		9,96	1,87	<0,01	
Возраст 40-59 лет, %		40,84	17,13		
Возраст 60-80 лет, %		42,41	52,96		
Возраст >80 лет, %		6,79	28,04		
Возраст мужчины 60+, %		20,20	43,61	<0,01	3,055 (2,418-3,86)
Возраст женщины 60+, %		29,00	37,38	<0,01	1,462 (1,154-1,852)
1-й ПЦР тест Положительный, %	63,66	62,12	74,26	<0,01	
2-й ПЦР тест Положительный, %	18,10	16,32	35,60		
3-й ПЦР тест Положительный, %	3,62	3,57	66,67		
КТ 3-4, %	30,40	16,18	44,65	<0,01	4,178 (3,143-5,552)
АГ, %	55,41	59,88	82,33	<0,01	3,123 (2,324-4,198)
АГ ≥60 лет, %		38,78	70,57	<0,01	3,785 (2,946-4,862)
АГ <60 лет, %		21,06	11,71	<0,01	0,497 (0,35-0,706)
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м ² , %	38,11	37,64	39,44	0,57	1,079 (0,829-1,404)
Ожирение ≥60 лет, %		17,91	31,08	<0,01	2,067 (1,558-2,743)
Ожирение <60 лет, %		19,74	8,37	<0,01	0,371 (0,235-0,586)
ИМТ <18,5 кг/м ² , %	1,03	0,82	2,79	0,01	
ИМТ ≥40 кг/м ² , %	4,78	4,51	7,57		
ФП, %	7,83	6,59	23,03	<0,01	4,239 (3,17-5,669)
ФП ≥60 лет, %		5,72	21,84	<0,01	4,606 (3,414-6,214)
ФП <60 лет, %		0,85	0,95	0,86	1,113 (0,339-3,649)
ИБС, %	23,10	21,02	50,47	<0,01	3,829 (3,032-4,836)
ИБС ≥60 лет, %		17,70	47,50	<0,01	4,195 (3,314-5,310)
ИБС <60 лет, %		3,20	2,80	0,71	0,877 (0,442-1,742)
ИМ в анамнезе, %	6,57	6,00	16,10	<0,01	3,005 (2,165-4,170)
Тн выше нормы, %	5,85	5,05	16,33	<0,01	3,665 (1,542-8,712)
ХСН, %	19,10	14,50	44,00	<0,01	4,614 (3,633-5,859)
ХСН I-II ФК, %	12,20	9,90	21,20	<0,01	2,446 (1,831-3,267)
ХСН III-IV ФК, %	6,80	4,50	22,50	<0,01	6,124 (4,538-8,266)
Инсульт в анамнезе, %	4,85	3,93	17,03	<0,01	5,02 (3,592-7,015)
СД 2, %	19,20	18,43	37,54	<0,01	2,659 (2,089-3,386)
СД 2 ≥60 лет, %		12,08	31,33	<0,01	3,32 (2,568-4,291)
СД 2 <60 лет, %		6,34	6,33	0,99	0,998 (0,623-1,599)
СД 1, %	0,39	0,34	1,26	0,01	3,79 (1,228-11,691)
СД 1 ≥60 лет, %		0,05	0,32	0,09	6,132 (0,554-67,808)
СД 1 <60 лет, %		0,28	0,95	0,05	3,358 (0,932-12,1)
ХБП, %	8,11	7,01	20,19	<0,01	3,358 (2,486-4,536)
ХБП ≥60 лет, %		4,92	17,09	<0,01	3,987 (2,874-5,53)
ХБП <60 лет, %		2,07	3,16	0,20	1,546 (0,793-3,014)
ХОБЛ, %	5,39	5,09	9,78	<0,01	2,02 (1,358-3,005)
ХОБЛ ≥60 лет, %		3,80	8,54	<0,01	2,363 (1,541-3,623)
ХОБЛ <60 лет, %		1,29	1,27	0,97	0,978 (0,351-2,726)
Рак в настоящее время, %	2,20	2,07	5,05	<0,01	2,517 (1,453-4,36)
Рак ≥60 лет, %		1,35	4,11	<0,01	3,146 (1,694-5,842)
Рак <60 лет, %		0,72	0,95	0,65	1,313 (0,397-4,344)
Анемия, %	18,08	16,67	35,04	<0,01	2,697 (2,073-3,508)
Нв муж. <130 г/л					
Нв жен. <120 г/л					

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, Тн — тропонин, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Нв — гемоглобин.

Таблица 3

**Характеристика выживших и умерших пациентов,
включенных в госпитальную ветвь регистра АКТИВ в зависимости от степени и варианта полиморбидности**

	Выжившие пациенты, N=4390	Умершие пациенты, N=361	P	ОШ (95% ДИ)
Нет СЗ, %	21,44	4,88	<0,01	-
1 СЗ, %	26,49	10,57		-
2-3 СЗ, %	33,98	32,52		-
≥4 СЗ, %	18,09	52,03		-
≥2 СЗ, ≥60 лет, %	34,85	71,14	<0,01	4,608 (3,462-6,132)
≥3 СЗ, <60 лет, %	17,17	13,41	0,13	0,747 (0,512-1,091)
≥2 СЗ и ожирение, ≥60 лет, %	11,78	27,24	<0,01	2,802 (2,072-3,79)
≥2 СЗ и ожирение, <60 лет, %	6,60	5,69	0,58	0,855 (0,489-1,494)
СД + ожирение + ССЗ*, %	9,53	19,11	<0,01	2,242 (1,595-3,151)
СД + ожирение + ССЗ* пациенты ≥60 лет, %	5,99	13,82	<0,01	2,516 (1,699-3,725)
СД + ожирение + ССЗ* пациенты <60 лет, %	3,55	5,28	0,16	1,516 (0,84-2,739)
Наиболее часто встречающееся сочетание 2 заболеваний (АГ + Ожирение)	26,12	36,99	<0,01	1,661 (1,266-2,178)
Наиболее часто встречающееся сочетание 2 заболеваний, 2 место (АГ + ИБС)	18,86	43,50	<0,01	3,311 (2,532-4,33)
Наиболее часто встречающееся сочетание 2 заболеваний, 3 место (АГ + ХСН)	15,82	42,68	<0,01	3,963 (3,022-5,197)
Наиболее часто встречающееся сочетание 3 заболеваний (АГ + ИБС + ХСН)	10,74	32,93	<0,01	4,082 (3,054-5,455)
Наиболее часто встречающееся сочетание 3 заболеваний, 2 место (АГ + Ожирение + СД)	9,10	17,89	<0,01	2,177 (1,535-3,086)
Наиболее часто встречающееся сочетание 3 заболеваний, 3 место (АГ + Ожирение + ИБС)	7,42	16,26	<0,01	2,421 (1,68-3,488)
Наиболее часто встречающееся сочетание 4 заболеваний (АГ + ИБС + ХСН + Ожирение)	3,98	13,82	<0,01	3,869 (2,578-5,806)
Наиболее часто встречающееся сочетание 4 заболеваний, 2 место (АГ + ИБС + ХСН + СД)	3,55	13,41	<0,01	4,215 (2,784-6,382)
Наиболее часто встречающееся сочетание 4 заболеваний, 3 место (АГ + ИБС + ХСН + ПИКС)	3,65	10,16	<0,01	2,990 (1,896-4,716)

Примечание: * — ССЗ = АГ, ИБС, ИМ, инсульт, ТГВ, ХСН.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СЗ — сопутствующие заболевания, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

дней от начала госпитализации. Поражение легких по данным КТ 3 и 4 степени повышало риск смерти по сравнению с 1-2 степенью почти в 4 раза. АГ способствовала повышению риска летального исхода более чем в 3 раза (ОШ 3,123 (95% ДИ 2,324-4,198) $p<0,001$), причем эта закономерность была более выражена для пациентов 60 лет и старше (табл. 2). Ожирение являлось неблагоприятным фактором только для пациентов в возрасте 60 лет и старше (ОШ 2,067 (95% ДИ 1,558-2,743)), но значительно сниженный индекс массы тела (ИМТ) $<18,5 \text{ кг/м}^2$ также чаще наблюдался у умерших пациентов в сравнении с выжившими (2,79% vs 0,82%, соответственно, $p=0,01$). Таким образом, среди традиционных ФР статистически достоверным негативным влиянием на прогноз обладали ожирение и АГ, что было более значимым для пациентов 60 лет и старше.

Среди сопутствующих заболеваний выраженное негативное влияние на прогноз пациентов оказывала ИБС, которая была ассоциирована с повышением риска летального исхода почти в 4 раза (ОШ 3,829

(95% ДИ 3,032-4,836) $p<0,001$), при сопоставлении с возрастом эта закономерность сохранялась только для пациентов 60 лет и старше. ИМ в анамнезе также негативно влиял на прогноз пациентов, ассоциируясь с повышением риска летального исхода (ОШ 3,005 (95% ДИ 2,165-4,170) $p<0,001$). Еще более сильным негативным влиянием на прогноз обладало наличие инсульта в анамнезе, что повышало риск в 5 раз (ОШ 5,02 (95% ДИ 3,592-7,015) $p<0,001$). Если у пациента имела место любая форма ФП, то это повышало риск летального исхода более чем в 4 раза (ОШ 4,239 (95% ДИ 3,17-5,669) $p<0,001$), при анализе в зависимости от возраста эта закономерность сохранялась только для пациентов 60 лет и старше. ХСН любого ФК ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом, повышая риск летального исхода более чем в 4 раза (ОШ 4,614 (95% ДИ 3,633-5,859) $p<0,001$). При ХСН I-II ФК риск возрастал почти в 2,5 раза (ОШ 2,446 (1,831-3,267) $p<0,001$), а при ХСН III-IV ФК риск возрастал в 6 раз (ОШ 6,124 (4,538-8,266) $p<0,001$).

Таблица 4

Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в регистр АКТИВ

	Выжившие пациенты, N=4944	Умершие пациенты, N=325	p
Возраст, годы	56,65 [47, 67]	70,24 [62, 80]	<0,01
САД мм рт.ст.	127,79 [120, 136]	127,96 [110, 140]	0,94
ЧДД в мин	19,84 [18, 21]	23,49 [20, 26]	<0,01
ЧСС в мин	85,98 [77, 94]	92,47 [80, 100]	<0,01
SaO ₂ , %	94,41 [93, 97]	85,78 [82, 92]	<0,01
Hb, г/л	134,51 [125, 146]	127,05 [111, 144]	<0,01
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	6,64 [4,5, 7,87]	9,19 [5,8, 11,7]	<0,01
Лимфоциты, %	22,39 [12,55, 31,55]	13,31 [6, 18]	<0,01
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	225,36 [166, 267]	202,89 [150, 256]	<0,01
СРБ, мг/л	54,24 [10, 77]	102,52 [20,5, 160]	<0,01
Д-димер, Мкг FEU/мл	1,62 [0,3, 1,5]	2,4 [0,6, 2,8]	<0,01
СКФ мл/мин/1,73 м ²	73,08 [57,79, 89,78]	53,65 [35,32, 72,92]	<0,01
АСТ, ед./л	38,38 [22, 43]	64,81 [27,6, 62,3]	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	6,41 [5, 6,97]	8,37 [5,5, 9,6]	<0,01
Глюкоза у больных СД 2, ммоль/л	9,19 [6,1, 11]	10,38 [6,7, 12,85]	0,02
Глюкоза у больных СД 1, ммоль/л	11,05 [6,9, 14,2]	12,12 [3,86, 20,38]	0,778
Фибриноген, г/л	4,64 [3,5, 5,5]	4,50 [3,39, 5,5]	0,13
Прокальцитонин, нг/мл	0,62 [0,05, 0,3]	2,09 [0,2, 1,06]	<0,01
Тропонин — Т, нг/мл	0,01 [0, 0,02]	0,21 [0,03, 0,36]	<0,01
Тропонин — I, нг/мл	0,26 [0, 0,1]	0,25 [0,01, 0,14]	0,12
ОХС, ммоль/л	4,57 [3,63, 5,3]	3,6 [2,96, 4,08]	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	2,63 [1,9, 3,2]	1,94 [1,43, 2,3]	0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,46 [1, 1,88]	1,4 [0,99, 1,69]	0,91
Калий, ммоль/л	4,11 [3,8, 4,5]	4,17 [3,6, 4,6]	0,97

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, Hb — гемоглобин, SaO₂ — сатурация крови кислородом.

СД 2 типа был ассоциирован с риском летального исхода (ОШ 2,659 (95% ДИ 2,089–3,386) $p < 0,001$) преимущественно для пациентов 60 лет и старше. Сахарный диабет 1 типа (СД 1) также ассоциирован с риском летального исхода (ОШ 3,790 (95% ДИ 1,228–11,691) $p < 0,001$), но преимущественно для пациентов младше 60 лет (табл. 2). ХБП являлась сильным ФР летального исхода (ОШ 3,358 (95% ДИ 2,486–4,536) $p < 0,001$), что было максимально значимо для пациентов 60 лет и старше. Среди умерших пациентов с ХБП доля пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м² составила 40,6%, а среди выживших пациентов с ХБП доля пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² составила всего 11,5% ($p < 0,001$). ХОБЛ статистически значимо повышала риск летального исхода (ОШ 2,02 (ДИ 95% 1,358–3,005) $p < 0,001$), при анализе в зависимости от возраста эта закономерность сохранялась только для пациентов 60 лет и старше. Активные онкологические заболевания также ассоциировались с риском летального исхода (ОШ 2,517 (1,453–4,36) $p < 0,001$), что было наиболее значимо для пациентов старше 60 лет. Анемия была связана с повышением

риска летального исхода больше чем в 2,5 раза (ОШ 2,697 (2,073–3,508) $p < 0,001$). Для умерших пациентов был характерен более низкий уровень гемоглобина (127,05 vs 134,51 г/л, $p < 0,001$). Таким образом, среди сопутствующих заболеваний максимальное негативное влияние на прогноз оказывали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и это влияние было более значимым для пациентов 60 лет и старше. Среди других сопутствующих заболеваний негативное влияние на прогноз имели СД 2, СД 1, ХБП, ХОБЛ, онкологические заболевания и анемия, это влияние также было более значимо (за исключением СД 1) для пациентов 60 лет и старше.

Одним из самых значимых ФР летального исхода являлась полиморбидность пациентов. Так, среди умерших было всего 4,88% пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, тогда как среди выживших таких пациентов было 21,44% ($p < 0,001$) (табл. 3). Четыре и более сопутствующих заболевания имели 52,03% умерших пациентов, среди выживших таких пациентов было только 18,09% ($p < 0,001$). При анализе данных в зависимости от возраста пациентов найдено, что полиморбидность как ФР была наибо-

Таблица 5

**Характеристика выживших и умерших пациентов,
включенных в госпитальную ветвь регистра АКТИВ в зависимости от развившихся осложнений**

	Выжившие пациенты, N=4390	Умершие пациенты, N=361	P	ОШ (95% ДИ)
ТГВ, %	0,41	0,93	0,17	2,305 (0,668-7,953)
ТЭЛА, %	0,33	5,59	<0,01	17,877 (8,677-36,832)
Инсульт, %	0,30	3,73	<0,01	12,665 (5,643-28,425)
Развитие бактериальной пневмонии, %	11,40	14,91	0,06	1,361 (0,986-1,878)
Развитие ОРДС, %	3,30	55,59	<0,01	36,667 (27,688-48,556)
Развитие цитокинового шторма, %	22,45	35,97	<0,01	1,94 (1,355-2,777)
ОПП, %	6,52	43,50	<0,01	11,04 (7,846-15,535)
Миокардит, %	0,30	0,31	0,99	1,019 (0,132-7,863)
Сепсис, %	0,13	4,04	<0,01	33,093 (11,722-93,43)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОПП — острое почечное повреждение, ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ОШ — отношение шансов, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

более значима для пациентов в возрасте 60 лет и старше. Для таких пациентов наличие 2 и более сопутствующих заболеваний ассоциировалось с повышением риска летального исхода более чем в 4,5 раза (ОШ 4,608 (95% ДИ 3,462-6,132) $p < 0,001$). Проведен анализ влияния наиболее часто встречающихся сочетаний сопутствующих заболеваний на риск летального исхода. Среди наиболее часто встречающихся сочетаний двух заболеваний наиболее значимым негативным влиянием на прогноз обладало сочетание АГ и ХСН (ОШ 3,963 (95% ДИ 3,022-5,197) $p < 0,001$). Это сочетание двух заболеваний встречалось у 43,5% умерших пациентов и только у 18,9% выживших пациентов. Среди часто встречающихся сочетаний трёх заболеваний большим неблагоприятным влиянием на прогноз обладало сочетание АГ, ИБС и ХСН (ОШ 4,082 (95% ДИ 3,054-5,455) $p < 0,001$). Этот кластер заболеваний наблюдался у 32,93% умерших пациентов и только у 10,74% выживших. Среди часто встречающихся сочетаний четырёх заболеваний в наибольшей степени ассоциировалось с негативным прогнозом сочетание АГ, ИБС, ХСН и СД (ОШ 4,215 (2,784-6,382) $p < 0,001$). Этот кластер заболеваний имел место у 13,41% умерших и только у 3,55% выживших пациентов. Таким образом, риск летального исхода у пациентов с COVID-19 зависел от степени и варианта полиморбидности, наиболее неблагоприятным признаком было наличие 4 и более сопутствующих заболеваний, среди которых самой неблагоприятной комбинацией являлось сочетание АГ, ИБС, ХСН и СД.

При сравнении групп умерших и выживших пациентов в зависимости от клинических и лабораторных данных (табл. 4) было найдено, что у впоследствии умерших пациентов наблюдалась более высокая частота дыхательных движений (23,49 vs 19,84, $p < 0,001$), более высокая частота сердечных сокращений (92,47 vs 85,98, $p < 0,001$) и более низкая са-

турация кислородом крови (SaO_2) (85,78 vs 94,41%, $p < 0,001$). Для умерших пациентов был характерен высокий уровень лейкоцитов (9,19 vs 6,64 $\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), снижение % содержания лимфоцитов (13,31 vs 22,39%, $p < 0,001$), снижение количества тромбоцитов (202,89 vs 225,36 $\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$).

У умерших пациентов наблюдался более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) (102,52 vs 54,24 мг/л, $p < 0,001$), высокий уровень Д-димера (2,40 vs 1,62 Мкг FEU/мл, $p < 0,001$), более высокие уровни тропонина (Тн) Т (0,21 vs 0,01 нг/мл) и прокальцитонина (2,09 vs 0,62 нг/мл, $p < 0,001$). Повышение уровня Тн наблюдалось у 16,33% умерших пациентов и было ФР летального исхода (ОШ 3,665 (95% ДИ 1,542-8,712) $p < 0,001$).

Обращало на себя внимание, что у умерших пациентов наблюдалась более низкая СКФ (53,65 vs 73,08 мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$) и высокий уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) (64,81 vs 38,38 ед./л, $p < 0,001$). Для умерших пациентов была характерна гипергликемия как в общей когорте пациентов (8,37 vs 6,41 ммоль/л, $p < 0,001$), так и в группе пациентов с СД 2 (10,38 vs 9,19 ммоль/л, $p < 0,02$). Кроме того, у умерших пациентов был ниже уровень общего холестерина (3,60 vs 4,57 ммоль/л, $p < 0,001$) и холестерина липопротеинов низкой плотности (1,94 vs 2,63 ммоль/л, $p < 0,001$).

В группе умерших пациентов чаще наблюдались тяжелые осложнения COVID-19, такие как ТЭЛА (5,59 vs 0,33%, $p < 0,001$), что ассоциировалось с повышением риска летального исхода почти в 18 раз (ОШ 17,877 (95% ДИ 8,677-36,832) $p < 0,001$) (табл. 5). Сильными ФР летального исхода являлись ОРДС (ОШ 36,667 (95% ДИ 27,688-48,556) $p < 0,001$) и сепсис (ОШ 33,093 (95% ДИ 11,722-93,43)) $p < 0,001$ и развитие инсульта (ОШ 33,093 (95% ДИ 11,722-93,43) $p < 0,001$) и ОПП (ОШ 11,04 (95% ДИ 7,846-15,535) $p < 0,001$) значительно повышали риск летального исхода.

Цитокиновый шторм (ОШ 1,94 (95% ДИ 1,355–2,777) $p < 0,001$) и бактериальная пневмония (ОШ 1,361 (95% ДИ 0,986–1,878)) также повышали риск летального исхода у пациентов с COVID-19. Таким образом, самыми частыми осложнениями у умерших пациентов были ОРДС (55,59%), ОПП (43,50%), цитокиновый шторм (35,97%). Несколько реже встречались бактериальная пневмония (14,91%), ТЭЛА (5,59%), сепсис (4,04%) и инсульт (3,73%). Редкими осложнениями, диагностированными при жизни, являлись тромбоз глубоких вен (0,93%) и миокардит (0,31%).

Обсуждение

По гендерным показателям пациенты регистра АКТИВ не отличались значимо от пациентов, включенных в регистры других стран: для сравнения — средний возраст в регистре АКТИВ составил 63,4 года, что аналогично данным регистров из Китая — 64 года [6], США — 63 года [7], Италии — 63 года [8] и несколько меньше, чем в регистрах из Испании — 69 лет [9] и Великобритании — 73 года [10]. Доля женщин в регистре АКТИВ была больше (54%), чем в регистрах из других стран: Италия (18%) [8], Великобритания (40%) [10], США (40%) [7], Испания (43%) [9] и Китай (51%) [6]. Летальность в общей когорте пациентов составила 6,2%, что выше, чем в регистрах из Китая (2,3% и 3,2%) [11, 12], в регистре, включавшем пациентов США и Китая (4,8%) [13], но несколько ниже, чем в регистре из Италии (7,2%) [14]. Уровень госпитальной летальности в регистре АКТИВ (7,6%) ниже, чем по данным других исследований. Так, по данным наблюдательного исследования из США, включившего 2634 госпитализированных пациентов, умерло 21% [7]. По данным метаанализа Abate SM, et al., включившего 32 исследования и 23082 пациента, госпитальная летальность составляет 15%, при размахе этого показателя от 1 до 52% в разных странах [15]. Невысокий показатель госпитальной летальности по данным регистра АКТИВ возможно связан с тем, что в Евразийском регионе часто госпитализировали пациентов с нетяжелым течением COVID-19, особенно весной и летом 2020г.

По данным регистра АКТИВ самым частым осложнением COVID-19 являлся цитокиновый шторм (23,2% случаев), далее следует бактериальная пневмония (9,7%), ОПП (9,0%), ОРДС (5,9%). Синдром цитокинового шторма по данным различных исследований наблюдался у 10–20% пациентов с COVID-19 [16, 17], что соответствует нашим данным. Встречаемость ОПП по данным регистра АКТИВ соответствует данным метаанализа Hansrivijit P, et al., объединившего 26 исследований ($n=5497$), согласно которым средняя частота ОПП у пациентов с COVID-19 составила 8,4% (95% ДИ от 6,0% до 11,7%) с средней частотой заместительной почечной терапии 3,6% (95% ДИ от 1,8% до 7,1%) [18].

ОРДС у пациентов, включенных в регистр АКТИВ, наблюдался реже, чем в других исследованиях. Например, в одном из первых отчетов из Китая указывалось, что ОРДС встречался в 31% случаев [17]. По данным метаанализа Abate SM, et al., ОРДС был диагностирован у 32% пациентов [15], что свидетельствует о более тяжелом контингенте госпитализированных пациентов в этих исследованиях.

Частота прижизненно диагностированных тромботических осложнений по данным регистра АКТИВ была меньше, чем в других исследованиях: ТЭЛА — 0,61%, инсульт — 0,47%, ТГВ — 0,44%. Тогда как по данным Bilaloglu S, et al., встречаемость ТГВ составляла 3,9%, ТЭЛА — 3,2%, инсульта — 1,6% [19]. По данным исследования Mestre-Gómez B, et al., в котором проводили углубленное обследование пациентов для выявления ТЭЛА, она была диагностирована при жизни пациентов в 6,4% случаев [20]. При проведении ультразвукового исследования глубоких вен нижних конечностей ТГВ выявлялся в 46,1% случаев [21]. Невысокая встречаемость прижизненно диагностированных тромботических осложнений в регистре АКТИВ, вероятно, связана с тем, что в реальной клинической практике редко проводился целенаправленный поиск этих состояний, не выполнялось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и мультиспиральная компьютерная томография-ангиопульмонография.

Миокардит по данным регистра АКТИВ встречался в 0,25% случаев, что значительно реже, чем по данным Wang D, et al. (7,2%) [22] и по данным патологоанатомических исследований — 4,5% и 7,2% [23, 24].

Для пациентов регистра АКТИВ была характерна выраженная полиморбидность с преобладанием ССЗ, что совпадает с данными других исследований. Встречаемость АГ у госпитализированных пациентов в регистре АКТИВ (60,8%) была несколько выше, чем в регистре из США (45,6%) [7], в регистре из Италии (48,8) [8], регистре из Китая (30,5%) [6]. По данным крупного метаанализа, который включил 45 метаанализов, встречаемость АГ у всех категорий пациентов с COVID-19 составила 27% (95% ДИ 27–28) [25]. Ожирение наблюдалось у трети пациентов в регистре АКТИВ (35,5%), что было немногим меньше, чем в регистре из США (41,7%) [7], и больше, чем в регистре из Испании (21,2%) [9].

Встречаемость ИБС у госпитализированных пациентов в регистре АКТИВ (23,1%) была близка к данным итальянского регистра (21,4%) [8], была несколько меньше, чем в регистре из США (27,8%) [7], и значимо больше, чем в регистре из Китая (14,7%) [6]. Обращала на себя внимание частота встречаемости ХСН у пациентов регистра АКТИВ — 16,3%, что было значимо больше, чем в регистрах США (6,9%) [7] и Испании (9,2%) [9].

Встречаемость СД у пациентов регистра АКТИВ (17,5%) была близка к таковой в регистре из Италии (17%) [8], из Испании (19,4%) [9] и Китая (14,4%) [6], но была значимо ниже, чем в регистре из США (33,8%) [7] и Великобритании (29,8%) [10]. ХБП в когорте пациентов регистра АКТИВ (7,5%) встречалась с частотой близкой к регистру из Испании (6,1%) [9], значимо чаще, чем регистрах из Италии (3,0%) [8], Китая (3,4%) [6] и США (5,0%) [7], и реже более чем в 2 раза, чем в регистре из Великобритании (16,0%) [10].

Среди предикторов летального исхода по данным регистра АКТИВ был возраст пациентов 60 лет и старше, что повышало риск летального исхода для мужчин в 3 раза, а для женщин почти в 1,5 раза, что совпадает с данными других исследований [17, 26-28]. Мужской пол также был ФР смертельного исхода, повышающего риск в полтора раза, что отмечалось в многих наблюдательных исследованиях. Так, по данным Abate SM, et al., у мужчин был выше риск смерти на 37% по сравнению с женщинами [15].

По данным регистра АКТИВ среди сопутствующих заболеваний наиболее неблагоприятным влиянием на прогноз обладали болезни системы кровообращения. Так, АГ повышала риск летального исхода в 3 раза, а ИБС почти в 4 раза. Это несколько больше, чем в метаанализе Noor FM, et al., включившем 58 исследований (122191 пациентов), который показал, что АГ повышает риск в 2,1 раза, а ИБС в 3,6 раз [29]. По данным метаанализа Parohan M, et al. (14 исследований, 29909 пациентов), АГ повышает риск летального исхода в 2,7 раза, а ИБС в 3,7 раза [30]. Согласно регистру АКТИВ, ХСН любого ФК ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, повышая риск летального исхода более чем в 4 раза, тяжелая сердечная недостаточность III-IV ФК повышала риск летального исхода в 6 раз. Похожие данные приведены в исследовании Tomasoni D, et al. с участием 13 центров и 692 пациентов: ХСН являлась сильным независимым предиктором увеличения госпитальной смертности (ОШ 2,25, 95% ДИ 1,26-4,02, $p=0,006$) [31]. По данным Rey JR, et al., пациенты с ХСН в анамнезе были более склонны к развитию острой сердечной недостаточности (11,2% vs 2,1%, $p<0,001$) и имели более высокий уровень NT-proBNP. Кроме того, в группе с ХСН уровень смертности был выше (48,7% vs 19,0%, $p<0,001$) [32].

Для исхода заболевания по данным регистра АКТИВ имело большое значение нарушение мозгового кровообращения у пациента в анамнезе, что повышало риск летального исхода в 5 раз. По данным, представленным в обзоре Trejo-Gabriel-Galán JM, инсульт в анамнезе увеличивает риск смерти от COVID-19 в 3 раза [33].

СД как 1, так 2 типа по данным регистра АКТИВ ассоциировался с повышением риска летального ис-

хода в 3,8 и 2,7 раза, соответственно. О неблагоприятном влиянии СД на прогноз сообщали и другие исследователи, так, по данным метаанализа Noor FM, et al. [29], СД повышал риск в 1,9 раза, а по данным метаанализа Parohan M, et al. [30] — в 2,4 раза. ХБП по данным регистра АКТИВ также была связана с неблагоприятным прогнозом, повышая риск более чем в 3 раза, причем риск максимально повышался при СКФ <45 мл/мин/1,73 м². В метаанализе Noor FM, et al. [29] также указывается на повышение риска летального исхода в 2,1 раза при наличии ХБП.

По данным регистра АКТИВ ожирение у пациентов 60 лет и старше являлось неблагоприятным фактором, повышавшим риск смерти в 2 раза, но и значительно сниженная масса тела (ИМТ $<18,5$ кг/м²) также ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом, таким образом, возможно наблюдается U-образная зависимость риска от массы тела пациента. О негативном влиянии ожирения на прогноз сообщалось многими исследователями [29, 34]. Ранее также указывалось на U-образное соотношение между ИМТ и риском гриппозной пневмонии [35]. По данным Zheng KI, et al., связь ожирения и тяжести COVID-19 оставалась значительной даже после статистических поправок на возраст, пол, курение, СД, гипертонию и дислипидемию [36]. По данным регистра АКТИВ ожирение представляло наибольшую опасность для пациентов в возрасте 60 лет и старше в отличие от данных Lighter J, et al., согласно которым ожирение было более опасно для пациентов моложе 60 лет [37].

Любая форма ФП по данным регистра АКТИВ повышала риск летального исхода более чем в 4 раза, этот фактор представлял наибольший риск для пациентов старше 60 лет. Встречаемость ФП по данным регистра была меньше (6,78%), чем по данным других исследований, согласно которым среди пациентов с COVID-19 ФП выявлялась от 19% до 21% всех случаев и встречалась чаще у пациентов с тяжелым течением заболевания, а в когорте умерших наблюдалась в 44% случаев [38].

По данным регистра, ХОБЛ обладала негативным влиянием на прогноз, повышая риск смерти в 2 раза. Согласно метаанализу Lippi G, et al., в который были включены 7 исследований, в которых участвовало 1592 пациента с COVID-19, при объединении данных отдельных исследований было обнаружено, что ХОБЛ достоверно связана с тяжелой формой COVID-19 (отношение рисков (ОР) 5,69 (95% ДИ 2,49-13,00) [39].

По проблеме влияния рака на тяжесть COVID-19 данные литературы противоречивы, хотя по данным регистра АКТИВ активное онкологическое заболевание является предиктором неблагоприятного исхода и повышает риск смерти в 2,5 раза, что было наиболее значимо для пациентов старше 60 лет. Эти данные согласуются с результатами регистра из Южной

Кореи, включившего 7590 пациентов, показавшего, что рак является предиктором неблагоприятного прогноза: среди умерших пациентов он встречался значительно чаще в сравнении с выжившими пациентами (11,9 vs 3,2%, $p < 0,001$) [40].

По данным регистра АКТИВ анемия являлась предиктором летального исхода, повышая его риск более, чем в 2,5 раза. У умерших пациентов наблюдался более низкий уровень гемоглобина в сравнении с выжившими пациентами: 127,05 (111-144) vs 134,51 (125-146) г/л ($p < 0,001$). Близкие данные приведены в метаанализе Taneri PE, et al., которые показали, что по сравнению с умеренными случаями тяжелые случаи COVID-19 имели более низкий уровень гемоглобина (средневзвешенная разница (WMD) -4,08 г/л (95% ДИ -5,12; -3,05) и количество эритроцитов (WMD $-0,16 \times 10^{12}/л$ (95% ДИ -0,31; -0,014) и более высокий ферритин (WMD -473,25 нг/мл (95% ДИ 382,52; 563,98)), но в отличие от нашего исследования в цитируемом метаанализе была найдена значительная разница только в средних уровнях ферритина 606,37 нг/мл (95% ДИ 461,86; 750,88) между выжившими и неживыми, но не в уровнях гемоглобина [41].

Важнейшим ФР летального исхода по данным регистра АКТИВ является полиморбидность пациентов, при этом наблюдается закономерность: чем больше сопутствующих заболеваний, тем более неблагоприятен прогноз при COVID-19. Для пациентов старше 60 лет наличие 2 и более сопутствующих заболеваний ассоциировалось с повышением риска летального исхода более чем в 4,5 раза. По данным других исследований полиморбидность также являлась предиктором неблагоприятного течения заболевания. По данным метаанализа Abate SM, et al., смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 была в 2 раза выше у пациентов с какими-либо сопутствующими заболеваниями по сравнению с теми, у которых не было сопутствующих заболеваний, ОР = 2,20 (95% ДИ 1,75-2,77) [15]. По данным регистра Cho SI, et al., индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) с поправкой на возраст коррелировал со смертностью пациентов, и порог ИКЧ $> 3,5$ давал наилучшую точку отсечения для прогнозирования смертности [40]. При анализе данных регистра АКТИВ выделены наиболее часто встречающиеся кластеры сопутствующих заболеваний и показано их влияние на прогноз пациентов. В кластерах преобладали ССЗ в различных комбинациях и СД. Кластер 4 заболеваний (АГ, ИБС, ХСН, СД) оказывал самое неблагоприятное влияние на прогноз. Аналогичных данных в доступной литературе не найдено.

По данным регистра АКТИВ для пациентов с неблагоприятным прогнозом было характерно изменение параметров общего анализа крови: снижение уровня гемоглобина, % содержания лимфоцитов, количества тромбоцитов и повышение уровня лейкоцитов. Кроме того, в когорте умерших пациентов наблюдался более высокий уровень СРБ, Д-димера, АСТ и тропонина, что соответствует данным других исследований [17]. По данным регистра АКТИВ повышение уровня Тн наблюдалось у 16,33% умерших пациентов и повышало риск летального исхода более чем в 3,5 раза. По данным метаанализа Bavishi C, et al. повышение уровня Тн встречается у 20% госпитализированных пациентов с COVID-19 [43]. Повышенный уровень Тн по данным Qin JJ, et al. является сильным предиктором 28-дневной летальности пациентов (ОР 7,12 (95% ДИ 4,60-11,03, $p < 0,001$) [43].

Заключение

Международный регистр АКТИВ представляет подробную характеристику амбулаторных и госпитальных пациентов с COVID-19 евразийского региона. Госпитализированные пациенты были соматически более тяжелыми, они были старше и среди них было больше мужчин, чем среди амбулаторных пациентов. Среди традиционных ФР статистически достоверным негативным влиянием на прогноз обладали ожирение и АГ, что было более значимым для пациентов 60 лет и старше. Среди сопутствующих заболеваний максимальное негативное влияние на прогноз оказывали ССЗ, и это влияние было более значимым для пациентов 60 лет и старше. Среди других сопутствующих заболеваний негативное влияние на прогноз имели СД 2, СД 1, ХБП, ХОБЛ, онкологические заболевания и анемия, это влияние также было более значимо (за исключением СД 1) для пациентов 60 лет и старше. Риск летального исхода у пациентов с COVID-19 зависел от степени и варианта полиморбидности. Были выделены кластеры заболеваний, типичные для умерших пациентов, и определено их влияние на прогноз. Наиболее неблагоприятным был кластер из 4 заболеваний, включающий АГ, ИБС, ХСН и СД. Данные, полученные при анализе результатов регистра АКТИВ, должны быть учтены при планировании мероприятий по профилактике (приоритетные группы для вакцинации), лечению и реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

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

Литература/References

- World Health Organization (WHO). <https://www.who.int>.
- ClinicalTrials.gov: NCT04492384. <https://clinicaltrials.gov>.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". *Kardiologiya*. 2020;60(11):31-4. (In Russ.) 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 SARS-CoV-2)". *Кардиология*. 2020;60(11):31-4.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, 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). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.) 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). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.) 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 SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in doi:10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry [Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19] [published online ahead of print, 2020 Sep 9]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;22(8):480-94. doi:10.1016/j.rceng.2020.07.003.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020;127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371.
- Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612-7. doi:10.1002/jmv.25735.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6. doi:10.1001/jama.2020.4683.
- Abate SM, Checkol YA, Mantefardo B. Global prevalence and determinants of mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;64:102204. doi:10.1016/j.amsu.2021.102204.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368:473-4. doi:10.1126/science.abb8925.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Investig Med*. 2020;68(7):1261-70. doi:10.1136/jim-2020-001407.
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801. doi:10.1001/jama.2020.13372.
- Mestre-Gómez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, et al. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:40-6. doi:10.1007/s11239-020-02190-9.
- Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020;142:114-28.
- Wang D, Hu B, u C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314-25. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.031.
- Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovascular Pathology*. 2021;50:107300. doi:10.1016/j.carpath.2020.107300.
- Naeini MB, Sahebi M, Nikbakht F, et al. A meta-meta-analysis: Evaluation of meta-analyses published in the effectiveness of cardiovascular comorbidities on the severity of COVID-19. *Obes Med*. 2021;22:100323. doi:10.1016/j.obmed.2021.100323.
- Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3731. doi:10.1136/bmj.m3731.
- Karagiannis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):853-62. doi:10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
- Ioannou GN, Locke E, Green P, et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2022310. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.22310.
- Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020;45:1270-82. doi:10.1007/s10900-020-00920-x.
- Parohan A, Yaghoubi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416-24. doi:10.1080/13685538.2020.1774748.
- Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, et al. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2238-2247. doi:10.1002/ehf.2052.
- Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2205-15. doi:10.1002/ehf.1990.
- Trejo-Gabriel-Galán JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020;35(5):318-22. English, Spanish. doi:10.1016/j.nrl.2020.04.015.
- Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142:4-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
- Phung DT, Wang Z, Rutherford S, et al. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(10):839-57. doi:10.1111/obr.12055.
- Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi:10.1016/j.metabol.2020.154244.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7. doi:10.1093/cid/ciaa415.
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Dec 21;41(48):4591]. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa388.
- Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*. 2020;167:105941. doi:10.1016/j.rmed.2020.105941.
- Cho SI, Yoon S, Lee HJ. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. *Sci Rep*. 2021;11(1):6375. doi:10.1038/s41598-021-85813-2.
- Taner PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):763-73. doi:10.1007/s10654-020-00678-5.
- Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;S0033-0620(20)30123-7. doi:10.1016/j.pcad.2020.05.013.
- Qin JJ, Cheng X, Zhou F, et al. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 14]. *Hypertension*. 2020;76:1104-12. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528.



Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: итоги года

Ким О. Т., Драпкина О. М., Родионова Ю. В.

Цель. Изучить динамику и структуру публикаций по медицине на русском языке, сделанных в течение года с февраля 2020г, для оценки полноты информации об этиологии, патогенезе, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также реабилитации и организации здравоохранения во время пандемии.

Материал и методы. Проведен поиск публикаций с помощью базы Pubmed и платформы Elpub (наиболее крупный агрегатор публикаций о COVID-19 из журналов, входящих в ядро Российского индекса научного цитирования). Поиск проводился с помощью поисковых запросов "COVID-19" и "SARS-CoV-2". Были выделены тематические разделы по типу источника, специализации и дизайну исследования. Публикации классифицировались согласно ключевым словам и по смыслу. Время выхода публикации оценивалось по дате принятия ее в печать. Время от поступления статьи в редакцию до принятия в печать не оценивалось. Оценка значений проводилась с помощью числовых значений и графиков.

Результаты. 115 (28,5%) публикаций представляли данные оригинальных исследований, 288 (71,5%) — отражали результаты уже существующих источников. Установлено увеличение доли первичных источников с распространением эпидемического процесса. По дизайну исследования наиболее многочисленными были: описание серии случаев — 87 (77,7%) и описание единичного случая — 15 (13,4%), меньше всего отмечено когортных исследований — 8 (7,1%) и рандомизированных клинических исследований — 2 (1,8%). По тематике наибольшее количество статей посвящено диагностике и лечению COVID-19 — 250 (62%), эпидемиологии — 36 (8,9%), этиологии и патогенезу — 36 (8,9%), организации здравоохранения — 30 (7,4%), "другое" — 20 (4,9%). Программные документы от экспертных сообществ — 13 (3,25%). Наименьшее количество публикаций напрямую связано со специализацией "кардиология" и с вопросами профилактики, в т.ч. с иммунопрофилактикой — 12 (2,9%) и реабилитацией — 6 (1,5%).

Заключение. Динамика и структура публикаций, посвященных COVID-19 на русском языке, в целом соответствуют мировым тенденциям и отражают характер эпидемического процесса в Российской Федерации. Из-за новизны заболевания в настоящее время существует пробел в знаниях о лечении, профилактике и долгосрочных последствиях COVID-19. В дальнейшем необходи-

мы исследования с более высоким уровнем доказательности, посвященные возможным методам лечения, профилактики, в т.ч. кардиологической, вакцинации и реабилитации.

Ключевые слова: публикация, COVID-19, кардиология, терапия, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

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

Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, эксперт отдела научного редактирования, рецензирования и издательской деятельности, ORCID: 0000-0002-0332-7696, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Родионова Ю. В. — к.м.н., руководитель отдела научного редактирования, рецензирования и издательской деятельности, ORCID: 0000-0002-6378-6317.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

olgakimt06@gmail.com

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, РФ — Российская Федерация, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 09.03.2021

Рецензия получена 14.03.2021

Принята к публикации 08.04.2021



Для цитирования: Ким О. Т., Драпкина О. М., Родионова Ю. В. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: итоги года. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4451. doi:10.15829/1560-4071-2021-4451

Russian-language publication activities of medical researchers during the COVID-19 pandemic: results of the year

Kim O. T., Drapkina O. M., Rodionova Yu. V.

Aim. To study the dynamics and patterns of medical publications in Russian, made during the year from February 2020, in order to assess the completeness of data on the etiology, pathogenesis, prevention and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19), as well as rehabilitation and healthcare management during a pandemic.

Material and methods. We searched for publications using the Pubmed database and the Elpub platform. The search was carried out using the following requests: "COVID-19" and "SARS-CoV-2". Thematic sections were allocated according to source type, specialization and research design. The publications were classified according to keywords and meaning. The publication time was estimated by the date it was accepted for publication. Values were assessed using numerical values and graphs.

Results. One hundred fifteen (28,5%) publications presented data from original research, while 288 (71,5%) — reflected the results of already existing sources. An increase in proportion of primary sources with the pandemic spread was established. There were following most common study designs: case series — 87 (77,7%); case reports — 15 (13,4%); cohort studies — 8 (7,1%); randomized

clinical trials — 2 (1,8%). By topic, the largest number of articles are devoted to the diagnosis and treatment of COVID-19 — 250 (62%), epidemiology — 36 (8,9%), etiology and pathogenesis — 36 (8,9%), healthcare management — 30 (7,4%), "Other" — 20 (4,9%), and policy papers from expert communities — 13 (3,25%). The smallest number of publications is directly related to cardiology and prevention, including immunoprophylaxis — 12 (2,9%), as well as rehabilitation — 6 (1,5%).

Conclusion. The dynamics and patterns of publications on COVID-19 in Russian are generally in line with global trends and reflect the pandemic characteristics in Russia. Due to disease novelty, there is currently a knowledge gap in the treatment, prevention and long-term outcomes of COVID-19. In the future, studies with a higher evidence level are needed on possible methods of treatment, prevention, including cardiology issues and vaccination, as well as rehabilitation.

Keywords: publication, COVID-19, cardiology, therapy, prevention.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Rodionova Yu. V. ORCID: 0000-0002-6378-6317.

*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

Received: 09.03.2021 Revision Received: 14.03.2021 Accepted: 08.04.2021

For citation: Kim O. T., Drapkina O. M., Rodionova Yu. V. Russian-language publication activities of medical researchers during the COVID-19 pandemic: results of the year. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4451. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4451

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020г объявила появление и быстрое распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) чрезвычайной ситуацией в области общественного здоровья, имеющей международное значение [1]. Пандемия стала глобальным социально-экономическим кризисом, бросив величайший вызов научному сообществу. Тысячи исследователей оставили свою научную область, над которой работали ранее, и направили усилия на изучение новой проблемы. Скорость и объем научных открытий за последний год были впечатляющими: за короткие сроки был расшифрован геном вируса SARS-CoV-2, механизмы распространения и профилактики, изобретены тесты и вакцины. На момент написания этой статьи в биомедицинской библиотеке PubMed зарегистрировано более 100 тыс. публикаций, связанных с COVID-19, что в значительной степени превышало число публикаций о полиомиелите, кори, холере, лихорадке Эбола и других инфекционных заболеваниях. Объем публикуемых исследований представляется интересным с точки зрения анализа специализации тематик в русскоязычной медицинской литературе о COVID-19.

Целью данной статьи явилось изучение динамики и структуры публикаций, связанных с COVID-19, на русском языке за год с момента появления первой — в феврале 2020г, для оценки полноты информации об этиологии, патогенезе, профилактике, лечении, а также реабилитации и организации здравоохранения в эпоху пандемии.

Материал и методы

Проведен поиск публикаций с помощью базы Pubmed и платформы Elpub (НЕЙКОН) — наиболее крупного агрегатора публикаций о COVID-19 из медицинских журналов, входящих в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ, RSCI). Поиск проводился с помощью поисковых запросов “COVID-19” и “SARS-CoV-2”. Были выделены тематические разделы по типу источника, по тематикам и дизайну исследования. Публикации классифицировались согласно ключевым словам и по смыслу. Время выхода публикации оценивалось по дате принятия ее в печать. Время от поступления статьи в редакцию до принятия в печать не оценивалось. Оценка значений проводилась с помощью числовых значений и графиков.

Результаты

В исследование были включены 403 публикации биомедицинской тематики на русском языке, посвященные различным аспектам COVID-19 за период с февраля 2020г по февраль 2021г (рис. 1). Объем публикаций нарастал экспоненциально, достигнув наибольших показателей в июне и в октябре 2020г, закономерно отражая характер эпидемиологического процесса в Российской Федерации (РФ) (пик 1 волны заболеваемости — середина мая, 2 — конец декабря 2020г) и мире (пик 1 волны заболеваемости — середина марта, 2 — середина декабря 2020г) [2].

По типу источника информации 115 (28,5%) публикаций определены как оригинальные статьи, а 288 (71,5%) — были основаны на уже имеющейся информации. С увеличением количества случаев COVID-19 росла доля публикаций, основанных на собственных наблюдениях. Так, в мае 2020г их доля составляла 6,3% от общего количества публикаций, в августе — 29,7%, в ноябре — 25,7%, в феврале 2021г — 52,9%.

Также отмечалась некоторая, слабой силы, обратная корреляция между количеством публикаций и рейтингом журнала в системе Science Index за 2019г по тематике “Медицина и здравоохранение”, основанном на оценке уровня цитирования (табл. 1). Это может свидетельствовать о приоритетном выборе журналами с высоким рейтингом по Science Index экспертных и оригинальных публикаций и перенаправлении обзорных статей в журналы с низким рейтингом.

По дизайну оригинальные исследования можно разделить на описание случая — 15 (13,4%), описание серии случаев — 87 (77,7%), когортные исследования — 8 (7,1%), рандомизированные клинические исследования — 2 (1,8%). Были исключены 3 публикации, описывающие результаты опытов на животных (рис. 2). Также, закономерно отражая распространение эпидемического процесса, отмечалось постепенное снижение количества публикаций, классифицируемых как описание случая и увеличение описания серии случаев (рис. 3).

При анализе тематики публикаций выявлено, что наибольшее количество статей посвящено диагностике и лечению COVID-19 — 250 (62%), эпидемиологии — 36 (8,9%), этиологии и патогенезу — 36 (8,9%), организации здравоохранения — 30 (7,4%), и “другое” — 20 (4,9%). Самыми малочисленными

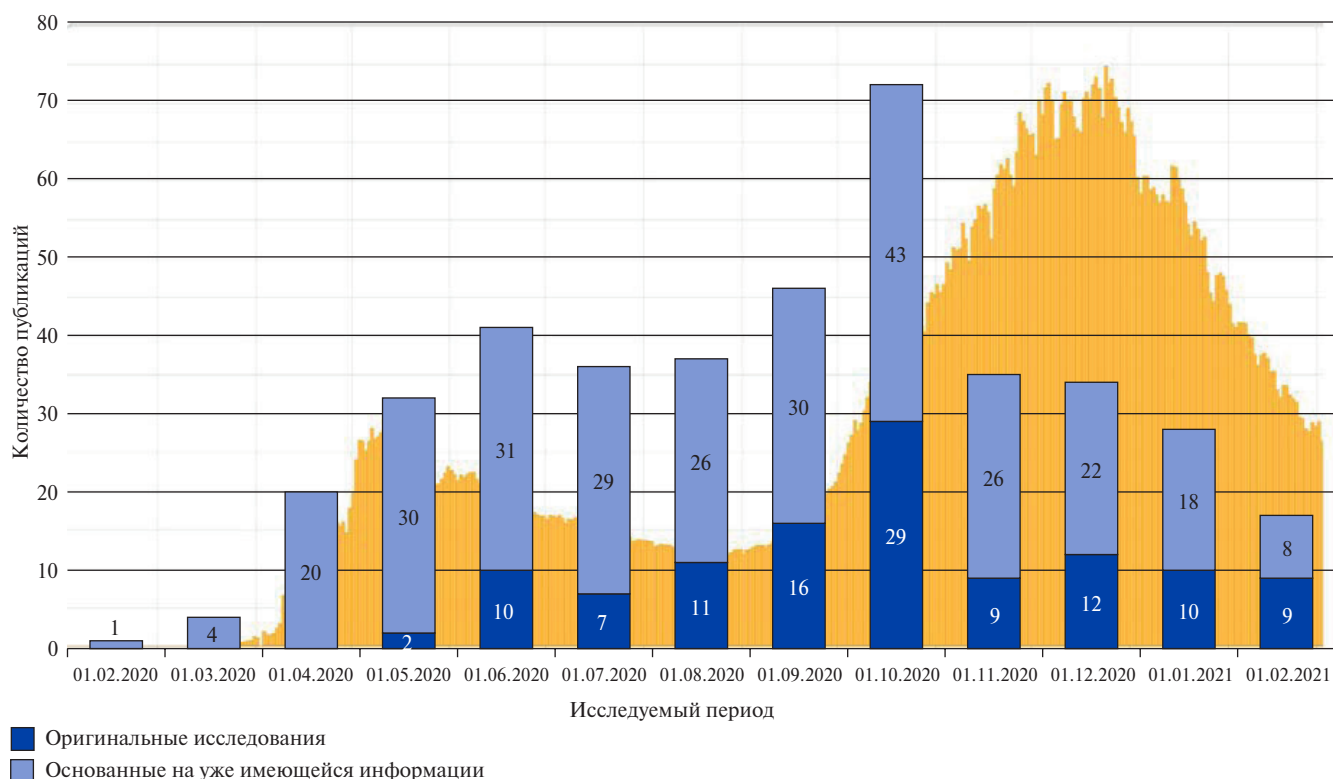


Рис. 1. Динамика количества публикаций, связанных с COVID-19, за 12 мес. и характер заболеваемости в РФ за указанный период.

Примечание: оранжевые столбики показывают динамику двух волн эпидемии COVID-19. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 1

Количество публикаций и рейтинг журналов в Science Index за 2019г по тематике “Медицина и здравоохранение”

Название журнала	Количество публикаций	Место в рейтинге
Качественная клиническая практика	32	236
Медицинский совет	25	53
Педиатрическая фармакология	20	22
Артериальная гипертензия	19	32
Журнал инфектологии	17	36
Проблемы особо опасных инфекций	17	223
Инфекция и иммунитет	15	35
Виртуальные технологии в медицине	15	515*
Научно-практическая ревматология	14	71
Российский кардиологический журнал	14	9
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	13	13
Альманах клинической медицины	12	16
Вестник анестезиологии и реаниматологии	12	290
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология	11	296
Акушерство	9	158
Эпидемиология и вакцинопрофилактика	8	82

Примечание: * — данные за 2018г.

были публикации на тему профилактики, в т.ч. и иммунопрофилактики — 12 (2,9%) и реабилитации — 6 (1,5%) (рис. 3). Отдельным пунктом можно включить в этот обзор программные документы от экспертных сообществ — 13 (3,25%).

При анализе медицинских специализаций, в рамках которых проводились исследования, необходимо обратить внимание на то, что на первом месте находилась “Кардиология”, втором — “Терапия” (Профилактика и лечение). Достаточно много информации по направ-

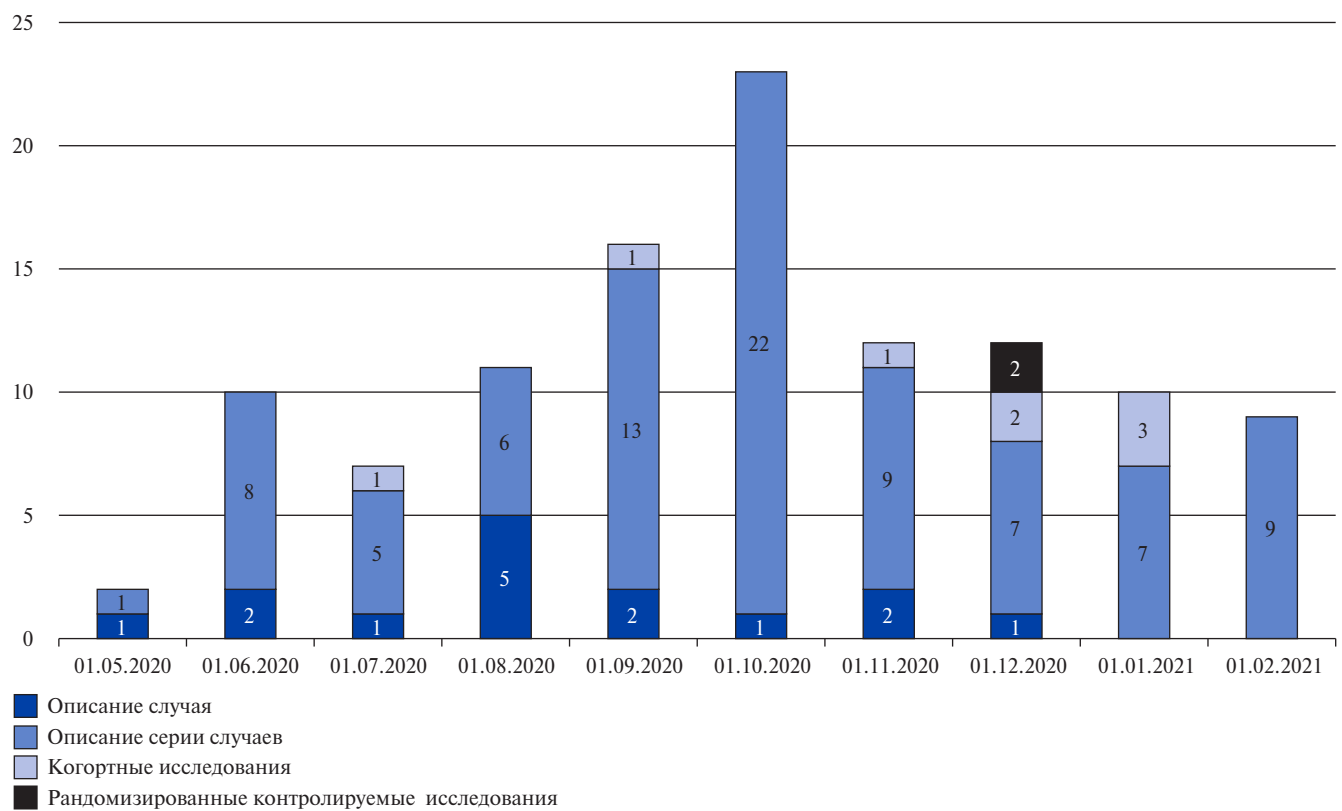


Рис. 2. Динамика и структура исследований по дизайну.

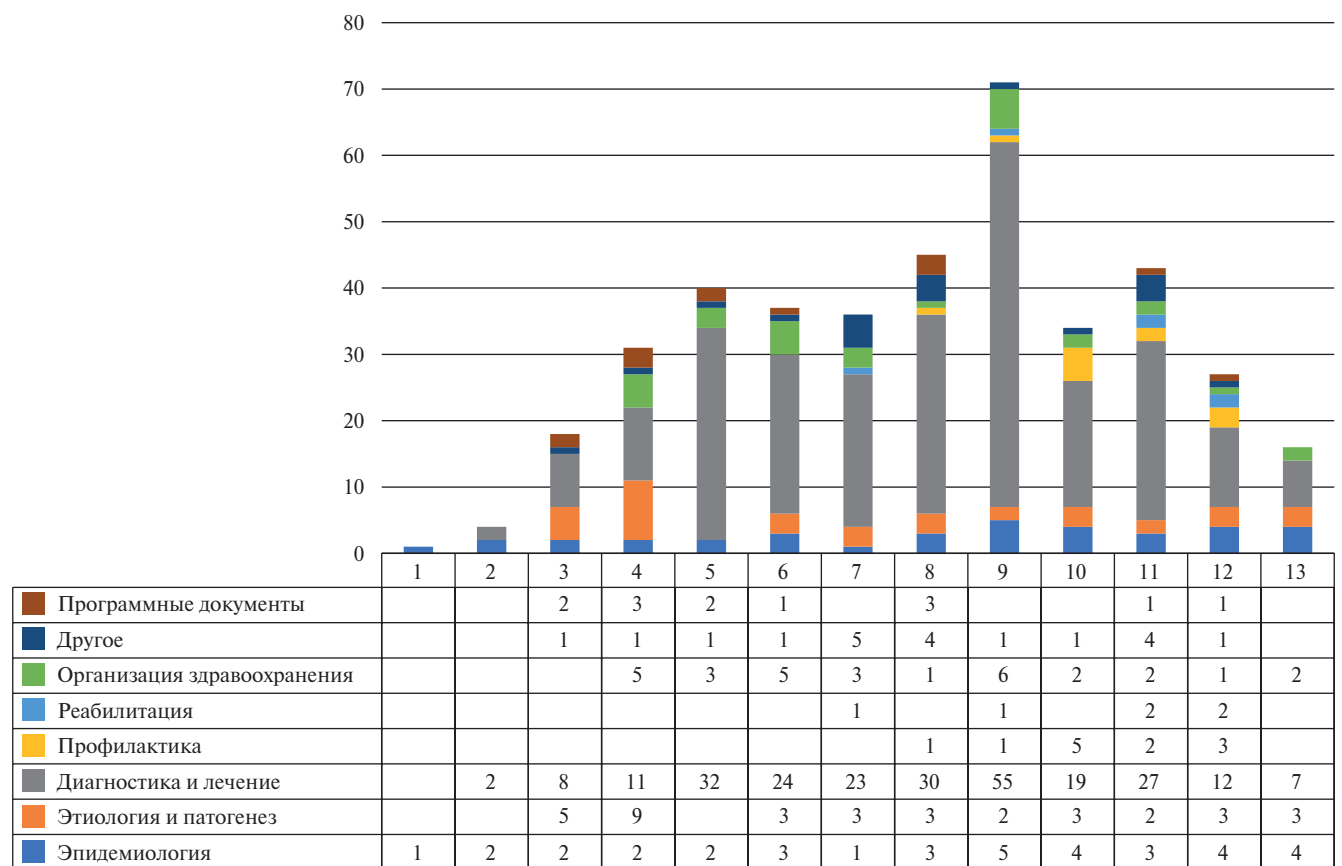


Рис. 3. Динамика и структура исследований по тематике и типу.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Перечень публикаций программных документов в журналах с высоким рейтингом по Science Index

	Дата выхода в печать	Название публикации	Цитирование в РИНЦ	Цитирование в Google академия	Количество просмотров
[3]	31.03.2020	Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19	43	44	1475
[4]	29.04.2020	Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний	3	2	241
[5]	04.06.2020	Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров	5	3	1095
[6]	29.04.2020	Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2)	6	3	423
[7]	01.06.2020	Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний	2	4	459
[8]	29.06.2020	Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020	8	4	5624

лениям “Гастроэнтерология” и “Пульмонология” находилось в тесной связи с первыми двумя. Большое количество публикаций тематически посвящено визуальному методу исследования — компьютерной томографии. Проведен анализ цитируемости наиболее значимых публикаций (табл. 2).

Отмечено, что большинство программных документов были опубликованы в журналах кардиологической тематики. Наиболее цитируемыми были документы, опубликованные в начале пандемии.

Из наиболее крупных наблюдательных исследований следует отметить регистры ПУТНИК (“Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий”) (Мареев В. Ю. и др.) [9], международный регистр АКТИВ SARS-CoV-2 (“Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2”) (Арутюнов Г. П. и др.) [10], проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) (Драпкина О. М. и др.) [11], открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы (Конради А. О. и др.) [12].

Публикации с ключевыми словами “COVID-19” и “SARS-CoV-2” в электронном виде также различались по типу “открытости” (Open Access) и “закрыто-

сти” (форма распространения журнала по подписке). Политика журнала играет важную роль в доступности текущей информации для конечного пользователя — практикующего врача, поэтому в нашем исследовании, посвященном в основном научным рецензируемым журналам открытого типа, представляется важным сделать аналогичный обзор публикаций в подписном журнале (или журнале “смешанного доступа”). Нами был проведен анализ публикаций по COVID-19 в журнале “Профилактическая медицина” с целью выявления типа и времени публикаций, а также открытости (доступности) информации для читателей (таблица в приложении, в электронной версии). Всего в изучаемый период вышло 33 публикации, большая часть в номерах 7 и 8, целиком посвященных проблеме COVID-19. Из них: информационных публикаций по организации лечебной работы — 10 (30,3%), оригинальных статей — 10 (30,3%), обзоров литературы — 9 (27,4%), программных документов — 2 (6%), клинический случай — 1 (3%), регистр — 1 (3%). В доступности для полнотекстового прочтения публикаций открытого типа — 9, из них программных документов — 2, обзоров литературы — 3, информационных публикаций по организации лечебной работы — 2, оригинальных статей — 1, регистр — 1. Таким образом, в оценке публикационной активности авторов по темам, связанным с COVID-19, можно выделить еще фактор доступности информации.

Обсуждение

В целом, проведенный нами анализ публикационной активности отражает общемировые тенден-

ции в области научных исследований, связанных с COVID-19. В отличие от русскоязычного поля публикаций — статьи на английском языке поднимают тему достоверности полученных данных и качества их оценки.

Накапливающийся объем информации и необходимость в динамичном обновлении данных привели к стремительному увеличению количества публикаций. Так, в течение первых трех месяцев с начала пандемии было опубликовано 3201 статей, что в среднем составляет около 35 статей в день [13]. Одно исследование показало, что в период с февраля по май 2020г количество рукописей, поданных только в издательство Elsevier, увеличилось примерно на 270 тыс. (+58%) по сравнению с тем же периодом 2019г. Прирост был ещё выше для статей биомедицинского профиля — 92% [14]. По состоянию на начало марта, количество публикаций, собранных в одной из крупнейших баз данных о COVID-19, превысило 200 тыс. [15]. После пика первой волны отмечалось увеличение количества публикаций в мае и июне 2020г, затем наблюдалось небольшое снижение активности, за которым последовало еще одно увеличение, начавшееся в августе/сентябре 2020г, совпавшее по времени со “второй волной” пандемии. Это, с одной стороны, отражает увеличение количества собранного материала, с другой — изменение приоритетов журналов в выборе статей для публикации [16].

Исследование под руководством Girolamo N, et al., анализирующее структуру публикаций за первые 3 месяца пандемии, показало, что только половина публикаций описывала оригинальные данные из клинических исследований или *in silico* и *in vitro*. Авторы предполагают, что это может затруднить развитие достоверной базы знаний о COVID-19 [17].

Признавая необходимость в оперативном получении информации, авторитетные журналы быстро публиковали статьи посредством ускоренного рассмотрения и публикации препринтов в открытом доступе. Препринты и быстрые публикации сыграли важную роль в предоставлении знаний о клинической картине и эпидемиологических особенностях в странах, пострадавших раньше других от COVID-19. Однако ускоренное распространение информации имело и свои минусы.

Внедрение быстрой экспертной оценки публикаций, связанных с COVID-19, привело к значительному сокращению времени рецензирования: в среднем срок составлял 11,3 дня vs 106,3 дня для других тематик [18]. Сокращение сроков рецензирования может привести к недостаточно строгой и объективной оценке результатов. Кроме того, сокращение сроков принятия решения о публикации может увеличить влияние конфликта интересов, и без того усилившегося в крайне неопределенной ситуации пандемии [19].

Одним из самых ярких примеров конфликта интересов, взволновавшим широкую общественность, стало письмо редактору в журнале The Lancet, в котором авторы выдвинули предположение, что прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента повышает риск тяжелого течения COVID-19, а экспрессия ангиотензинпревращающего фермента может увеличиваться тиазолидиндионами и ибупрофеном [20]. Опасения, созданные одним предположением, в конечном итоге потребовали опровержения на самом высоком уровне международных организаций общественного здравоохранения [21]. Другим примером может служить конфликт между гидроксихлорохином (дженерик) и ремдесивиром (оригинальный препарат от Gilead Sciences), начатый в журнале Cell и обострившийся последующими статьями и публичными заявлениями. В исследовании, изучавшем влияние конфликта интересов на общественные позиции, была обнаружена прямая и значительная корреляция между фактом финансирования исследователя компанией Gilead Sciences и его негативной публичной позицией в отношении гидроксихлорохина [22].

Подобные неоднозначные сообщения, особенно, от авторитетных журналов, могут привести к неуверенности врачей и широкой общественности, а также подорвать доверие к системам общественного здравоохранения.

К сожалению, в нашем исследовании не представлялось возможности достоверно проанализировать сроки рецензирования, поскольку в некоторых журналах с наибольшим количеством публикаций не указаны даты поступления рукописи и выхода ее в печать.

Наплыв публикаций закономерно сопровождался снижением удельной доли качественных исследований, классифицируемых на основе пирамиды уровней доказательности. Анализ публикационной активности за период с 1 января по 30 мая 2020г показал, что наибольшее количество приходилось на описательные обзоры/мнения экспертов, за которыми следовали серии случаев и когортные исследования. Исследования с самым высоким уровнем по степени доказательности, такие как метаанализы, систематические обзоры и рандомизированные контролируемые исследования [23], оставались самыми немногочисленными типами исследований [24]. С другой стороны, условия, созданные пандемией, поставили медицинское сообщество в условия, где двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, систематические обзоры и метаанализы считаются непригодными, поскольку имеют узкую область применения и требуют много времени для сбора и анализа информации. Необходимы дальнейшие исследования, которые попадают на более высокие

уровни доказательности и более применимы к клиническим условиям [25]. По мере накопления доказательных данных ожидается увеличение количества отозванных статей. Так ретракции подверглись статьи о влиянии технологии 5G на передачу вируса SARS CoV-2, возможном применении фитотерапии и гомеопатии, ивермектина и витамина D для лечения COVID-19 [26].

Режим самоизоляции вызвал резкое сокращение количества пациентов, участвующих в клинических исследованиях, не связанных с COVID-19. К примеру, в апреле 2020г набор участников клинических исследований упал на 70% с некоторыми тенденциями к улучшению в поздние сроки [27]. Кроме того, под вопросом оказывается и репрезентативность клинических данных, полученных после возобновления исследований, поскольку в выборку попадут пациенты с остаточными явлениями перенесенной COVID-19 [28].

Перераспределение финансовых потоков на исследования, связанные с COVID-19, привело к быстрой разработке вакцин, но многие ученые опасаются, что недофинансирование других областей, жизненно важных для общественного здравоохранения, может привести к их стагнации [29].

Пандемия оказала влияние и на другие научные дисциплины. Согласно опросу, проведенному Figshare, Springer Nature и Digital Science, из-за самоизоляции >60% исследователей планируют повторно использовать собственные данные. Это может привести к увеличению так называемых “салями-публикаций”, в которых исследование разделяется на несколько публикаций. Дисциплины, наиболее пострадавшие от COVID-19 — химия, биология, медицина и материаловедение, самый низкий уровень воздействия был зафиксирован в гуманитарных и социальных науках [30].

Литература/References

1. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (2020). (ссылка активна на 16.03.2021)
2. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. (ссылка активна на 16.03.2021)
3. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхо Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
4. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказа-

Пока верстался номер, 14 апреля 2021г проект “COVID-19.рф: информация против пандемии” [31] вступил в новую фазу: научное сообщество было призвано подписать Декларацию об объединении усилий в борьбе с COVID-19. Декларация основывается на “принципах Открытой науки, закрепленных в Будапештской инициативе “Открытый доступ”, а также в Берлинской декларации об открытом доступе к научному и гуманитарному знанию, и опираясь на предшествующие документы международных организаций”. Цель усилий исследователей, научных журналов и библиотечарей состоит в том, чтобы противодействовать распространению недостоверной информации по теме COVID-19, а также способствовать оперативному обеспечению научного сообщества актуальной информацией.

Ограничения исследования. В выборку были включены статьи в журналах, входящих в ядро РИНЦ. Книги, материалы конференций, диссертации, отчеты и патенты в анализ не включались.

Заключение

Динамика и структура публикаций, посвященных COVID-19 на русском языке, в целом соответствуют мировым тенденциям и отражают характер эпидемического процесса в РФ. Из-за новизны заболевания в настоящее время существует пробел в знаниях о лечении, профилактике и долгосрочных последствиях новой коронавирусной инфекции. В дальнейшем необходимы исследования с более высоким уровнем доказательности, посвященные методам лечения, профилактике, в первую очередь иммунопрофилактике и реабилитации.

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

тельной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.

5. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2601. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2601. doi:10.15829/1728-8800-2020-2601.
6. Alexandrovich YuS, Baybarina EN, Baranov AA, et al. Management of Children with Disease Caused by New Coronaviral Infection (SARS-CoV-2). Pediatric pharmacology. 2020;17(2):103-18. (In Russ.) Александрович Ю. С., Байбарина Е. Н., Баранов А. А. и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2). Педиатрическая фармакология. 2020;17(2):103-18. doi:10.15690/pf.v17i2.2096.
7. Drapkina OM, Gambaryan MG, Gorny BE, et al. Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. Cardiovascular

- Therapy and Prevention. 2020;19(3):2605. (In Russ.) Драпкина О.М., Гамбарян М.Г., Горный Б.Э. и др. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605.
8. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
 9. Mareev VYu, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse-therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). Kardiologiya. 2020;60(6):15-29. (In Russ.) Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П. и др. Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбозмболий (исследование ПУТНИК). Кардиология. 2020;60(6):15-29. doi:10.18087/cardio.2020.6.n1226.
 10. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". Kardiologiya. 2020;60(11):30-4. (In Russ.) 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 SARS-CoV-2)". Кардиология. 2020;60(11):30-4.
 11. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
 12. Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4287. (In Russ.) Конради А.О., Виллеальде С.В., Дупляков Д.В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4287. doi:10.15829/1560-4071-2021-4287.
 13. Kambhampati SBS, Vaishya R, Vaish A. Unprecedented surge in publications related to COVID-19 in the first three months of pandemic: A bibliometric analytic report. J Clin Orthop Trauma. 2020;11(Suppl 3):S304-S306. doi:10.1016/j.jcot.2020.04.030.
 14. Else H. How a torrent of COVID science changed research publishing — in seven charts. Nature. 2020;588(7839):553. doi:10.1038/d41586-020-03564-y.
 15. COVID-19 Global literature on coronavirus disease. <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>. (ссылка активна на 16.03.2021).
 16. Strobl S, Roth W. Internationale wissenschaftliche Publikationsaktivität zu COVID-19 [International publication activity during the COVID-19 pandemic]. Pathologe. 2021 Jan 12;1-7. German. doi:10.1007/s00292-020-00892-8.
 17. Di Girolamo N, Meursinge Reynnders R. Characteristics of scientific articles on COVID-19 published during the initial 3 months of the pandemic. Scientometrics. 2020;125:795-812. doi:10.1007/s11192-020-03632-0.
 18. Putman MS, Ruderman EM, Niforatos JD. Publication Rate and Journal Review Time of COVID-19-Related Research. Mayo Clin Proc. 2020;95(10):2290-1. doi:10.1016/j.mayocp.2020.08.017.
 19. Abbasi K. Covid-19: politicisation, "corruption", and suppression of science. BMJ. 2020;371:m4425. doi:10.1136/bmj.m4425.
 20. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020;8(6):e54. doi:10.1016/S2213-2600(20)30235-6.
 21. Bagdasarian N, Cross GB, Fisher D. Rapid publications risk the integrity of science in the era of COVID-19. BMC Med. 2020;18(1):192. doi:10.1186/s12916-020-01650-6.
 22. Roussel Y, Raoult D. Influence of conflicts of interest on public positions in the COVID-19 era, the case of Gilead Sciences. New Microbes New Infect. 2020;38:100710. doi:10.1016/j.nmni.2020.100710.
 23. Fundamentals of evidence-based medicine. Training manual for the system of postgraduate and additional professional education of doctors. Under the general editorship of Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor R.G. Oganov. M.: Silicea-Polygraph, 2010. p. 136. (In Russ.) Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Под общей редакцией академика РАН, профессора Р.Г. Оганова. М.: Силицея-Полиграф, 2010. с. 136. ISBN: 978-5-9901860-2-6.
 24. Ålgå A, Eriksson O, Nordberg M. Analysis of Scientific Publications During the Early Phase of the COVID-19 Pandemic: Topic Modeling Study. J Med Internet Res. 2020;22(11):e21559. doi:10.2196/21559.
 25. Teixeira da Silva JA, Tsigaris P, Erfanmanesh M. Publishing volumes in major databases related to Covid-19. Scientometrics. 2021;126:831-42. doi:10.1007/s11192-020-03675-3.
 26. Retracted coronavirus (COVID-19) papers. <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>. (ссылка активна на 16.03.2021).
 27. COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective Release 9.0. https://www.medidata.com/wp-content/uploads/2020/09/COVID19-Response9.0_Clinical-Trials_2020921_v2.pdf. (ссылка активна на 16.03.2021).
 28. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int J Clin Pract. 2020:e13746. doi:10.1111/ijcp.13746.
 29. Adam D. Scientists fear that 'covidization' is distorting research. Nature. 2020;588(7838):381-2. doi:10.1038/d41586-020-03388-w.
 30. Research Practices in the wake of COVID-19: Busting open the myths around open data <https://www.springernature.com/gp/advancing-discovery/blog/blogposts/research-practices-in-the-wake-of-covid/18256280>. (ссылка активна на 16.03.2021).
 31. <https://covid19.neicon.ru>.
 32. Drapkina OM, Drozdova LYu, Boitsov SA, et al. Temporary methodological recommendations: "Provision of outpatient medical care to patients with chronic diseases subject to dispensary monitoring in the context of the COVID-19 pandemic". The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(3):2004-41. (In Russ.) Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Бойцов С.А. и др. Временные методические рекомендации: "Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19". Профилактическая медицина. 2020;23(3):2004-41. doi:10.17116/profmed2020230324.
 33. Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Temporary guidelines: "Diseases of the digestive system in the context of a new coronavirus infection (COVID-19) pandemic". The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(3):2120-52. (In Russ.) Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: "Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Профилактическая медицина. 2020;23(3):2120-52. doi:10.17116/profmed202023032120.
 34. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP. Issues related to death reasons coding during the COVID-19 epidemic. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(7):23-32. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вопросы при кодировании причин смерти в период эпидемии COVID-19. Профилактическая медицина. 2020;23(7):23-32. doi:10.17116/profmed20202307123.
 35. Drozdova LYu, Lischenko OV, Rakovskaya YuS, Drapkina OM. Activities of Public Health and Medical Prevention Centres of the COVID-19 epidemic. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(7):33-6. (In Russ.) Дроздова Л.Ю., Лищенко О.В., Раковская Ю.С., Драпкина О.М. Деятельность центров общественного здоровья и медицинской профилактики при эпидемии COVID-19. Профилактическая медицина. 2020;23(7):33-6. doi:10.17116/profmed20202307133.
 36. Drapkina OM, Dzhiyeva ON. Algorithms for organizing and conducting ultrasound examinations of the heart and lungs during a epidemic COVID-19. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(7):47-51. (In Russ.) Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Алгоритмы организации и проведения ультразвуковых исследований сердца и легких в период эпидемии COVID-19. Профилактическая медицина. 2020;23(7):47-51. doi:10.17116/profmed20202307147.
 37. Smirnova MI, Antipushina DN, Drapkina OM. Possible options for the use of helium-oxygen mixture in acute respiratory pathology and in the context of the COVID-19 pandemic. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(7):78-84. (In Russ.) Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19. Профилактическая медицина. 2020;23(7):78-84. doi:10.17116/profmed20202307178.
 38. Sharvadze GG, Mamedov MN. Risk groups during the COVID-19 epidemic: focus on the kidneys and reproductive system. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(7):85-90. (In Russ.) Шарвадзе Г.Г., Мамедов М.Н. Группы риска во время эпидемии COVID-19: фокус на почки и репродуктивную систему. Профилактическая медицина. 2020;23(7):85-90. doi:10.17116/profmed20202307185.
 39. Drapkina OM, Karpov OE, Loukyanov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(8):6-13. (In Russ.) Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внеболь-

ничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). Профилактическая медицина. 2020;23(8):6-13. doi:10.17116/profmed2020230816.
40. Smirnova MI, Antipushina DN, Kurekhyan AS. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: data by summer 2020, approaches to health care and prevention.

The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(8):37-44. (In Russ.) Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: данные к лету 2020 года, подходы к оказанию медицинской помощи и профилактике. Профилактическая медицина. 2020;23(8):37-44. doi:10.17116/profmed20202308137.

Приложение. Анализ публикаций по COVID-19 в журнале “Профилактическая медицина”

Название	Авторы	Номер	Тип	КБ	Просмотров	Загрузок	Доступ	Дата получения статьи	Дата принятия
Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19	Громова О.А., Торшин И. Ю.	3	О	-	47	16	-	20.04.20	22.04.20
Временные методические рекомендации: “Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19” [32]	Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Бойцов С.А. и др.	3	ПД	-	3195	212	+	н/д	н/д
Временные методические рекомендации: “Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” [33]	Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др.	3	ПД	-	1492	135	+	н/д	н/д
Гендерные различия диагностических и лечебных мероприятий у больных COVID-19 и особенности их стационарной реабилитации	Вечорко В.И., Евсиков Е.М., Соколова Н.А. и др.	5	ОР ретроспективное	185	53	2	-	18.07.20	04.09.20
Система гемостаза у пациентов с COVID-19 при терапии гепарином	Буланов А.Ю., Буланова Е.Л., Симарова И.Б. и др.	6	ОР наблюдательное	136	105	10	-	16.10.20	29.10.20
Перспективы применения натриевой соли фосфокреатина в комплексной терапии при реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию	Бондарев С.А., Терновой К.С., Ачкасов Е.Е. и др.	6	О	-	42	4	-	21.09.20	07.10.20
Анализ первых случаев летальных исходов от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Москвы	Хрипун А.И., Крюков А.И., Зайратьянц О.В. и др.	7	ОР ретроспективное	157	89	19	-	11.07.20	12.10.20
Стратегические решения обеспечения персоналом клинической больницы, перепрофилированной в инфекционную в период эпидемии COVID-19	Вечорко В.И., Абрамова М.И., Макоева Э.К. и др.	7	И	-	38	1	-	13.07.20	09.11.20
Вопросы при кодировании причин смерти в период эпидемии COVID-19 [34]	Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П.	7	ОР статистическое	-	53	7	+	26.08.20	19.10.20
Деятельность центров общественного здоровья и медицинской профилактики при эпидемии COVID-19 [35]	Дроздова Л.Ю., Лищенко О.В., Раковская Ю.С. и др.	7	И	-	52	6	+	04.09.20	01.10.20
Изменения функции почек и преморбидный нефрологический анамнез у больных COVID-19, осложненным пневмонией	Евсиков Е.М., Гордеев И.Г., Вечорко В.И. и др.	7	ОР ретроспективное	206	32	3	-	18.07.20	19.10.20

Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии	Воробьева О.В., Ласточкин А. В.	7	клинический случай	1	43	8	-	11.08.20	23.10.20
Алгоритмы организации и проведения ультразвуковых исследований сердца и легких в период эпидемии COVID-19 [36]	Драпкина О.М., Джигоева О. Н.	7	И	-	37	4	+	14.05.20	24.08.20
Особенности работы эндоскопической службы ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗМ при эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и перепрофилирования больницы в инфекционную. Первые итоги	Глебов К.Г., Аносов В.Д., Вечорко В. И.	7	И	-	33	1	-	10.07.20	03.11.20
Основные характеристики параметров микроциркуляции у пациентов, перенесших COVID-19	Золотовская И.А., Шацкая П. Р., Давыдкин И. Л.	7	ОР контролируемое	121	44	10	-	16.08.20	02.10.20
Визуализирующие методики при новой коронавирусной инфекции: акцент на компьютерную томографию	Дорошенко Д.А., Румянцев Ю. И., Волков С. К. и др.	7	ОР ретроспективное	300	65	1	-	08.07.20	02.10.20
Кардиоваскулярные заболевания и осложнения у пациентов с COVID-19	Голухова Е.З., Соколова Н. Ю., Булаева Н. И.	7	О	-	97	18	-	29.07.20	09.10.20
Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19 [37]	Смирнова М.И., Антипушина Д. Н., Драпкина О. М.	7	О	-	72	1	+	13.05.20	10.08.20
Группы риска во время эпидемии COVID-19: фокус на почки и репродуктивную систему [38]	Шарвадзе Г.Г., Мамедов М. Н.	7	О	-	50	3	+	01.06.20	01.10.20
Трахеостомия у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Международный опыт	Крюков А.И., Кунельская Н. Л., Кирасирова Е. А. и др.	7	О	-	39	4	-	16.10.20	10.11.20
Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) [39]	Драпкина О.М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др.	8	регистр	-	128	20	+	28.10.20	12.11.20
Опыт перепрофилирования приемного отделения многопрофильного стационара в условиях пандемии COVID-19	Захарова Е.Г., Вечорко В. И., Женина Е. А. и др.	8	И	-	47	9	-	02.09.20	12.10.20
Работа медицинских сестер столичного многопрофильного стационара в условиях борьбы с пандемией COVID-19	Таньшина О.В., Вечорко В. И., Женина Е. А.	8	И	-	37	4	-	23.07.20	15.10.20
Обеспечение безопасности персонала отделений лучевой диагностики во время эпидемии COVID-19	Алешина О.О., Чернина В. Ю., Панина Е. В. и др.	8	И	-	254	15	-	03.09.20	03.11.20
Анализ частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы как неблагоприятного преморбидного фона для развития COVID-19, а также частоты острых сердечно-сосудистых событий за период госпитализации	Евсиков Е.М., Байкова О. А., Вечорко В. И.	8	ОР	191	43	8	-	28.10.20	27.11.20

Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: данные к лету 2020 года, подходы к оказанию медицинской помощи и профилактике [40]	Смирнова М.И., Антипушина Д. Н., Курехян А. С.	8	О	-	58	1	+	22.07.20	01.10.20
В рамках лечения пациентов с COVID-19: кому и почему необходим контроль ЭКГ	Потешкина Н.Г., Ковалевская Е. А., Белоглазова И. П. и др.	8	ОР	98	72	14	-	06.07.20	17.10.20
Опыт диагностики и лечения больных COVID-19 в возрастной группе 18-30 лет в московской клинике	Вечорко В.И., Евсиков Е. М., Байкова О. А.	8	ОР ретроспективное	228	53	5	-	18.07.20	13.10.20
Характер изменения гематологических показателей у больных COVID-19	Вечорко В.И., Евсиков Е. М., Байкова О. А. и др.	8	ОР	206	50	12	-	18.07.20	12.10.20
Статус минерального обмена у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар	Маганева И.С., Еремкина А. К., Бибик Е. Е. и др.	8	ОР одноцентровое	60	77	0	-	02.10.20	08.10.20
Гидроксихлорохин: история одного препарата во время пандемии COVID-19	Никонов Е.Л., Журавлева М. В., Жарова М. Е. и др.	8	О	-	49	6	-	26.06.20	12.10.20
Ацетилсалициловая кислота Эйхенгрин-Хоффмана, медиаторы воспаления и вопросы терапии начального этапа коронавирусной инфекции COVID-19	Гуманова Н.Г.	8	О	-	70	0	-	24.09.20	19.10.20
Эффективность системы российского здравоохранения в период эпидемии COVID-19: мнение населения	Бужин В.Н., Салагай О. О., Сон И. М.	2 (2021)	И	-	52	6	-	21.01.21	26.01.21

Сокращения: О — обзор, ПД — программный документ, И — информационная, ОР — оригинальная статья, КБ — количество больных, н/д — нет данных.

Роль макрофагов в формировании кардиоренального синдрома при инфаркте миокарда

Керчева М. А.^{1,2}, Рябов В. В.^{1,2,3}

Кардиоренальный синдром (КРС) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) лежит в основе развития и прогрессирования почечной и сердечной недостаточности. Наряду с общеизвестными механизмами развития КРС, базирующимися на симпатической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, макрофаги оси «сердце-почка» могут быть одним из ключевых клеточных компонентов развития КРС. Непрерывная симпатическая стимуляция клеток собирательных канальцев почек в условиях ишемии активизирует макрофагальное звено почек, что способствует поляризации макрофагов сердца и ведет к развитию адаптивной гипертрофии миокарда и его фиброзу. В настоящей обзорной статье обобщены современные данные об особенностях взаимодействия макрофагов оси «сердце-почка», которое может рассматриваться как клеточная основа развития КРС у пациентов с ИМ. Трансляция экспериментальных данных об участии системы врожденного иммунитета на модель КРС у человека позволит найти новые точки воздействия для предупреждения и подавления развития и прогрессирования острого почечного повреждения у пациентов с ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиоренальный синдром, макрофаги, сердечная недостаточность, ремоделирование сердца.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60005.

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук, Томск; ³ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Керчева М. А. * — м.н.с. ЦНИЛ, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

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

ИМ — инфаркт миокарда, КРС — кардиоренальный синдром, ЛЖР — ремоделирование левого желудочка, мф — макрофаги, ОПП — острое повреждение почек, ПН — почечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СС — гемокин, CD — кластер дифференцировки, FGF-2 — фактор роста фибробластов 2, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFN — интерферон, IL — интерлейкин, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, TNF — фактор некроза опухоли.

Рукопись получена 03.02.2021

Рецензия получена 10.03.2021

Принята к публикации 28.03.2021



Для цитирования: Керчева М. А., Рябов В. В. Роль макрофагов в формировании кардиоренального синдрома при инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4309. doi:10.15829/1560-4071-2021-4309

Role of macrophages in cardiorenal syndrome development in patients with myocardial infarction

Kercheva M. A.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2,3}

Cardiorenal syndrome (CRS) in patients with acute myocardial infarction (MI) underlies the development and progression of renal and heart failure. Along with the well-known mechanisms of CRS development based on renin-angiotensin system activation, kidney-heart macrophage axis may be one of the key cellular components of CRS. Continuous sympathetic stimulation of collecting duct system cells under ischemia activates the macrophage link of the kidneys, which contributes to cardiac macrophages' polarization and leads to the development of adaptive myocardial hypertrophy and fibrosis. This review article summarizes current data on interaction of macrophages in the kidney-heart axis, which can be considered as the cellular basis for CRS development in patients with MI. The translation of experimental data on the participation of innate immune system on CRS model in humans will make it possible to find new ways to prevent and suppress acute kidney injury in patients with MI.

Keywords: myocardial infarction, cardiorenal syndrome, macrophages, heart failure, heart remodeling.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research within the project № 19-315-60005.

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Kercheva M. A. * ORCID: 0000-0003-1444-1037, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author: mariakercheva@mail.ru

Received: 03.02.2021 **Revision Received:** 10.03.2021 **Accepted:** 28.03.2021

For citation: Kercheva M. A., Ryabov V. V. Role of macrophages in cardiorenal syndrome development in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4309. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4309

Благодаря данным, накопленным в течение последних 40 лет, подходы к диагностике и лечению инфаркта миокарда (ИМ) претерпели существенные изменения [1]. Если ранее этот диагноз выставлялся посмертно при проведении аутопсии, то сейчас у нас

появилась возможность его ранней прижизненной диагностики и последующего влияния как на течение, так и на прогноз заболевания. Успехи современной кардиологии впечатляют: широкое внедрение в рутинную клиническую практику экстренной

реперфузионной терапии, современной дезагрегантной и антитромботической терапии, первичной и вторичной профилактики заболевания вносят свой вклад в снижение смертности при ИМ [2]. Однако следует признать, что показатели инвалидизации и смертности у пациентов с ИМ среди населения всего мира продолжают оставаться высокими, а частота повторных ИМ в течение первого года достигает 40% [2, 3].

Лидирующей причиной смертности пациентов, перенесших ИМ, является декомпенсация хронической сердечной недостаточности (СН), в основе которой лежит развитие постинфарктного неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) [4-6]. Одной из патофизиологических моделей формирования и прогрессирования СН у данной когорты пациентов является кардиоренальная, в ее основе лежат патофизиологические изменения, происходящие как в тканях почки, так и сердца [7, 8]. У каждого пятого пациента на фоне ИМ развивается острое почечное повреждение (ОПП), а у 40% пациентов, перенесших ИМ, к моменту выписки из стационара функция почек так и не нормализуется [9-11]. ОПП ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и исходами и влияет как на продолжительность госпитализации, внутрибольничную смертность, так и на долгосрочный прогноз [12, 13]. Наличие ОПП у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST повышает риск фатального исхода в ранний постинфарктный период в 3 раза, что подтверждено рядом исследователей, подобная тенденция была отмечена также в течение последующих десяти лет наблюдения [14, 15]. Кроме того, среди долгосрочных осложнений сочетания ИМ и ОПП наиболее часто отмечаются — рецидивирующий ИМ, СН, прогрессирование хронического заболевания почек [16]. Безусловно, существуют и иные точки зрения, указывающие на низкую значимость влияния ОПП на течение и исход ИМ, однако эти данные малочисленны [17].

Результаты недавних экспериментальных исследований на животных показали активную вовлеченность системы врожденного иммунитета в процесс развития кардиоренального синдрома (КРС) [18]. Обнаружено, что в условиях ишемии при ИМ происходит непрерывная симпатическая стимуляция клеток собирательных канальцев почек, под влиянием которой макрофаги (мф) почек выделяют ряд молекул, способных индуцировать в сердце поляризацию воспалительных мф М1-типа в противовоспалительные М2-типа. Контролируемое привлечение и скоординированная активация мф сердца М2-типа, в свою очередь, могут оказывать благоприятное влияние на оптимальное заживление инфаркта [19-21]. Данный механизм кардиоренального взаимодействия не изучен в условиях клиники и может быть отличным на модели КРС человека. В связи с этим,

изучение фенотипических характеристик резидентных и “пришлых” мф почки в разные сроки ИМ, их динамики, а также взаимосвязей с макрофагальной инфильтрацией сердца и процессами развития неблагоприятного ЛЖР позволит прояснить вовлеченность мф оси “почка-сердце” как в процессы формирования ОПП, так и в процессы развития почечной недостаточности (ПН) и СН у пациентов с ИМ. Это будет следующим шагом в поиске таргетной терапии СН, способной предотвратить, ограничить и, возможно, обратить вспять процесс развития неблагоприятного ЛЖР.

Патофизиология КРС в условиях ишемического повреждения

КРС представляет собой комплекс патофизиологических изменений, происходящих в тканях почки в ответ на повреждение сердца, либо в ткани сердца в ответ на повреждение почек [7, 8]. Первичная дисфункция одного органа влечет за собой вторичное повреждение или дисфункцию другого, ухудшая прогноз и течение как СН, так и ПН [9, 22]. В условиях ИМ на фоне внезапного ухудшения сердечной деятельности, обусловленной гемодинамическим стрессом и ишемией, развивается ОПП — формируется КРС 1 типа [11, 13]. В свою очередь, стоит отметить, что в условиях ИМ КРС является также триггером для прогрессирования и развития ренокардиального синдрома, формируя тем самым “замкнутый круг”. Почки при ИМ продолжают контролировать процессы экскреции и реабсорбции натрия, поддерживая объемный гомеостаз внеклеточной жидкости, сердце же ответственно за контроль системной гемодинамики [8, 23]. Снижение фракции выброса левого желудочка на четверть приводит к уменьшению почечной перфузии в 2 раза, что наряду со снижением сердечного выброса на фоне повышения центрального венозного давления способствует развитию застоя в почках [10, 23]. Эти процессы влекут за собой активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы [24]. Схема развития КРС представлена на рисунке 1. Непрерывная активация симпатической нервной системы стимулирует активацию β_1 -адренергических рецепторов юстагломерулярных клеток почки, что ведет к высвобождению ренина, выработке ангиотензина II и, следовательно, к задержке натрия и воды почками путем поддержания повышенного сосудистого сопротивления выносящих артериол, поддерживая тем самым артериальное давление и скорость клубочковой фильтрации. Ангиотензин II, в свою очередь, стимулирует патологическую гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, что лежит в основе развития ЛЖР [25]. Кроме того, активированная РААС индуцирует активацию никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, являющейся центральным звеном окислительного

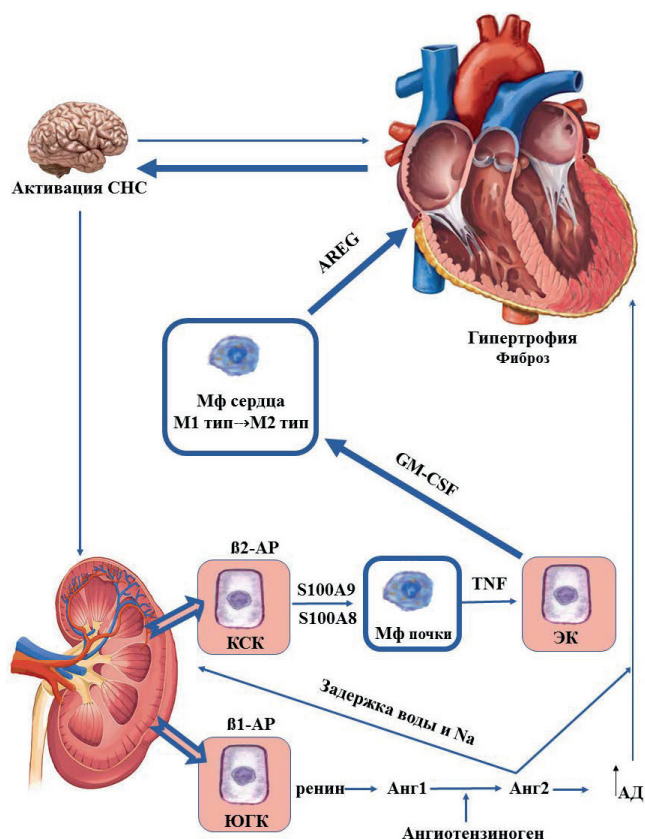


Рис. 1. Механизмы развития КРС у пациентов с острым ИМ.

Сокращения: АД — артериальное давление, AP — адсорбенты, Анг — ангиотензин, КСК — клетки собирательных канальцев почек, мф — макрофаги, СНС — симпатическая нервная система, ЭК — эндотелиальные клетки почек, ЮГК — клетки юктагломерулярного аппарата почки, AREG — амфигулин, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, TNF — фактор некроза опухоли.

стресса. Происходит переключение метаболизма на анаэробный путь, увеличивается продукция реактивных форм кислорода, повреждающих кардиомиоциты, эндотелиоциты и клетки почечных канальцев [26]. Повреждение клубочкового аппарата, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов, ассоциированного с активацией апоптоза в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, клетках почечных канальцев и клубочков в экспериментальных моделях, подтверждает эти данные и объясняет стремительное ухудшение функции почек пациентов с ИМ [27]. Стоит также отметить, что последующая реперфузия миокарда и почек способствует привлечению нейтрофилов в зону гипоперфузии и активизации воспалительного ответа, накоплению реактивных форм кислорода, что ведет к изменению гомеостаза и последующей гибели клеток [28]. И, если в отношении ИМ стремительно совершенствуются рекомендации по ведению данной группы пациентов как в ранний, так и в отдаленный период, то относительно профилактики развития

КРС и его терапии успехи более скромные, что делает актуальным более глубокое изучение механизмов его развития и прогрессирования на фоне ИМ [2, 10, 12, 13, 23].

Особенности макрофагальной инфильтрации почек

В развитии КРС и ремоделирования почек и сердца при ИМ мф оси “почка-сердце” играют одну из ключевых ролей [19]. Их участие в этих процессах обусловлено реализацией таких основных функций, как секреция про- и противовоспалительных факторов, фагоцитоз погибших клеток, участие в формировании соединительной ткани и процессах апоптоза, выделение факторов ангиогенеза и фиброгенеза.

Моноциты/мф как в здоровых тканях, так и при различной патологии, служат предметом научного интереса в течение последних десяти лет [19]. Условно выделено два основных фенотипа мф: участвующие в процессах воспаления — М1 мф или классически активируемые, а также альтернативно активируемые мф 2 типа — М2, имеющие противовоспалительную, адаптивную, регенераторную функцию [28]. Также мф делятся на тканевые (резидентные), участвующие в поддержании гомеостаза и происходящие из желточного мешка и гемопоэтических предшественников [29], и пришлые — проникающие с кровотоком из костного мозга в поврежденные ткани, и трансформирующиеся либо в тканевые мф, либо в дендритные клетки [30]. В почках тканевые мф присутствуют уже с момента формирования органа и демонстрируют М2-подобный фенотип, осуществляя реализацию функций гомеостаза и иммунного контроля, и представляют собой часть ретикулоэндотелиальной системы [19, 27, 31, 32]. В мышинной модели идентифицировано 5 популяций тканевых мф почки с экспрессией на их поверхности CD (кластер дифференцировки) 11b и CD11c, а также поверхностной экспрессией F4/80, CD103, CD14, CD16 и CD64 [33]. Однако определение фенотипических характеристик тканевых и “пришлых” мф *in vivo* у человека как при наличии патологии, так и в здоровых почках требует дальнейшего изучения [29, 31].

При ишемическом повреждении почек, помимо локальной пролиферации мф из эмбриональных предшественников, отмечается рекрутинг в почку пришлых мф с провоспалительным фенотипом через рецепторы хемокинов (CC) R2 и CX3CR1 [34]. Они вносят огромный вклад в популяцию мф М2 типа, т.к. запас тканевых мф М2 типа в почке постепенно истощается [35]. Стоит отметить, что в зависимости от микроокружения и стадии воспаления, воздействия цитокинов и других сигнальных молекул, секретируемых клетками окружения, а также химических веществ, в условиях эксперимента, в почке реализуется такая функция мф, как поляризация, и становится возможным переход их фенотипа из одного в другой [27, 28, 36, 37]. Однако роль мф М1

и M2 типа в условиях ишемического и реперфузионного повреждения как в поддержании гомеостаза, так и в процессах регенерации почки до сих пор до конца не изучена. Также не ясно, обусловлена ли поляризация мф только влиянием на них микроокружения, или изначально сосуществует определенная совокупность мф разных фенотипов [38]. Трудности с отслеживанием и дифференцировкой мф и их совокупностей усложняют их окончательное определение.

На ранних стадиях развития асептического воспаления в ткани почек рекрутированные моноциты трансформируются в M1 мф на фоне активной секреции интерферона (IFN)- γ , фактора некроза опухоли (TNF) и гранулоцитарного-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), синтеза активных форм кислорода и высвобождения из некротизированных тубулярных клеток молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением [36]. После чего мф, поглощая апоптотическую клетку, подвергают ее обработке и экспрессируют на своей поверхности чужеродные антигены в сочетании с молекулами главного комплекса гистосовместимости [31]. Этот процесс сопровождается активной продукцией провоспалительных цитокинов — IFN- γ , интерлейкина (IL) 1 β , IL6, IL12, IL15, IL18, IL23, IL27, TNF, хемокинов — CXCL9, CXCL10, CXCL11, а также экспрессией поверхностных маркеров — CD40, CD80, CD86 [32, 39]. Происходит увеличение выработки оксида азота, активных форм кислорода, высвобождаются протеолитические ферменты, в т.ч. матриксные металлопротеиназы -1, -2, -7, -9 и -12, способствующие вторичной alterации ткани почки и развитию нефросклероза [10, 36]. По мере прогрессирования патологического процесса и развития фиброза наблюдается постепенная трансформация мф фенотипа M1 в M2, в ткани рекрутируются Т-хелперы 2 и регуляторные Т-клетки, секретирующие IL4, IL10 [40]. Мф M2 типа, в свою очередь, секретируют цитокины CCLK7, CCL22, CCL24, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и другие профибротические цитокины, и представляют на своей поверхности такие поверхностные маркеры, как CD163, стабиллин-1 [28, 36, 39, 41, 42]. TGF- β , воздействуя на фибробласты, усиливает их способность продуцировать компоненты внеклеточного матрикса [43]. Цитокины PDGF, FGF-2 и инсулиноподобный фактор роста увеличивают пролиферацию клеток и стимулируют ангиогенез [36]. Мф M2 типа, в свою очередь, способствуют регенерации тубулярных клеток, секретируя различные факторы, такие как сигнальный белок Wnt-7b, хрящевой гликопротеин-39, IL22 и липокалин-2, способствующие уменьшению проникновения нейтрофилов в зону повреждения, что ограничивает клеточный цикл и стимулирует

апоптоз, поддерживая пролиферацию эпителиальных клеток [44]. Все это, в свою очередь, способствует разрешению воспаления и восстановлению тканей [35].

Однако данные о влиянии мф M2 фенотипа на течение процессов ремоделирования почек и сердца, как и данные о месте и роли процесса поляризации мф *in vivo* в процессах постинфарктной регенерации, носят в основном экспериментальный характер [28]. Они неоднозначны, разобщены и требуют дальнейшего исследования *in vivo* у человека.

Мф почек и развитие постинфарктного ремоделирования сердца

Согласно экспериментальным данным, мф почек в условиях ишемического и реперфузионного повреждения на фоне ИМ могут оказывать влияние на поляризацию мф сердца путем активации паракринного пути передачи сигналов, что, в свою очередь, приводит к развитию адаптивной гипертрофии миокарда и фиброзу сердца [16, 19]. При проведении эксперимента на мышах Fujii K, et al. (2017) выявили, что клетки собирательных канальцев почек могут являться активными участниками кардиоренального взаимодействия и контролировать воспаление в почках, уменьшать повреждение почечной паренхимы, в т.ч. и в условиях ИМ [19]. Их симпатическая активация ответственна за адаптивный ответ кардиомиоцитов на гемодинамический стресс, гипоксию и гипоперфузию и ведет к устойчивой нейрогормональной активации, которая, в свою очередь, ведет к развитию фиброза сердца и патологической гипертрофии миокарда — основных процессов ремоделирования сердца [45]. Отмечено, что в условиях гемодинамического стресса в экспериментальной модели ИМ (при поперечном сужении аорты) у мышей экспрессия кальций-связывающих белков S100A8 и S100A9 подоцитами способствовала дифференциации почечных мф в мф с воспалительным фенотипом [19]. Подавление же активности экспрессии генов, ответственных за секрецию белков S100A8 и S100A9 в условиях гемодинамического стресса — в т.ч. провоспалительного фактора транскрипции Klf5 (мыши Klf5KO), ведет к снижению адаптивного ответа миокарда на гемодинамическую перегрузку, что подтверждается наличием дилатации полостей сердца, и увеличению смертности по сравнению с мышами с активной экспрессией гена. Масса сердца и площадь поперечного сечения кардиомиоцитов у мышей Klf5KO не увеличивалась, что, вероятно, указывает на отсутствие развития адаптивной гипертрофии миокарда. Фиброз сердца как один из основных признаков патологического ремоделирования также у этих мышей обнаружен не был. У мышей Klf5KO ренин плазмы был повышен в течение 28 дней после поперечного сужения аорты, что указывает на активацию РААС, являющуюся индуктором гипертрофии и фиброза сердца. Однако отсутствие гипертрофии

и фиброза у этих мышей, вероятно, указывает на то, что для активации РААС-индуцированного ЛЖР был необходим определенный порог плазменного уровня GM-CSF [46]. Данное утверждение, однако, не подкреплено результатами *in vivo* у человека и требует дальнейшего изучения [47, 48]. Белки S100A8 и S100A9 стимулируют экспрессию TNF почечными мф, который, в свою очередь, индуцирует секрецию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) эндотелием подоцитов. Повышение концентрации GM-CSF в плазме индуцирует пролиферацию мф Ly6C α в сердце мыши, аналога мф человека типа M2, которая посредством секреции амфирегулина запускает гипертрофический паракринный путь в сердце и поляризацию мф M1 типа в M2 тип в тканях сердца и в почках, что представлено на рисунке 1 [10, 48]. Интересен и тот факт, что трансплантация Ly6C α мышам Klf5KO значительно улучшала их выживаемость после поперечного сужения аорты, тогда как трансплантация Ly6C β , аналога мф M1 типа у человека, подобного эффекта не показала [19]. Это может косвенно указывать на значимость мф M2 типа в процессе регенерации миокарда после ИМ, нарушение экспансии которых способствует прогрессированию неблагоприятного ремоделирования сердца.

Заключение

Начиная с 1980г проведен ряд клинических испытаний, в которых мф были использованы в качестве терапевтических мишеней для подавления развития и прогрессирования СН [40]. Применяли различные стратегии — метод введения мф, генетически модифицированных *ex vivo*, введение апоптотических клеток с целью подавления воспалительных и аутоиммунных реакций, использование мезенхимальных стволовых клеток, однако убедительных результатов вышеперечисленные методики не показали [10, 48]. Стоит отметить, что в настоящий момент наши знания о роли макрофаг-опосредованных взаимодействий в подавлении воспалительных сигналов и разрешении лейкоцитарной инфильтрации остаются ограниченными и в основном ограничены результатами экспериментов [48]. Существующие данные

относительно взаимосвязи мф оси “сердце-почка” также носят экспериментальный характер и нуждаются в трансляции в клинику. Известно, что поверхностные маркеры клеток, широко используемые для классификации мононуклеарных фагоцитов в эксперименте, условны и довольно неспецифичны, т.к. они формируются *in vitro* под влиянием определенных комбинаций цитокинов, взятых в конкретной дозировке, кроме того, различаются и паттерны экспрессии в мышинной и человеческой моделях [31]. При исследовании мф в живых системах выявляется множество неполных, переходных фенотипических состояний. Не ясен фенотипический состав мф почки *in vivo* как в норме, так и при развитии воспаления, основной источник их пополнения, влияние поляризации мф почек на процессы воспаления и регенерации как почек, так и сердца. На данном этапе важность влияния как профибротического, так и противифибротического эффекта в условиях ишемического повреждения равнозначны, и мы находимся в начале понимания пространственно-временных отношений и функций различных подгрупп мф в процессе постинфарктного ремоделирования сердца [28]. Роль мф M2 типа не однозначна и до конца не ясна, не определено соотношение между активностью и количеством мф M2 типа и фиброзом.

В настоящий момент оценка влияния врожденного иммунитета на процессы развития постинфарктного ремоделирования почек и сердца носит фундаментальную направленность. Однако целостный подход к анализу взаимного влияния макрофагальной инфильтрации почек и сердца как на изменение состава, микроокружения, метаболизма, эффероцитоза и эпигенетики, так и на процессы ремоделирования этих органов увеличит вероятность успехов трансляции экспериментальных данных в клинику. Эти фундаментальные знания необходимы нам для дальнейшего понимания и возможности вмешательства в процесс развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования как почек, так и сердца.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60005.

Литература/References

1. Saleh M, Ambrose JA. Understanding myocardial infarction. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1378. doi:10.12688/f1000research.15096.1.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
3. Novikova IA, Nekrutenko LA, Lebedeva TM, et al. Patient After cardiac infarction: risk factors that can cause new cardiovascular disasters. Health Risk Analysis. 2019;1:135-43. (In Russ.) Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Лебедева Т.М. и др. Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф. Анализ риска здоровью. 2019;1:135-43. doi:10.21668/health.risk/2019.1.15.
4. 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:10.15829/1560-3434071-2016-8-7-13.
5. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. Cardiol Res Pract. 2016;2016:2579832. doi:10.1155/2016/2579832.
6. Kercheva M, Ryabova T, Gusakova A, et al. Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Clin Med Insights Cardiol. 2019;13:1179546819842804. doi:10.1177/1179546819842804.
7. Shirani J, Meera S, Dilsizian V. The Cardiorenal Axis: Myocardial Perfusion, Metabolism, and Innervation. Curr Cardiol Rep. 2019;21(7):60. doi:10.1007/s11886-019-1147-3.
8. Medvedeva EA, Shilyaeva NV, Iskhakov EN, et al. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnostics, prognosis and opportunities for treatment. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):136-41. (In Russ.) Медведева Е.А., Шилиева Н.В.,

- Исхаков Э.Н. и др. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал. 2017;1(1):136-41. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-136-141.
9. Chalikias G, Serif L, Kikas P, et al. Long-term impact of acute kidney injury on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019;283:48-54. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.070.
10. Wang C, Pei YY, Ma YH, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(14):1660-5. doi:10.1097/CM9.0000000000000293.
11. Kofman N, Margolis G, Gal-Oz A, et al. Long-term renal outcomes and mortality following renal injury among myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *Coron Artery Dis.* 2019;30(2):87-92. doi:10.1097/MCA.0000000000000678.
12. Lala RI, Lungeanu D, Puschita M, et al. Acute kidney injury: a clinical issue in hospitalized patients with heart failure with mid-range ejection fraction. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(12):746-54. doi:10.20452/pamw.4369.
13. Mezheonov EM, Vyalkina JA, Shalaev SV. Prognostic value of acute cardiorenal syndrome in patients with acute cardiac pathology. *Kardiologiia.* 2019;59(8S):44-55. (In Russ.) Межонон Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Прогностическое значение острого кардиоренального синдрома у пациентов с острой кардиальной патологией. *Кардиология.* 2019;59(8S):44-55. doi:10.18087/cardio.2678.
14. Farhan S, Vogel B, Tentzeris I, et al. Contrast induced acute kidney injury in acute coronary syndrome patients: A single centre experience. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(1):55-61. doi:10.1177/2048872615574707.
15. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):987-95. doi:10.1001/archinte.168.9.987.
16. Shacham Y, Steinvil A, Arbel Y. Acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous coronary intervention: a multifactorial entity. *J Nephrol.* 2016;29(2):169-74. doi:10.1007/s40620-015-0255-4.
17. Amin AP, Spertus JA, Reid KJ, et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *Am Heart J.* 2010;160(6):1065-71. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.007.
18. Salman IM. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(8):59. doi:10.1007/s11906-015-0571-z.
19. Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med.* 2017;23(5):611-22. doi:10.1038/nm.4326.
20. Silljé HHW, de Boer RA. Heart failure: Macrophages take centre stage in the heart-brain-kidney axis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(7):388-90. doi:10.1038/nrneph.2017.73.
21. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologiia.* 2019;59(8S):15-23. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология.* 2019;59(8S):15-23. doi:10.18087/cardio.2668.
22. Kaesler N, Babler A, Floege J, et al. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel).* 2020;12(3):161. doi:10.3390/toxins12030161.
23. Villevalde SV, Kobalava ZD, Solovyeva AE, Moiseev VS. Combination of kidney and liver function disorders in decompensation of heart failure. *Ter Arkh.* 2016;88(6):40-4. (In Russ.) Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д., Соловьева А.Е., Моисеев В.С. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2016;88(6):40-4. doi:10.17116/terarkh201688640-44.
24. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2219-27. doi:10.1093/eurheartj/ehv192.
25. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594-602. doi:10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
26. Rubattu S, Mennuni S, Testa M, et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):23011-32. doi:10.3390/ijms141123011.
27. Chen T, Cao Q, Wang Y, Harris DCH. M2 macrophages in kidney disease: biology, therapies, and perspectives. *Kidney Int.* 2019;95(4):760-73. doi:10.1016/j.kint.2018.10.041.
28. Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):13. doi:10.1186/s12929-017-0322-3.
29. Davies LC, Taylor PR. Tissue-resident macrophages: then and now. *Immunology.* 2015;144(4):541-8. doi:10.1111/imm.12451.
30. Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med.* 1968;128:415-35. doi:10.1084/jem.128.3.415.
31. Gottschalk C, Kurts C. The Debate about Dendritic Cells and Macrophages in the Kidney. *Front Immunol.* 2015;6:435. doi:10.3389/fimmu.2015.00435.
32. Stamatides EG, Tremblay ME, Böhm M, et al. Immune Monitoring of Trans-endothelial Transport by Kidney-Resident Macrophages. *Cell.* 2016;166(4):991-1003. doi:10.1016/j.cell.2016.06.058.
33. Hoffmann F, Ender F, Schmutte I, et al. Origin, Localization, and Immunoregulatory Properties of Pulmonary Phagocytes in Allergic Asthma. *Front Immunol.* 2016;7:107. doi:10.3389/fimmu.2016.00107.
34. Anders HJ, Ryu M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int.* 2011;80(9):915-25. doi:10.1038/ki.2011.217.
35. Zhang MZ, Yao B, Yang S, et al. CSF-1 signaling mediates recovery from acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4519-32. doi:10.1172/JCI60363.
36. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122(3):787-95. doi:10.1172/JCI59643.
37. Galván-Peña S, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. *Front Immunol.* 2014;5:420. doi:10.3389/fimmu.2014.00420.
38. Belliere J, Casemayou A, Ducasse L, et al. Specific macrophage subtypes influence the progression of rhabdomyolysis-induced kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1363-77. doi:10.1681/ASN.2014040320.
39. Morozova OL, Litvitskiy PF, Morozov DA, et al. Mechanisms of nephrosclerosis development in children with vesicoureteral reflux. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2018;73(4):273-8. (In Russ.) Морозова О.Л., Литвицкий П.Ф., Морозов Д.А. и др. Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2018;73(4):273-8. doi:10.15690/vramn1021.
40. Lee S, Kivimäe S, Dolor A, et al. Macrophage-based cell therapies: The long and winding road. *J Control Release.* 2016;240:527-40. doi:10.1016/j.jconrel.2016.07.018.
41. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol.* 2014;15(10):929-37. doi:10.1038/ni.2967.
42. Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol.* 2013;93(6):875-81. doi:10.1189/jlb.1012512.
43. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med.* 2013;19(8):1047-53. doi:10.1038/nm.3218.
44. Lin SL, Li B, Rao S, et al. Macrophage Wnt7b is critical for kidney repair and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(9):4194-9. doi:10.1073/pnas.0912228107.
45. Alikhan MA, Jones CV, Williams TM, et al. Colony-stimulating factor-1 promotes kidney growth and repair via alteration of macrophage responses. *Am J Pathol.* 2011;179(3):1243-56. doi:10.1016/j.ajpath.2011.05.037.
46. Wen Y, Crowley SD. The varying roles of macrophages in kidney injury and repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(3):286-92. doi:10.1097/MNH.0000000000000595.
47. Pan B, Fan G. Stem cell-based treatment of kidney diseases. *Experimental Biology and Medicine.* 2020;245(10):902-10. doi:10.1177/1535370220915901.
48. Huen SC, Cantley LG. Macrophages in Renal Injury and Repair. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:449-69. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034219.



Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеищikov Д. А., Панченко Е. П., Шахнович Р. М., Явелов И. С. *, Яковлев А. Н.

Члены Рабочей группы: Аbugov С. А., Alekян Б. Г., Архипов М. В., Васильева Е. Ю., Галявич А. С., Ганюков В. И., Гиляревский С. Р., Голубев Е. П., Голухова Е. З., Грaцианский Н. А., Карпов Ю. А., Космачева Е. Д., Лопатин Ю. М., Марков В. А., Никулина Н. Н., Певзнер Д. В., Погосова Н. В., Протопопов А. В., Скрыпник Д. В., Терещенко С. Н., Устюгов С. А., Хрипун А. В., Шалаев С. В., Шпектор А. В., Якушин С. С.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема ST, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, клинические рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yavelov@yahoo.com

Для цитирования: Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеищikov Д. А., Панченко Е. П., Шахнович Р. М., Явелов И. С., Яковлев А. Н., Аbugov С. А., Alekян Б. Г., Архипов М. В., Васильева Е. Ю., Галявич А. С., Ганюков В. И., Гиляревский С. Р., Голубев Е. П., Голухова Е. З., Грaцианский Н. А., Карпов Ю. А., Космачева Е. Д., Лопатин Ю. М., Марков В. А., Никулина Н. Н., Певзнер Д. В., Погосова Н. В., Протопопов А. В., Скрыпник Д. В., Терещенко С. Н., Устюгов С. А., Хрипун А. В., Шалаев С. В., Шпектор А. В., Якушин С. С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449

2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: Russian Association of Cardiovascular Surgeons

Endorsed by: Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Task Force: Barbarash O. L., Duplyakov D. V., Zateishnikov D. A., Panchenko E. P., Shakhnovich R. M., Yavelov I. S. *, Yakovlev A. N., Abugov S. A., Alekян B. G., Arkhipov M. V., Vasilieva E. Yu., Galyavich A. S., Ganyukov V. I., Gilyarevskiy S. R., Golubev E. P., Golukhova E. Z., Gratsiansky N. A., Karpov Yu. A., Kosmacheva E. D., Lopatin Yu. M., Markov V. A., Nikulina N. N., Pevzner D. V., Pogossova N. V., Protopopov A. V., Skrypnik D. V., Tereshchenko S. N., Ustyugov S. A., Khripun A. V., Shalaev S. V., Shpektor V. A., Yakushin S. S.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the Task Force was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: acute coronary syndrome without ST elevation, myocardial infarction, unstable angina, clinical guidelines.

*Corresponding author:
yavelov@yahoo.com

For citation: Barbarash O. L., Duplyakov D. V., Zateishnikov D. A., Panchenko E. P., Shakhnovich R. M., Yavelov I. S., Yakovlev A. N., Abugov S. A., Alekян B. G., Arkhipov M. V., Vasilieva E. Yu., Galyavich A. S., Ganyukov V. I., Gilyarevskiy S. R., Golubev E. P., Golukhova E. Z., Gratsiansky N. A., Karpov Yu. A., Kosmacheva E. D., Lopatin Yu. M., Markov V. A., Nikulina N. N., Pevzner D. V., Pogossova N. V., Protopopov A. V., Skrypnik D. V., Tereshchenko S. N., Ustyugov S. A., Khripun A. V., Shalaev S. V., Shpektor V. A., Yakushin S. S. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4449

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	151
Термины и определения	152
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	153
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	153
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	154
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	154
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	154
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	155
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	156
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	156
2.1. Жалобы и анамнез	156
2.2. Физикальное обследование	157
2.3. Лабораторные диагностические исследования	157
2.4. Инструментальные диагностические исследования	158
2.5. Иные диагностические исследования	160
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	160
3.1. Медикаментозное лечение	160
3.1.1. Обезболивание	160
3.1.2. Коррекция гипоксемии	161
3.1.3. Органические нитраты	161
3.1.4. β -АБ	162
3.1.5. Блокаторы кальциевых каналов	162
3.1.6. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов	163
3.1.7. Липидснижающая терапия	163
3.1.8. Антитромботическая терапия	164
3.1.9. Иное медикаментозное лечение	170
3.2. Инвазивное лечение	171
3.2.1. Выбор стратегии лечения пациента с ОКСбпST в стационаре	171
3.2.2. Способы инвазивного лечения	172
3.2.3. Особенности инвазивного лечения ОКСбпST у пациентов с СД	173
3.2.4. Особенности инвазивного лечения ОКСбпST у пациентов с ХБП	173
3.2.5. Особенности инвазивного лечения ОКСбпST при кардиогенном шоке	174
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	174
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	175
5.1. Профилактика	175
5.2. Диспансерное наблюдение	176
6. Организация оказания медицинской помощи	176
6.1. Показания для госпитализации	176
6.2. Показания к выписке пациента из стационара	177
6.3. Иные организационные технологии	177
7. Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	177
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	186
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	187
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	189
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	189
Приложение Б1. Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпST	189
Приложение Б2. Выбор пероральных антитромботических препаратов для лечения ОКСбпST	190
Приложение Б3. Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов	190
Приложение В. Информация для пациента	191
Приложение Г1. Критерии диагностики ИМ	191
Приложение Г2. Лекарственные средства, догоспитальное применение которых влияет на последующее лечение пациента с ОКСбпST	193
Приложение Г3. Причины повышения уровня сТн в крови. Изложены согласно Четвертому универсальному определению ИМ [9]	194
Приложение Г4. Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с учетом уровней сТн в крови, определенных высокочувствительными методами при госпитализации и через 1 или 2 ч	195
Приложение Г5. Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с учетом уровней сТн в крови, определенных высокочувствительными методами при госпитализации и через 3 ч	196
Приложение Г6. Изменения ЭКГ, влияющие на лечение пациента с ОКСбпST	196
Приложение Г7. Категории риска неблагоприятного исхода при ОКСбпST	197

Приложение Г8. Оценка риска неблагоприятного исхода при ОКСбпСТ с использованием шкалы GRACE	197
Приложение Г9. Оценка риска кровотечений при ОКСбпСТ	198
Приложение Г10. Медикаментозное лечение ОКСбпСТ	199
Приложение Г11. Дозы антитромботических лекарственных средств при нарушенной функции почек	201
Приложение Г12. В/в инсулинотерапия при ОКСбпСТ	202

Список сокращений и условных обозначений

АВ — атриовентрикулярный	СН — сердечная недостаточность
АВК — антагонисты витамина К	сТн — сердечный тропонин
АВС — активированное время свертывания крови	ТИА — транзиторная ишемическая атака
АГ — артериальная гипертензия	ТГВ — тромбоз глубоких вен
АД — артериальное давление	ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
АСБ — атеросклеротическая бляшка	УДД — уровень достоверности доказательств
АСК — ацетилсалициловая кислота**	УУР — уровень убедительности рекомендаций
АТХ — анатомо-терапевтическая-химическая классификация	ФВ — фракция выброса
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	ФЖ — фибрилляция желудочков
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса	ФК — функциональный класс
в/в — внутривенно	ФП — фибрилляция предсердий
ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза	ФР — фактор риска
ГПР — рецепторы гликопротеина	ХБП — хроническая болезнь почек
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия	ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ЕОК — Европейское общество кардиологов	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство (транслуминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий, стентирование коронарной артерии)
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЧСС — частота сердечных сокращений
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма
ИМ — инфаркт миокарда	ЭКС — электрокардиостимулятор***
ИМбпСТ — инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST	ЭхоКГ — эхокардиография
ИМпСТ — инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST	СНА ₂ DS ₂ -VAsc — шкала риска ишемического инсульта при фибрилляции предсердий у пациентов без механического протеза клапанов сердца*** и умеренного/тяжелого митрального стеноза
КА — коронарная артерия	НУНА — New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация сердца)
КАГ — коронарография	β-АБ — бета-адреноблокаторы
КлКр — клиренс креатинина	
КР — кардиореабилитация	
КШ — коронарное шунтирование	
ЛЖ — левый желудочек	
МЖП — межжелудочковая перегородка	
МНО — международное нормализованное отношение	
МС — стент для коронарных артерий металлический непокрытый*** (стент для коронарных артерий (коронарный стент) без лекарственного покрытия (голометаллический, металлический непокрытый))	Мониторирование ЭКГ — дистанционное наблюдение за электрокардиографическими данными.
НС — нестабильная стенокардия	
НФГ — нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)	Неинвазивные стресс-тесты — электрокардиография с физической нагрузкой, электрокардиография с применением лекарственных препаратов, эхокардиография с физической нагрузкой, эхокардиография с фармакологической нагрузкой, сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда перфузионная с функциональными пробами.
ОИМ — острый инфаркт миокарда	
ОКС — острый коронарный синдром	Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий
ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST	Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.
ОКСпСТ — острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST	
ПЖ — правый желудочек	
п/к — подкожно	
РФ — Российская Федерация	
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации	
РКИ — рандомизированные клинические исследования	
РКО — Российское кардиологическое общество	
САД — систолическое артериальное давление	
СД — сахарный диабет	
СЛП — стент для коронарных артерий выделяющий лекарственное средство*** (стент для коронарных артерий (коронарный стент), выделяющий лекарственное средство, выделяющий лекарственный препарат/стент с лекарственным покрытием)	

Термины и определения

Стент без лекарственного покрытия (МС) — стент для коронарных артерий (КА)***, представляющий собой металлический каркас из биологически инертного материала.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1, 2].

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [3].

Избирательная инвазивная стратегия лечения острого коронарного синдрома (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпST) — диагностическая коронарография (КАГ) для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда только при появлении/возобновлении ишемии миокарда (в т.ч. в ходе неинвазивных стресс-тестов) или возникновении серьезных осложнений (острая сердечная недостаточность (СН), злокачественные желудочковые аритмии).

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием различных приборов, аппаратов и инструментов.

Инфаркт миокарда (ИМ) без стойкого подъема сегмента ST (ИМбпST) — ИМ, при котором в ранние сроки заболевания на электрокардиограмме (ЭКГ) отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [4].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [3].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины “клиническое испытание” и “клиническое исследование” являются синонимами [5].

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [6].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилита-

ционную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [3].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [3].

Неотложная инвазивная стратегия лечения ОКСбпST — диагностическая КАГ в первые 2 ч после госпитализации для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда.

Нестабильная стенокардия (НС) — недавно возникшая или утяжелявшаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов.

Острое повреждение миокарда — повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина (сТн) в крови, которая как минимум однократно превышает 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сТн в крови, либо его увеличение >20% при исходно повышенном уровне сТн, если до этого он оставался стабильным (вариация ≤20%) или снижался.

Острый ИМ (ОИМ) — острое повреждение миокарда вследствие его ишемии.

ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или НС.

ОКСбпST на ЭКГ — остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей БЛНПГ.

Операция коронарного шунтирования (КШ) — наложение обходного анастомоза, позволяющего улучшить кровоток дистальнее гемодинамически значимого стеноза КА. В зависимости от методики включает аортокоронарное, маммарокоронарное и другие виды шунтирования.

Отсроченная инвазивная стратегия лечения ОКСбпST — диагностическая КАГ для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда до 72 ч после госпитализации.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [3].

Постинфарктная стенокардия — стенокардия, возникающая в первые 2 нед. после ИМ.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Ранняя инвазивная стратегия лечения ОКСбпST — диагностическая КАГ для решения вопроса о целесообразности немедленной реваскуляризации миокарда в первые 24 ч после госпитализации.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [3].

Симптом — признак какого-либо заболевания, статистически значимое отклонение того или иного показателя от границ его нормальных величин или возникновение качественно нового, не свойственного здоровому организму явления.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [7].

Стент, выделяющий лекарство (СЛП) — стент для КА***, из структур которого в течение определенного времени после установки выделяется антипролиферативное вещество, препятствующее образованию неоинтимы и за счет этого способствующее профилактике/замедлению повторного стенозирования.

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [8].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [8].

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путём разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — восстановление кровотока в стенозированном участке КА с использованием чрескожного введения необходимых для этого устройств. Включает транслюминальную баллонную ангиопластику, стентирование КА и другие, менее распространенные методики. Как правило, если не указано иное, под ЧКВ подразумевают стентирование КА.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или НС. Термин “острый коронарный синдром” используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой *предварительный диагноз* в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины “инфаркт миокарда” и “нестабильная стенокардия” используются при формулировании заключительного диагноза. Соответственно, термин “острый коронарный синдром” может использоваться на догоспитальном или раннем госпитальном этапах и в дальнейшем трансформируется в диагноз “острый инфаркт миокарда”, “нестабильная стенокардия”, либо, по результатам дифференциальной диагностики — в любой другой диагноз, в т.ч. не кардиологический.

ОКС может быть как проявлением дестабилизации хронического течения ишемической болезни сердца (ИБС), так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб.

ОИМ — острое повреждение миокарда вследствие его ишемии. Для диагностики ОИМ, не связанного с ЧКВ или операцией КШ, следует документировать повышение и/или снижение концентрации сТн в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сТн в крови, либо его увеличение $>20\%$ при исходно повышенном уровне сТн, если до этого он оставался стабильным (вариация $\leq 20\%$) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда.

Симптомы ишемии миокарда:

- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- выявление внутрикоронарного тромбоза при КАГ или на аутопсии.

Подробнее критерии ИМ представлены в Приложении Г1 [9].

Изменения на ЭКГ, характерные для острой ишемии миокарда:

1. Остро возникший подъем сегмента ST в точке J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ: $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, за исключением отведений V_2 - V_3 , где элевация сегмента ST должна составлять $\geq 0,2$ мВ у мужчин в возрасте ≥ 40 лет, $\geq 0,25$ мВ у мужчин моложе 40 лет или $\geq 0,15$ мВ у женщин вне зависимости от возраста (при отсутствии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) или полной БЛНПГ). Если степень элевации точки J оценивается в сравнении с ранее зарегистрированной ЭКГ, ишемические изменения отражает новая элевация $\geq 0,1$ мВ.

2. Остро возникшее горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST $\geq 0,05$ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ и/или инверсии зубца T $> 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ с доминирующим зубцом R или соотношением амплитуды зубцов R/S > 1 [9].

ИМбпST — ИМ, при котором в ранние сроки заболевания на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей БЛНПГ.

НС — недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ише-

мии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов.

Постинфарктная стенокардия — стенокардия, возникшая в первые 2 нед. после ИМ.

В данных рекомендациях рассматриваются диагностические и лечебные подходы не только в тот период, когда осуществляется дифференциальная диагностика ОКСбпST и ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) на ЭКГ или дифференциальная диагностика внутри ОКСбпST (НС и ИМбпST), но и после установления диагноза НС или ИМбпST.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОКС, как правило, является следствием тромбоза КА. Тромб возникает чаще всего на месте разрыва так называемой ранимой (нестабильной) атеросклеротической бляшки (АСБ) — с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрывкой, — однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) КА над АСБ. Во многих случаях острый тромбоз возникает в месте исходно гемодинамически незначимого стеноза КА. В отличие от ОКСпST при ОКСбпST отсутствует длительная окклюзия крупной КА, вызывающая трансмуральную ишемию миокарда.

В КА пациентов с ОКС обычно находят несколько ранимых АСБ, в т.ч. имеющих надрывы. Из-за высокого риска возникновения повторных окклюзий КА при лечении этих пациентов локальные воздействия в области АСБ, обусловившей развитие клинической картины ОКС, должны комбинироваться с общими лечебными мероприятиями, направленными на снижение вероятности повреждения АСБ и тромбоза.

Тромб может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца. Эмболизация микрососудов миокарда сама по себе может приводить к образованию мелких очагов некроза. Кроме того, мелкие эмболы препятствуют восстановлению кровоснабжения миокарда (реперфузии) после устранения окклюзии крупной КА.

Ишемию миокарда могут спровоцировать или усугубить анемия, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка, а также метаболические или эндокринные расстройства (в частности, гипертиреоз). Спазм, диссекция и тромбоз КА наряду с тахикардией и повышением артериального давления (АД) могут возникнуть при применении кокаина и некоторых других запрещенных веществ.

У части пациентов с ОКСбпST развивается ишемический некроз (инфаркт) миокарда, размеры которого могут быть различными. Следствием достаточно обширного ИМ является процесс ремоделирования сердца. Образование очага некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и тол-

щины стенки ЛЖ, а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция изменившего форму ЛЖ ухудшается, и это способствует развитию СН.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной в структуре смертности в Российской Федерации (РФ) (46,3%). Смертность от ИБС в 2018г составила 52,6% в структуре смертности от болезней системы кровообращения, из них ИМ — 6,5% (54427 человек) [10].

ОКС в 3–4 раза чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин в возрасте до 60 лет, но в возрастной группе старше 75 лет — чаще регистрируется у женщин [11].

В РФ ежегодно регистрируется в среднем 520 тыс. случаев ОКС, из них ИМ составляет 36,4%, НС — 63,6%. Лечение пациентов с ОКС связано со значительными расходами со стороны государства. В РФ в 2009г прямые затраты, ассоциированные с ОКС, составили 20,9 млрд руб. Непрямые затраты (связанные с временной нетрудоспособностью и преждевременной смертностью трудоспособного населения, выплатами по инвалидности) составили 53,5 млрд руб. [12].

Тенденции последних лет — снижение заболеваемости ИМ с подъемом ST (ИМпST) при увеличении заболеваемости ИМбпST [13]. Проведенный в ноябре 2012г краткосрочный Московский регистр ОКС показал, что доля пациентов с ОКСпST в городе составила 28,3%, а летальность от ИМ в целом достигала 8,4% (при ОКСпST — 12,4%, а при ОКСбпST — 1,9%) [14].

По данным крупного регистра GRACE смертность за 5 лет у перенесших ОКС остаётся высокой и достигает 20%. При этом существенных различий по смертности между ИМпST, ИМбпST и НС нет (19, 22 и 18%, соответственно), причем большинство смертельных исходов при ОКСбпST происходит после выписки из стационара (87% у пациентов с ИМбпST и 97% при НС) [15].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I20.0. Нестабильная стенокардия.

I21. Острый инфаркт миокарда.

I21.0. Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.

I21.1. Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.

I21.2. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.

I21.3. Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I21.4. Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда.

I21.9. Острый инфаркт миокарда неуточненный.

I22. Повторный инфаркт миокарда.

I22.0. Повторный инфаркт передней стенки миокарда.

I22.1. Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.

I22.8. Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.

I22.9. Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I24. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I24.8. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I24.9. Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

Чаще всего исходом предварительного диагноза ОКСбпST является заключительный диагноз:

— ИМ без формирования патологических зубцов Q (ему соответствуют рубрики I21.4, I22.0-I22.8);

— НС (рубрика I20.0).

В редких случаях может сформироваться ИМ с патологическими зубцами Q на ЭКГ (в таких случаях используются рубрики I21.0-I21.3, I22.0, I22.1, I22.8).

В редких случаях смерти пациента с ОКСбпST (см. Критерии ИМ 3 типа по Четвертому универсальному определению) следует использовать рубрику I24.8.

“Неуточненные” рубрики (I21.3, I21.9, I22.9, I24.9) и соответствующие им формулировки в заключительном диагнозе могут использоваться только в исключительных случаях, при наличии объективных трудностей диагностики; в патологоанатомических/судебно-медицинских диагнозах — должны отсутствовать.

Использование кодов **I23. Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда** в качестве кодирования основного заболевания/первоначальной причины смерти неправильно, поскольку они включают осложнения основного заболевания — ИМ.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОКСбпST — остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей БЛНПГ. Может закончиться без развития очагов некроза миокарда (НС) или с развитием очагов некроза (ИМ, с формированием или без формирования патологических зубцов Q на ЭКГ).

НС — остро возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов (выброса в кровоток биомаркеров некроза миокарда в количестве, достаточном для диагностики ОИМ). Включает пациентов с затяжным (>20 мин) ангинозным приступом в покое, впервые возникшей, прогрессирующей и постинфарктной стенокардией.

Впервые возникшая стенокардия — появление стенокардии в предшествующие 28 сут., тяжесть которой соответствует как минимум II функциональному классу (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Прогрессирующая стенокардия (стенокардия crescendo) — острое утяжеление ранее стабильной стенокардии в предшествующие 28 сут. с появлением характеристик, присущих как минимум III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Классификации ОКС и ОИМ

На этапе предварительного диагноза:

1. ОКСпST, ИМпST (к этой группе относят также остро возникшую БЛНПГ).

2. ОКСбпST.

Клинический диагноз (в т.ч. заключительный) после подтверждения/исключения ИМ:

1. ИМпST (к этой группе относят также остро возникшую БЛНПГ).

2. ИМбпST.

3. НС.

Классификация ИМ на основании последующих изменений на ЭКГ:

1. ИМ с формированием патологических зубцов Q.

2. ИМ без формирования патологических зубцов Q.

Классификация ИМ на основании глубины поражения мышечного слоя (является приоритетной для патологоанатомического/судебно-медицинского диагноза):

1. Субэндокардиальный ИМ.

2. Трансмуральный ИМ.

Классификация ИМ на основании локализации очага некроза:

1. ИМ передней стенки ЛЖ (передний ИМ).

2. ИМ боковой стенки ЛЖ (боковой ИМ).

3. ИМ верхушки сердца.

4. ИМ нижней стенки ЛЖ (нижний ИМ).

5. ИМ задней стенки ЛЖ (задний ИМ).

6. ИМ межжелудочковой перегородки (МЖП).

7. ИМ правого желудочка (ПЖ).

8. ИМ предсердий.

9. Возможны сочетанные локализации: задненижний, переднебоковой и др.

Классификация ИМ на основании наличия ИМ в анамнезе:

1. Повторный ИМ — ИМ, развившийся через 28 сут. после предшествующего ИМ.

2. Рецидив ИМ — ИМ, развившийся в течение 28 сут. после предшествующего ИМ.

Классификация типов ИМ [9, 16, 17]:

Тип 1. ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии АСБ в КА с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоз) с резким снижением кровотока дистальнее поврежденной АСБ или дистальной эмболизацией тромботическими массами/фрагментами АСБ с последующим развитием некроза миокарда. Более редкой причиной ИМ 1-го типа является интрамуральная гематома в поврежденной АСБ с быстрым увеличением ее объема и уменьшением просвета артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, обусловленной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза. Патофизиологически такие ИМ связаны с повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшением его доставки к миокарду, например, вследствие эмболии КА, спонтанной диссекции КА, дыхательной недостаточности, анемии, нарушения ритма сердца, артериальной гипертензии (АГ) или гипотензии и т.д. ИМ 2-го типа может возникать у пациентов как с наличием, так и с отсутствием коронарного атеросклероза.

Тип 3. ИМ 3-го типа соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или фибрилляцией желудочков (ФЖ), когда пациенты умирают до появления возможности взятия образцов крови или в период до повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови. Диагноз подтверждается на основании обнаружения ОИМ на аутопсии.

Тип 4а. ИМ, связанный с осложнениями, возникшими во время процедуры ЧКВ и в ближайшие 48 ч после нее.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента для КА***, документированный при КАГ или аутопсии. В зависимости от сроков после имплантации стента для КА*** выделяют острый (0–24 ч), подострый (>24 ч — 30 сут.), поздний (>30 сут. — 1 год) и очень поздний (>1 года) тромбоз стента для КА***.

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ. ИМ 4с-типа устанавливается в случае обнаружения выраженного рестеноза в артерии, соответствующей зоне ИМ, когда отсутствуют признаки тромбоза и другие поражения инфаркт-связанной артерии.

Тип 5. ИМ, связанный с операцией КШ.

Критерии диагностики и дифференциальной диагностики ИМ разных типов представлены в Приложении Г1.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для ишемии миокарда характерны чувство жжения, давления или тяжести за грудиной, которые

иногда описываются пациентом как дискомфорт. Возможны иррадиация в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастрий, а также нетипичные клинические проявления, такие как потливость, тошнота, боль в животе, одышка, потеря сознания, которые в некоторых случаях являются единственными или доминирующими. При ОКС симптомы, как правило, сходны по характеру с возникающими при приступе стенокардии, но отличаются по силе и продолжительности; в ряде случаев симптомы полностью не купируются приемом нитроглицерина**, а иногда и повторными инъекциями наркотических анальгетиков; интенсивность болевого синдрома может быть различной — от незначительной до невыносимой; симптомы могут носить волнообразный характер и продолжаться от 20 мин до нескольких часов. При нетипичных клинических проявлениях в зависимости от доминирующей симптоматики у пациентов с развивающимся ИМ выделяют астматический вариант, абдоминальный вариант, аритмический вариант, цереброваскулярный вариант, а также малосимптомную (безболевою) форму.

О наличии ОКС свидетельствуют: длительный (>20 мин) ангинозный приступ в покое; впервые возникшая стенокардия, соответствующая как минимум II ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества; утяжеление до этого стабильной стенокардии как минимум до III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (стенокардия *crescendo*); стенокардия, появившаяся в первые 2 нед. после ИМ (постинфарктная стенокардия).

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ОКСбпST ставится при наличии остро возникших клинических признаков или симптомов ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей БЛНПГ (подробности в Разделах 1.1 и 1.6). При сомнении в наличии ишемии миокарда необходимы дополнительные диагностические исследования, позволяющие осуществить дифференциальную диагностику.

2.1. Жалобы и анамнез

В диагностике ОКСбпST рекомендуется опираться на клинические проявления (прежде всего — особенности болевого синдрома), данные анамнеза, наличие факторов риска (ФР) ИБС, характер изменений на ЭКГ, в некоторых случаях — данные о локальной сократительной функции желудочков серд-

ца, а также на оценку времени от последнего болевого эпизода до контакта с врачом.

Особенности клинических проявлений ОКСбпСТ приведены выше. Дополнительные методы обследования требуются для подтверждения ишемии миокарда при недостаточной информативности ЭКГ, исключения заболеваний со схожей клинической симптоматикой, выявления ИМ и оценки (стратификации) риска неблагоприятного течения заболевания, а также для выявления состояний, влияющих на тактику ведения пациента.

Рекомендуется учитывать догоспитальное использование лекарственных средств, которые могут повлиять на тактику ведения пациента с ОКСбпСТ (Приложение Г2).

2.2. Физикальное обследование

- Физикальное обследование рекомендуется для выявления признаков, позволяющих оценить наличие и тяжесть других заболеваний, провоцирующих или осложняющих течение ОКСбпСТ и способных повлиять на выбор подходов к лечению, оценить наличие осложнений ОКС и помочь в дифференциальной диагностике [18, 19].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпСТ рекомендуется исследование динамики уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно сТн Т или I, для подтверждения/исключения ИМ и оценки риска неблагоприятного исхода [20-24].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. Рекомендуется использовать количественное определение уровня сТн, предпочтительно высокочувствительными методами. Качественные и полуколичественные методики могут использоваться при недоступности количественного метода, однако они непригодны для выявления динамики концентрации сТн в крови. Преходящее повышение уровня сТн в крови свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов вне зависимости от причины, которая может быть связана как с первичным ограничением коронарного кровотока, так и другими, в т.ч. внесердечными факторами (Приложение Г3) [9]. Повышение уровня сТн выше 99-го перцентиля верхней референсной границы в условиях, указывающих на наличие ишемии миокарда, свидетельствует об ОИМ (Приложение Г1). У пациентов с нарушенной функцией почек повышенная концентрация сТн в крови часто связана с неишемическим повреждением кардиомиоцитов и свидетельствует о повышенном риске сердечных осложнений [24].

- В ранние сроки после госпитализации с ОКСбпСТ рекомендуется использовать валидизированные ал-

горитмы, предполагающие определение концентрации сТн Т или I в крови (предпочтительно высокочувствительными методами) для быстрого подтверждения/исключения ИМ [25-47].

ЕОК IB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. Повышение концентрации сТн в крови до диагностически значимых уровней происходит в период от 1 до 6 ч после эпизода ишемии миокарда в зависимости от чувствительности метода. Поэтому часто требуется повторная оценка уровня этого показателя для выявления диагностически значимой динамики, свидетельствующей в пользу развития острого некроза миокарда. При ОКСбпСТ изменение уровня биомаркеров в крови используется как для выявления ОИМ, так и для стратификации риска неблагоприятного исхода и принятия решения по стратегии ведения пациента — выбора инвазивного или неинвазивного подходов к лечению, определения времени выполнения КАГ.

Для высокочувствительных методов определения сТн в крови для выявления ОИМ рекомендуются протоколы с его повторным определением через 1 ч, 2 ч (Приложение Г4) [29-46] или 3 ч (Приложение Г5) [46, 47] при условии, что применяемый диагностический валидирован в рамках указанных алгоритмов, и для него известны пороговые значения показателей. При заборе крови в первый час после начала боли повторную оценку уровня сТн высокочувствительным методом рекомендуется проводить через 3 ч. Может также использоваться калькулятор, представленный в Интернете по адресу <https://compass-mi.com>.

У пациентов с нормальным уровнем сТн при двукратном определении и сохраняющемся клиническом подозрении на ОКС следует предусмотреть дополнительные определения в более поздние сроки заболевания (через 3-6 ч и иногда позже, особенно при использовании не высокочувствительных методов определения концентрации сТн в крови).

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпСТ при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с целью выявления противопоказаний и выбора дозировок для ряда лекарственных средств, стратификации пациентов по риску развития ишемических и геморрагических осложнений [48-50].

ЕОК IA (УУР A, УДД 3)

Комментарии. У всех пациентов с подозрением на ОКСбпСТ при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценка гематокрита, а также исследование уровня эритроцитов и тромбоцитов с целью выявления противопоказаний для лекарственных средств и стратификации пациентов по риску геморрагических осложнений. Выявление сниженного уровня гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в крови является свидетельством повышенного риска кровотечений. Для выбора дози-

ровок ряда лекарственных средств требуется расчет клиренса креатинина (КлКр).

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST при поступлении в стационар рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови, скрининг на наличие сахарного диабета (СД), а также повторное исследование уровня глюкозы в крови при СД в анамнезе или гипергликемии при госпитализации с целью оценки риска неблагоприятного исхода [51–53].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Уровень глюкозы в крови необходим также для определения необходимости использования сахароснижающих лекарственных средств и выбора их дозы.

- При ОКСбпST рекомендуется как можно быстрее выполнить биохимический анализ крови по оценке нарушений липидного обмена, предпочтительно в первые 24 ч после госпитализации, для последующего сопоставления с уровнями липидов, достигнутыми при использовании гиполипидемических лекарственных средств [19, 54].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на ОКС рекомендуется в течение 10 мин на месте первого контакта с медицинским работником (как правило, догоспитально) зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ в покое как в минимум в 12 стандартных отведениях для диагностики ОКСбпST, исключения ОКСпST и других причин возникновения симптомов [55–61].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. При невозможности квалифицированно интерпретировать ЭКГ на месте регистрации рекомендуется наладить систему ее дистанционной передачи и консультирования.

Для ОКСбпST характерно наличие признаков ишемии миокарда, о которой свидетельствуют преходящие (продолжительностью < 20 мин) подъемы сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, а также преходящие или стойкие депрессии сегмента ST (особенно горизонтальные или косонисходящие) как минимум на $0,05$ мВ. Выраженные ($\geq 0,2$ мВ) симметричные отрицательные зубцы T в прекардиальных отведениях также предполагают наличие острой ишемии миокарда. К неспецифическим признакам относят смещение сегмента ST $< 0,05$ мВ и инверсию зубца T $< 0,1$ мВ. Если изменения на ЭКГ в 12 стандартных отведениях неинформативны, а по клиническим данным предполагается наличие ишемии миокарда, рекомендуется использовать дополнительные отведения, такие как V_7-V_9 , $V_{3R}-V_{4R}$ [59, 60]. При неинформативной ЭКГ у пациентов с сохраняющимся подозрением на ОКС, продолжающимися или возобновляющимися симптомами, для своевременного выявления ишемических изме-

ний на ЭКГ рекомендуется регистрировать повторно (например, с интервалами в 15–30 мин в течение первого часа) или начать дистанционное наблюдение за ЭКГ-данными (мониторирование ЭКГ) с оценкой смещений сегмента ST в 12 отведениях ЭКГ [61].

Отсутствие ишемических изменений на ЭКГ не должно исключать диагноз ОКСбпST. Важный диагностический прием — сравнение с ЭКГ, зарегистрированной до наступления настоящего приступа.

Рекомендуется обращать внимание на другие изменения ЭКГ, способные повлиять на подходы к лечению пациента (Приложение Г6).

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется дистанционное наблюдение за ЭКГ-данными (мониторирование ЭКГ) для своевременного выявления опасных нарушений сердечного ритма [18, 62].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У пациентов с продолжающимися или возобновляющимися симптомами рекомендуется дистанционное наблюдение за ЭКГ-данными (мониторирование ЭКГ) с оценкой смещений сегмента ST в 12 отведениях, если это технически возможно [61].

- У всех пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется выполнить эхокардиографию (ЭхоКГ) с обязательной оценкой фракции выброса (ФВ) ЛЖ для уточнения диагноза, подходов к лечению, проведения дифференциальной диагностики и выявления осложнений [63–67].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ЭхоКГ желательно выполнить до инвазивного обследования, однако при наличии показаний для экстренного вмешательства ее выполнение не должно задерживать транспортировку пациента на КАГ. Неотложное выполнение ЭхоКГ рекомендуется пациентам с острой СН при подозрении на механические осложнения ИМ (острая митральная регургитация на фоне дисфункции папиллярных мышц, отрыва папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана, разрыв МЖП, разрыв свободной стенки ЛЖ), расслоение восходящего отдела аорты, тампонаду сердца, дисфункцию клапанов сердца (аортальный стеноз, митральная недостаточность), а также при неинформативной ЭКГ (БЛНПГ, ритм электрокардиостимулятора (ЭКС)*** и др.). У пациентов в критическом состоянии целесообразно использовать формализованный краткий протокол ЭхоКГ для скрининга основных возможных причин нарушения гемодинамики. ЭхоКГ необходима для оценки функции и геометрии ЛЖ (с выявлением признаков, предполагающих наличие ишемии или некроза миокарда), а также для распознавания таких осложнений, как тромбоз в полостях сердца, разрывы сердца, нарушение функции клапанов сердца, ИМ ПЖ, перикардит. Существенна роль ЭхоКГ в диагностике синдрома такоубо. Оценка динамики локальной и глобальной функции ЛЖ помо-

гает уточнить эффективность лечения. Кроме того, ЭхоКГ необходима для определения прогноза заболевания и оценки необходимости использования лекарственных средств с положительным влиянием на прогноз [65–67]. В некоторых случаях проведение ЭхоКГ позволяет уточнить расположение связанного с данным обострением ИБС поражения коронарного русла.

- При необходимости проведения дифференциальной диагностики у пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется выполнить рентгенографию легких [68, 69].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

- При подозрении на ОКСбпST рекомендуется выполнение КАГ для уточнения диагноза, оценки прогноза, определения показаний для инвазивного лечения и выбора метода реваскуляризации миокарда [70, 71].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. Целесообразность КАГ и срочность ее выполнения при ОКСбпST определяется клинической картиной заболевания и результатом стратификации риска неблагоприятного исхода. Основная задача КАГ — определение показаний для инвазивного лечения и выбор метода реваскуляризации миокарда. КАГ может оказаться полезной для выявления артерии и/или ее участка, ответственных за развитие ОКС; для подтверждения диагноза ОКС (обнаружение окклюзирующего или пристеночного тромбоза КА) или его исключения (обнаружение интактных артерий становится поводом для поиска альтернативных причин боли в грудной клетке) с возможностью избежать ненужного в этом случае антитромботического лечения; для оценки ближайшего и отдаленного прогноза, особенно у пациентов, не подвергнутых реваскуляризации. Если данных КАГ недостаточно, для уточнения характера и локализации патологического изменения в КА могут быть использованы методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистое ультразвуковое исследование сосудистой стенки, оптическая когерентная томография КА) [9, 17]. Для уточнения функциональной значимости стенозов КА рекомендуется измерение фракционного резерва коронарного кровотока.

- Для выявления ишемии миокарда у пациентов с подозрением на ОКСбпST без возобновляющихся приступов боли в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ в динамике и диагностически значимого повышения уровня сТн в крови при повторных определениях (предпочтительно высокочувствительным методом) рекомендуется выполнение неинвазивного стресс-теста (см. Термины и определения) [72–78].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. Неинвазивные стресс-тесты с визуализацией сердца предпочтительнее нагрузочной пробы под контролем ЭКГ и не имеют альтернативы в случаях, когда исходные изменения на ЭКГ препятствуют

выявлению ишемии. Предпочтительно выполнение неинвазивных стресс-тестов в первые 72 ч после госпитализации, если нет противопоказаний.

- У пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием в качестве предпочтительного метода для уточнения локализации и объема поражения миокарда, а также метода дифференциальной диагностики поражений миокарда [9, 79, 80].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. Магнитно-резонансная томография с контрастированием не рекомендуется в качестве рутинного метода обследования пациентов с ОКСбпST. Она позволяет подтвердить наличие очага некроза в миокарде, дифференцировать ишемическую или воспалительную (миокардиты) природу поражения, подтвердить или отвергнуть наличие синдрома такоцубо, является эталонным методом трехмерной оценки морфологии и функции камер сердца, а также клапанного аппарата. Дополнительное преимущество метода — отсутствие лучевой нагрузки. Однако технические сложности выполнения ограничивают ее применение в ранние сроки госпитализации.

- У пациентов с подозрением на ОКСбпST рекомендуется сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом в покое в качестве дополнительного метода верификации некроза миокарда преимущественно в случаях, когда имеются существенные затруднения в интерпретации изменений ЭКГ в связи с наличием блокады ножек пучка Гиса, пароксизмальных нарушений сердечного ритма или признаков перенесенного в прошлом ИМ, а также у пациентов с клиническим подозрением на ОКС при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ или повышенного уровня сТн I или T в крови [81, 82].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

- Компьютерно-томографическая КАГ рекомендуется для исключения ОКС у пациентов с невысокой вероятностью наличия ИБС при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ и повышенного уровня сТн I или T в крови [83–90].

ЕОК IIaA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. Компьютерно-томографическая КАГ не рекомендуется в качестве рутинного метода обследования при ОКСбпST. Она не должна использоваться для исключения ОКС у пациентов с известным коронарным атеросклерозом и имеет ограничения при выраженной кальцификации КА, тахикардии, нерегулярной частоте сердечных сокращений (ЧСС). Значение этого метода у пациентов с имплантированным коронарным стентом*** или перенесших операцию КШ не определено; его целесообразность при использовании высокочувствительных методов определения концентрации сТн в крови неясна.

У пациентов с подозрением на ОКСбпST компьютерная томография органов грудной клетки реко-

мендуется для дифференциальной диагностики ОКС в случаях, когда другие методы обследования недостаточно информативны (расслоение аорты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс, плеврит и пр.).

2.5. Иные диагностические исследования

Стратификация риска неблагоприятного исхода

• Для стратификации риска неблагоприятного исхода и выбора стратегии ведения у пациентов с ОКСбпST рекомендуется осуществлять совокупную оценку анамнеза, клинических данных, ЭКГ, ЭхоКГ, результатов исследования уровня сТн I или Т в крови (предпочтительно методом с высокой чувствительностью), функции почек (рСКФ) и в некоторых случаях методик выявления ишемии миокарда с помощью визуализации сердца [20, 48, 57, 91–93].

ЕОК IА (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Группы риска неблагоприятного исхода при ОКСбпST и критерии отнесения пациентов к каждой из этих групп представлены в Приложении Г7.

Помимо оценки вероятности неблагоприятного исхода, стратификация риска необходима для выделения пациентов, которым показана экстренная КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в ближайшие 2 ч после госпитализации (или обращения пациента за помощью, если ОКСбпST развился в стационаре), тех, кому КАГ должна быть выполнена в первые 24 ч, у кого КАГ можно отложить до 72 ч, и тех, кому для определения целесообразности выполнения КАГ требуется проведение дополнительного обследования. Результаты КАГ также являются основанием для уточнения степени риска неблагоприятного исхода.

• У пациентов с ОКСбпST для стратификации риска неблагоприятного исхода рекомендуется использовать валидированные индексы и шкалы [48, 91, 92, 94–99].

ЕОК IВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Для оценки прогноза при ОКСбпST рекомендуется использовать шкалу GRACE (Приложение Г8) [91, 94–97]. Один из ее вариантов дает возможность осуществить стратификацию риска при госпитализации, другой — при выписке из стационара.

Для оценки риска кровотечений рекомендуются шкала CRUSADE (оценка риска крупных кровотечений в период госпитализации у пациентов, подвергнутых КАГ) [49] и шкала PRECISE-DAPT (оценка риска кровотечений у стентированных пациентов при использовании двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ)) [99] (Приложение Г9).

У пациентов с высоким риском кровотечений рекомендуются мероприятия по его снижению. Высокий риск кровотечений не должен автоматически приводить к отказу от наиболее эффективных способов ан-

титромботического и инвазивного лечения ОКСбпST. Выбор подходов к лечению пациента с высоким риском кровотечений должен быть персонифицирован с учетом опасности тромботических осложнений, наличия неустраняемого источника кровотечения, данных о соотношении пользы и риска у каждого из планируемых вмешательств, а также всех других обстоятельств ведения конкретного пациента.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Медикаментозное лечение

3.1.1. Обезболивание

• При ОКСбпST внутривенное (в/в) введение наркотического анальгетика (предпочтительно морфина**) рекомендуется для купирования болевого синдрома, связанного с ишемией миокарда, сохраняющегося на фоне применения короткодействующих органических нитратов и β-адреноблокаторов (β-АБ) [100–103].

ЕОК IIВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Помимо обезболивания морфин** способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, вызывает расширение периферических артерий и вен (последнее особенно важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. Первоначально следует ввести в/в медленно 2–4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5–15 мин по 2–4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.

Введение морфина** приводит к замедлению начала действия антиагрегантов (клопидогрел**, тикагрелор**, прасугрел).

При использовании морфина** возможны следующие осложнения:

— выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении в сочетании с поднятием ног (если нет отека легких). Если этого недостаточно, в/в вводится 0,9% раствор натрия хлорида**. В редких случаях — прессорные препараты;

— выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином** (в/в 0,5–1,0 мг);

— тошнота, рвота; устраняется фенотиазина производными, в частности, метоклопрамидом** (в/в 5–10 мг);

— выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном** (в/в 0,1–0,2 мг, при необходимости по-

вторно каждые 15 мин), однако при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата.

Опиоиды могут ослаблять перистальтику кишечника и приводить к запорам. Препараты этой группы снижают тонус мочевого пузыря и затрудняют мочеиспускание, особенно у мужчин с гипертрофией предстательной железы.

Для уменьшения страха обычно достаточно создать спокойную обстановку и ввести наркотический анальгетик. При выраженном возбуждении могут потребоваться психолептики (транквилизаторы) (например, диазепам** в/в 2,5–10 мг). Важное значение для эмоционального комфорта пациента имеет корректный стиль поведения персонала, разъяснение диагноза, прогноза и плана лечения. У пациентов с сохраняющимся беспокойством и нарушенным поведением, а также симптомами отмены при никотиновой зависимости также возможно применение психолептиков (транквилизаторов) (достаточно эффективно и безопасно в/в введение галоперидола**).

3.1.2. Коррекция гипоксемии

- У пациентов с ОКСбпСТ при наличии гипоксемии (степень насыщения крови кислородом <90% или парциальное давление кислорода в артериальной крови <60 мм рт.ст.) для ее устранения рекомендуется ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) [19].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. В большинстве случаев для контроля насыщения крови кислородом достаточно пульсовой оксиметрии. Если нет показаний к другим формам дыхательной поддержки, рекомендуется дыхание кислородом через носовые катетеры или маску со скоростью 2–8 л/мин.

- У пациентов с ОКСбпСТ со степенью насыщения крови кислородом ≥90% ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) не рекомендуется из-за отсутствия положительного влияния на течение болезни и прогноз [104–108].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

3.1.3. Органические нитраты

- У пациентов с ОКСбпСТ не рекомендуется рутинное применение органических нитратов из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз [109, 110].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

- Для уменьшения симптомов, связанных с ишемией миокарда, пациентам с ОКСбпСТ рекомендуется сублингвальный прием быстродействующих органических нитратов [111].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. Рекомендуется положить под язык таблетку нитроглицерина**, содержащую 0,3–0,5 мг действующего вещества, при необходимости повторить дважды с интервалом в 5 мин (возможно также

использование нитроглицерина** или изосорбида динитрата** в виде дозированного спрея в аналогичных дозах). После этого следует оценить целесообразность начала в/в инфузии органических нитратов.

Органические нитраты не рекомендуются при артериальной гипотонии, ИМ ПЖ, а также после недавнего приема силденафила или варденафила в предыдущие 24 ч, тадалафила — в предыдущие 48 ч из-за высокого риска осложнений.

- При сохранении или возобновлении ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, СН, для уменьшения их выраженности у пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется в/в инфузия органических нитратов, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [112–114].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. При в/в введении доза органических нитратов титруется под контролем АД до исчезновения или хотя бы существенного уменьшения симптомов (стенокардия, одышка) или снижения систолического АД (САД) на 10–15% при исходно нормальном АД и на 25–30% при АГ (но не ниже 100 мм рт.ст.). Обычная начальная скорость введения нитроглицерина** составляет 10 мкг/мин. При ее неэффективности скорость инфузии увеличивается на 10–15 мкг/мин каждые 5–10 мин, пока не будет достигнут желаемый эффект. Если достичь целевого уровня снижения АД не удастся, даже увеличив скорость инфузии нитроглицерина** до 200 мкг/мин, то дальнейшее увеличение дозы не имеет смысла. Оптимальная продолжительность инфузии органических нитратов составляет не более 24–48 ч, поскольку в дальнейшем часто развивается толерантность. При развитии артериальной гипотонии обычно достаточно прекратить инфузию, реже приходится проводить стандартные мероприятия по увеличению притока крови к сердцу.

Органические нитраты не рекомендуются при артериальной гипотонии, ИМ ПЖ, а также после недавнего приема силденафила или варденафила в предыдущие 24 ч, тадалафила — в предыдущие 48 ч из-за высокого риска осложнений.

- У пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся стенокардией рекомендуется длительный пероральный прием органических нитратов для устранения симптомов ишемии миокарда [115].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. У пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся стенокардией органические нитраты рекомендуется использовать при недостаточной эффективности или противопоказаниях к применению β-АБ или верапамила/дилтиазема. Для профилактики толерантности при пероральном приеме органические нитраты рекомендуется назначать прерывисто, когда промежуток времени между последним приемом препарата и первым приемом на следующий день составляет не менее 12 ч (оптимально 16 ч).

• У пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется применение органических нитратов при подозрении на вазоспастический механизм развития ОКС, а также при доказанной вазоспастической стенокардии, для купирования и профилактики приступов стенокардии [112-114].

ЕОК IIa B (УУР B, УДД 2)

3.1.4. β-АБ

• У пациентов с ОКСбпСТ при сохраняющейся ишемии миокарда рекомендуется скорейшее начало использования β-АБ для уменьшения выраженности ишемии миокарда и профилактики связанных с ней осложнений, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [116-122].

ЕОК IV (УУР B, УДД 1)

Комментарии. Дополнительные основания для раннего начала применения β-АБ — АГ, тахикардия, тахикардии.

За редким исключением начинать лечение β-АБ не рекомендуется при выраженной СН (включая свидетельства низкого сердечного выброса), признаках, указывающих на повышенную опасность развития кардиогенного шока (сочетание возраста >70 лет, ЧСС >110 мин⁻¹ и/или САД <120 мм рт.ст.), продолжительности интервала PQ >0,24 сек, атриовентрикулярных (АВ)-блокадах 2-й или 3-й степени без установленного ЭКС***, сохраняющемся бронхоспазме, подозрении на спазм КА, подозрении на предшествующее использование кокаина. Хроническая обструктивная болезнь легких без сохраняющегося бронхоспазма не является абсолютным противопоказанием к β-АБ (в этих случаях следует использовать кардиоселективные препараты, начиная лечение с низких доз).

Перед началом использования β-АБ рекомендуется оценить сократительную функцию ЛЖ, особенно в случаях, когда тахикардия сохраняется после купирования болевого синдрома. Если нет данных о сократимости миокарда, раннего назначения β-АБ следует избегать.

У пациентов, ранее получавших β-АБ, их использование следует продолжить, если нет тяжелой СН (III или IV классы по Killip) и других противопоказаний.

При необходимости быстрого эффекта первая доза β-АБ может быть введена в/в. Рекомендуется использовать β-АБ без внутренней симпатомиметической активности.

• При ОКСбпСТ длительный пероральный прием β-АБ рекомендуется у пациентов с ФВ ЛЖ ≤40% для снижения риска смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [66, 116, 118, 123-126].

ЕОК Ia (УУР A, УДД 1)

Комментарии. У данной категории пациентов рекомендуется продолжить или начать применение одного из трех β-АБ с доказанным положительным влиянием на смертность при хронической СН со сниженной ФВ

ЛЖ (метопролол** с замедленным высвобождением действующего вещества**, карведилол** или бисопролол**) или ИМ с СН со сниженной ФВ ЛЖ (карведилол**) и при хорошей переносимости стремиться достичь целевых доз, обеспечивающих благоприятное влияние на прогноз (Приложение Г10).

Данные о целесообразности применения β-АБ для улучшения прогноза после ОКСбпСТ с ФВ ЛЖ >40% неоднозначны. Не исключена польза у пациентов, перенесших ИМбпСТ, по крайней мере в течение ближайшего 1 года.

3.1.5. Блокаторы кальциевых каналов

• У пациентов с ОКСбпСТ не рекомендуется рутинное применение блокаторов кальциевых каналов из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз [127-139].

ЕОК Ia (УУР A, УДД 1)

Комментарии. При ОКСбпСТ не рекомендуются препараты нифедипина** короткого действия.

• У пациентов с ОКСбпСТ, возобновляющейся ишемией миокарда и противопоказаниями к β-АБ для устранения симптомов рекомендуются верапамил** или дилтиазем, если нет клинически значимой сократительной дисфункции ЛЖ, повышенного риска кардиогенного шока, продолжительности интервала PQ >0,24 сек, АВ-блокад 2-й или 3-й степени без установленного ЭКС*** [127-139].

ЕОК IV (УУР B, УДД 2)

Комментарии. Дилтиазем, верапамил** или длительно действующие дигидропиридиновые производные (в частности, амлодипин**) могут применяться при невозможности контролировать АГ другими средствами. Дилтиазем или верапамил** могут быть рассмотрены для контроля сердечного ритма при фибрилляции предсердий (ФП)/трепетании предсердий при невозможности использовать β-АБ, а также для купирования суправентрикулярных тахикардий.

У пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда при недостаточной эффективности β-АБ можно рассмотреть добавление длительно действующих дигидропиридиновых производных; совместный прием верапамила** и дилтиазема с β-АБ в целом нежелателен из-за суммирования рисков побочных эффектов.

Применение длительно действующих дигидропиридиновых производных можно рассматривать у пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда, когда β-АБ противопоказаны, оказались неэффективными или дают неприемлемые осложнения.

• У пациентов с ОКСбпСТ при подозрении на вазоспастический генез ОКС или доказанной вазоспастической стенокардии рекомендуются верапамил**, дилтиазем или длительно действующие дигидропиридиновые производные для устранения симптомов и профилактики возникновения ишемии миокарда [140].

ЕОК IIa B (УУР C, УДД 4)

3.1.6. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов

• У пациентов с ОКСбпСТ при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, АГ, СД, хронической болезни почек (ХБП) рекомендуются иАПФ для предотвращения дисфункции ЛЖ, СН и смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [65, 109, 141–149].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с ОИМ титрование дозы иАПФ следует начать в первые 24 ч от начала лечения после стабилизации гемодинамики. У больных с ИМ и/или ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ рекомендуется использовать целевые дозы иАПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз, дозу которых следует постепенно увеличивать до рекомендуемой (целевой), а если это невозможно, до максимально переносимой (Приложение Г10). Противопоказания для начала использования иАПФ: САД < 100 мм рт.ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, индивидуальная непереносимость.

Длительное применение иАПФ можно также рассматривать у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

• У пациентов с ОКСбпСТ при непереносимости иАПФ рекомендуется использовать антагонисты ангиотензина II для предотвращения дисфункции ЛЖ, СН и смерти, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [143, 150, 151].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с ОИМ в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ и/или признаками СН изучено применение валсартана, который не уступал по эффективности иАПФ.

• У пациентов с ИМбпСТ при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в сочетании с СН или СД, а также у пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся СН II–IV ФК по NYHA при ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови > 221 мкмоль/л у мужчин или > 177 мкмоль/л у женщин) и гиперкалиемии (если уровень калия в крови $> 5,0$ ммоль/л), к терапевтическим дозам иАПФ и β -АБ рекомендуется добавить антагонист минералокортикоидных рецепторов (предпочтительно эплеренон) для предотвращения СН и смерти [67, 152, 153].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

3.1.7. Липидснижающая терапия

• У всех пациентов с ОКСбпСТ в период госпитализации рекомендуется начать или продолжить лечение высокими дозами ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) вне зависимости от исходного уровня холестерина в крови, если к ним нет

противопоказаний, и высокая доза ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы хорошо переносится, с целью снижения риска повторных ишемических событий [154–158].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Рекомендуется применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, в частности аторвастатина** в суточной дозе 40–80 мг или розувастатина в суточной дозе 20–40 мг.

• После ОКСбпСТ рекомендуется поддерживать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) $< 1,4$ ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений ХС ЛНП с помощью ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или его сочетания с эзетимибом/алирокумаб** или эволокумаб** для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий [159–163].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Необходимо определить уровень ХС ЛНП в крови через 4–6 нед. после начала лечения для оценки эффективности терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, определения необходимости увеличения его дозы и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия (эзетимиб и/или алирокумаб** или эволокумаб**).

• Если у пациента после ОКСбпСТ при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы концентрация ХС ЛПН в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы эзетимиб для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [159].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• Если у пациента после ОКСбпСТ при использовании максимально переносимой дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛПН в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить алирокумаб** или эволокумаб** для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий [160–163].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛНП остаётся значительно повышенным ($> 2,5$ ммоль/л), можно рассмотреть добавление алирокумаба** или эволокумаба** без предварительного применения эзетимиба.

• У пациентов после ОКСбпСТ с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для достижения целевых значений ХС ЛНП в крови рекомендуется использовать эзетимиб и/или алирокумаб** или эволокумаб** [54].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

3.1.8. Антитромботическая терапия

• У пациентов с ОКСбпСТ в начале лечения рекомендуется тройная антитромботическая терапия (сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК**), ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (анатомио-терапевтическая-химическая (АТХ)-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) или на сочетание апиксабана**, дабигатрана этексилата**, ривароксабана** или непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К (АВК)) с одним или двумя антиагрегантами [164-199].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Особенности антитромботической терапии при ОКСбпСТ у различных категорий пациентов при разных стратегиях лечения в стационаре изложены ниже и схематично представлены в Приложении Б2.

Показания к длительному применению антикоагулянтов — ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; механические протезы клапанов сердца***; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 у мужчин или ≥3 у женщин; тромбоз глубоких вен (ТГВ)/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ.

Антиагреганты (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) у пациентов, не имеющих показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов

• Длительный (неопределенно долгий) прием АСК** рекомендуется всем пациентам с ОКСбпСТ, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от стратегии лечения, для снижения риска суммы случаев смерти и ИМ [164-169].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. У пациентов, в последнюю неделю регулярно не принимавших АСК**, рекомендуется начальная (нагрузочная) доза 150-325 мг (таблетку разжевать и проглотить); постоянная поддерживающая доза АСК** 75-100 мг внутрь 1 раз/сут. При непереносимости АСК** вместо монотерапии АСК** рекомендуется клопидогрел** в дозе 75 мг 1 раз/сут. [170].

• Всем пациентам с ОКСбпСТ, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК** рекомендуются ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) для снижения риска неблагоприятных исходов [171-173].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

• Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, ежедневная поддерживающая доза 10 мг внутрь) в добавление к АСК** рекомендуется при коронарном стентировании у пациентов с ОКСбпСТ, не получавших других ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), если к нему нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, ишемический инсульт/

транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, продолжающееся кровотечение, тяжелая печеночная недостаточность), с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стента для КА***) [172].

ЕОК IВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. При ОКСбпСТ прасугрел не рекомендуется использовать до получения результатов КАГ и принятия решения о стентировании КА. У пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела <60 кг прасугрел в целом не рекомендуется; если решено назначить прасугрел такому пациенту, после приема нагрузочной дозы необходимо снизить суточную дозу до 5 мг.

• Тикагрелор** (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг 2 раза/сут. внутрь) в добавление к АСК** рекомендуется пациентам с ОКСбпСТ со средним и высоким риском неблагоприятных исходов вне зависимости от начальной стратегии лечения и предшествующего использования клопидогрела**, если к нему нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, продолжающееся кровотечение), с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта; тромбоз стента для КА***) [173].

ЕОК IВ (УУР А, УДД 2)

• Пациентам с ОКСбпСТ, которые не могут получать прасугрел или тикагрелор**, или нуждаются в пероральном приеме антикоагулянтов, в добавление к АСК** рекомендуется клопидогрел** (нагрузочная доза 300 или #600 мг, поддерживающая 75 мг 1 раз/сут. внутрь) с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [171, 174, 175].

ЕОК IВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Если выполняется ЧКВ, рекомендуется нагрузочная доза клопидогрела** #600 мг; в остальных случаях рекомендуется нагрузочная доза 300 мг.

Для прогнозирования пониженной лабораторной чувствительности к клопидогрелу** возможно проведение фармакогенетического тестирования по CYP2C19.

• У пациентов с ОКСбпСТ, высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА, после прекращения парентерального введения антикоагулянтов к сочетанию АСК** и клопидогрела** рекомендуется рассмотреть возможность добавления ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. сроком на 12 мес. (в отдельных случаях — вплоть до 24 мес.) с целью снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, тромбоз стентов для КА***) [176].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Прием ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в добавление к сочетанию АСК** и клопи-

догрела** рекомендуется начинать в первую неделю после начала лечения ОКСбпСТ, после выполнения процедур реваскуляризации миокарда (если к ним были показания) и прекращения парентерального введения антикоагулянтов. Добавление ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. не изучено в комбинации с ДАТТ, в состав которой входят прасугрел или тикагрелор**. Данный подход не может использоваться у пациентов, нуждающихся в использовании более высоких доз антикоагулянтов (в частности, при наличии ФП).

- Начинать использование ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) рекомендуется после подтверждения диагноза ОКСбпСТ, чтобы уменьшить риск геморрагических осложнений в случаях, когда подозрение на ОКС не подтвердится [18].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Единой точки зрения о целесообразности применения ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) клопидогрела** или тикагрелора** до диагностической КГ в случаях, когда планируется раннее инвазивное лечение ОКСбпСТ, нет.

- При ОКСбпСТ прасугрел не рекомендуется использовать до диагностической КАГ и принятия решения о ЧКВ, поскольку такой подход не способствует приросту клинической эффективности и сопряжен с увеличением риска кровотечений [200].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется продолжать ДАТТ (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) на протяжении 12 мес. вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента для КА***, если нет высокого риска кровотечений, с целью уменьшить риск ишемических осложнений [171–174].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

- При высоком риске кровотечений у пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется рассмотреть целесообразность уменьшения длительности ДАТТ (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) до 6 мес. с целью обеспечить наилучший баланс эффективности и безопасности антитромботического лечения [99, 201–212].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Преждевременное прекращение ДАТТ после ОКС способствует увеличению частоты коронарных осложнений.

Если прерывание ДАТТ является абсолютно необходимым, следует иметь в виду, что альтернативного более безопасного варианта профилактики тромбоза стента для КА*** нет. Рекомендуемая минимальная длительность ДАТТ после установки МС*** составляет 1 мес., после установки современных типов СЛП*** — 3 мес. [18, 211, 212]. При отсутствии возможности выдержать даже эти сроки решение об

оперативном лечении следует принимать консилиумом врачей разных специальностей, который должен оценить риски кровотечения и отмены ДАТТ, а также учесть тип хирургического вмешательства, риск рецидива ишемии миокарда, степень поражения КА, время, прошедшее от начала ОКС и ЧКВ, а также тип установленных стентов для КА***. Тикагрелор** следует отменить как минимум за 3 дня, клопидогрел** — как минимум за 5 дней, прасугрел — как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства [211, 212]. По мере возможности АСК** следует продолжить, т.к. отмена обоих препаратов еще больше повышает риск тромбоза стента для КА***. При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения не следует досрочно прерывать ДАТТ.

При необходимости экстренной хирургической операции или серьезном кровотечении лечение ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов следует прекратить и возобновить при первой возможности после устранения причин кровотечения. В подобных ситуациях оперативное лечение следует проводить в многопрофильных стационарах с возможностью проведения ЧКВ в случаях возникновения периоперационного ИМ.

- У пациентов с ОКСбпСТ, высоким риском коронарных осложнений и низким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность продления ДАТТ (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) на более длительный срок для дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов. При этом соотношение пользы и риска продления ДАТТ должно регулярно пересматриваться [99, 213–217].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. О высоком риске кровотечений свидетельствуют внутричерепное кровотечение, ишемический инсульт или другая внутричерепная патология в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за потери крови через желудочно-кишечный тракт, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечений, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, старческий возраст или старческая хрупкость, ХБП, требующая диализа или при рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

- У пациентов, перенесших ИМбпСТ, с высоким риском коронарных осложнений, не имевших кровотечений в первый год ДАТТ (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов — тикагрелор** в дозе 90 мг 2 раза/сут., прасугрелом или клопидогрелом**), рекомендуется рассмотреть возможность ее продления в виде сочетания АСК** с уменьшенной дозой тикагрелора** (60 мг 2 раза/сут. внутрь) на дополнительные 36 мес. с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [218].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. К пациентам, перенесшим ИМбпST, имеющим высокий риск коронарных осложнений, относят лиц ≥ 50 лет в сочетании как минимум с одним из следующих ФР: возраст ≥ 65 лет, наличие требующего медикаментозного лечения СД, двух и более перенесенных ИМ, многососудистого коронарного атеросклероза, ХБП с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

• Через 12 мес. после ОКСбпST у пациентов с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза и невысоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность перехода на длительное использование сочетания АСК** с ривароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. внутрь с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта) [219].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. К пациентам с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза рекомендуется относить лиц, перенесших ИМбпST или имеющих многососудистый коронарный атеросклероз с гемодинамически значимыми стенозами в случаях, когда возраст составляет ≥ 65 лет или имеется атеросклеротическое поражение других сосудистых бассейнов, или имеются как минимум два из следующих ФР: курение, СД, нетяжелая хроническая СН (ФВ ЛЖ $> 30\%$ и класс по NYHA I-II), нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе (более месяца до назначения ривароксабана**), ХБП с рСКФ 15–60 мл/мин/1,73 м². Не подходят для длительного совместного использования АСК** и низкой дозы ривароксабана** пациенты с высоким риском кровотечения, инсультом в ближайший 1 мес., геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе, с тяжелой СН (ФВ ЛЖ $< 30\%$ или класс по NYHA III-IV), с рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², нуждающиеся в ДАТТ, лечении антиагрегантом, отличным от АСК**, или в использовании лечебных доз антикоагулянтов по другим показаниям.

• У пациентов с ОКСбпST во время ДАТТ рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [220–224].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Применение ингибиторов протонного насоса возможно как у всех пациентов, получающих ДАТТ, так и более избирательно, у пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, как минимум 2 из следующих признаков — возраст ≥ 65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter Pylori*, хроническое употребление алкоголя).

Возможность ослабления антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** продемонстрирована при его со-

четании с омепразолом** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом. Нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.

• В некоторых случаях в первые 12 мес. после ОКСбпST у пациентов, получающих ДАТТ с использованием сочетания АСК** с прасугрелом или тикагрелором**, рекомендуется рассмотреть возможность перехода на сочетание АСК** с клопидогрелом** с целью уменьшения риска кровотечений, сохранения приверженности к ДАТТ или изменения состава антитромботической терапии из-за возникновения показаний к длительному применению антикоагулянтов [225–227].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Возможные основания для перехода с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** в первые 12 мес. после ОКСбпST: появление или повторение клинически значимых кровотечений, причину которых невозможно выявить или устранить; небольшие повторяющиеся (“надоедливые”) кровотечения, источник которых устранить не удастся, сказывающиеся на приверженности к лечению; побочные эффекты тикагрелора** (одышка, клинические проявления гиперурикемии); возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (ФП, ТГВ/ТЭЛА, тромб в полости ЛЖ, имплантация искусственного клапана сердца); возникновение ишемического инсульта или ТИА у получающих прасугрел; желание пациента уменьшить кратность приема препарата (перехода с тикагрелора** на клопидогрел**) и число принимаемых таблеток (переход с тикагрелора** или прасугрела на фиксированную комбинацию АСК** с клопидогрелом**) с целью улучшения приверженности к лечению; ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора**, не позволяющая обеспечить их регулярный прием.

С учетом риска возникновения тромботических осложнений при ОКС и/или ЧКВ при изменении интенсивности ДАТТ выделяют “острый” период (первые 24 ч), ранний период (со 2-х по 30-е сут.), поздний (от 31-х сут. до 12 мес.) и очень поздний период (> 1 года). Переход с прасугрела или тикагрелора** на клопидогрел** в острый и ранний периоды нежелателен.

Предлагаемые способы перехода с тикагрелора** или прасугрела на клопидогрел**:

1) В первые 30 дней от начала лечения ОКС и/или ЧКВ: прием внутрь #600 мг клопидогрела** через 24 ч от последнего приема тикагрелора** или прасугрела. При переходе на клопидогрел** из-за кровотечения или его опасения следует рассмотреть начало приема клопидогрела** с поддерживающей дозы (75 мг). В последующем доза клопидогрела** — 75 мг 1 раз/сут.

2) Спустя 30 дней от начала лечения ОКС и/или ЧКВ: прием внутрь 75 мг клопидогрела** через 24 ч от последнего приема прасугрела; прием внутрь #600 мг

клопидогрела** через 24 ч от последнего приема тикагрелора**. При переходе на клопидогрел** из-за кровотечения или его опасения следует рассмотреть начало приема клопидогрела** с поддерживающей дозы (75 мг). В последующем доза клопидогрела** — 75 мг 1 раз/сут.

Парентеральное введение антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)

- У пациентов с ОКСбпСТ в условиях широкого применения ДАТТ парентеральное введение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (ГПР) тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) рекомендуется только как спасительное средство при возникновении тромботических осложнений или феномена slow/no-reflow во время ЧКВ с целью уменьшить последствия осложнений ЧКВ [18, 212].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Ингибиторы ГПР IIb/IIIa (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) были изучены преимущественно до начала широкого применения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС). Помимо осложнений во время КАГ введение ингибитора ГПР IIb/IIIa может рассматриваться при ЧКВ высокого риска у пациентов, не получавших P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Основным осложнением, ограничивающим применение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, являются кровотечения. Кроме того, препараты этой группы могут вызывать выраженную тромбоцитопению.

Ингибиторы ГПР IIb/IIIa должны использоваться вместе с парентеральным введением антикоагулянтов.

- При ОКСбпСТ применение ингибиторов ГПР IIb/IIIa (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) у пациентов с неизвестной коронарной анатомией не рекомендуется из-за отсутствия доказательств преимущества такого подхода и увеличения риска кровотечений [228, 229].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 2)

Парентеральное введение антикоагулянтов

- У пациентов с подтвержденным диагнозом ОКСбпСТ рекомендуется парентеральное введение антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний, с целью снижения риска неблагоприятного исхода (сумма случаев смерти и ИМ) [177, 178, 190, 230-235].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

Комментарии. При выборе антикоагулянта у пациентов с ОКСбпСТ следует учитывать риск ишемических осложнений и кровотечений, а также профиль эффективности и безопасности конкретного антикоагулянта. Антикоагулянты должны использоваться в сочетании с антиагрегантами.

Парентеральное введение антикоагулянтов при ОКСбпСТ рекомендуется вплоть до 8-х сут. с более ранней отменой после успешного ЧКВ или при быстрой выписке, если нет иных показаний к продленной анти-

коагулянтной терапии. У пациентов, получающих не-прямые антикоагулянты (АВК), рекомендуется не использовать парентеральное введение антикоагулянтов (в т.ч. во время ЧКВ) при условии, что поддерживаются значения международного нормализованного отношения (МНО) $\geq 2,0$ (при ЧКВ $\geq 2,5$). У пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты, рекомендуется переход на парентеральное введение антикоагулянтов в дозах, рекомендуемых для лечения ОКС (в срок перорального приема очередной дозы антикоагулянта или безотносительно ко времени последнего перорального приема антикоагулянта при срочном ЧКВ).

- При ОКСбпСТ вне зависимости от стратегии лечения рекомендуется фондапаринукс натрия (2,5 мг подкожно (п/к) ежедневно) как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний [178, 179].

ЕОК Ib (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Пациенту, получающему фондапаринукс натрия, во время ЧКВ следует в/в вводить нефракционированный гепарин (НФГ**) (гепарин натрия**) — первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови (АВС). Фондапаринукс натрия противопоказан при выраженной почечной недостаточности (рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м²).

- У пациентов с ОКСбпСТ эноксапарин натрия** (п/к 1 мг/кг каждые 12 ч) вызывает больше кровотечений, чем фондапаринукс натрия, поэтому его рекомендуется использовать, когда фондапаринукс натрия недоступен [177, 178].

ЕОК Ib (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза эноксапарина натрия** составляет 1 мг/кг каждые 24 ч, при рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² использовать эноксапарин натрия** не рекомендуется.

- Если пациент с ОКСбпСТ получал эноксапарин натрия** до ЧКВ, его следует продолжить и во время процедуры, чтобы исключить смену антикоагулянта во время вмешательства [180, 181].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

- При ОКСбпСТ переход с в/в введения НФГ** на эноксапарин натрия** и с эноксапарина натрия** на в/в введение НФГ** не рекомендуется, поскольку это повышает риск кровотечений [180, 181].

ЕОК Ib (УУР В, УДД 2)

- При ОКСбпСТ в/в введение НФГ** рекомендуется в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин натрия** противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности), или во время ЧКВ у пациентов, которым до этого не вводились лечебные дозы антикоагулянтов, или при ЧКВ на фоне начатого лечения фондапаринуксом натрия [179-182, 231].

ЕОК Ib (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В/в инфузия НФГ** должна осуществляться в дозе, обеспечивающей удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5-2,5 раза выше контрольного для данной лаборатории. При использовании НФГ** во время ЧКВ рекомендуется ввести в/в болюсом 70-100 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной АВС. Аналогичные подходы рекомендуется использовать при срочном ЧКВ у пациентов, получающих апиксабан**, дабигатрана этексилат** или ривароксабан**. Если ЧКВ выполняется на фоне начатой в/в инфузии НФГ**, во время процедуры рекомендуется рассмотреть дополнительное в/в введение болюсов НФГ** под контролем АВС.

• При ОКСбпST бивалирудин (в/в болюс 0,75 мг/кг и инфузия 1,75 мг/кг/ч) рекомендуется использовать в качестве альтернативы НФГ** для антитромботической поддержки ЧКВ. Инфузию рекомендуется начать одновременно с ЧКВ и продолжать до 4 ч после его завершения [183-186, 232-235].

ЕОК ПЬА (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Рекомендация использовать бивалирудин как альтернативу сочетанию НФГ** с ингибиторами ГПР IIb/IIIa (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) во время ЧКВ у пациентов с ОКСбпST утратила актуальность, поскольку в условиях широкого распространения ДАТТ применение ингибиторов ГПР IIb/IIIa (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) в основном ограничивается случаями возникновения тромботических осложнений во время ЧКВ. Бивалирудин в той же дозе может использоваться при срочном ЧКВ у пациентов, получавших апиксабан**, дабигатрана этексилат** или ривароксабан**.

Антитромботическая терапия у пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном пероральном приеме антикоагулянтов

• При необходимости в длительном использовании антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых стентированию КА, рекомендуется сочетание перорального приема антикоагулянта с АСК** и клопидогрелом** (тройная антитромботическая терапия) длительностью от 1 до 3 мес. с переходом на сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом** или АСК** (ДАТТ) вплоть до 12-го мес. и последующей отменой антитромботических препаратов для снижения риска коронарных и тромбоэмболических осложнений [187-199].

ЕОК ПЬВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Показания к длительному применению антикоагулянтов — ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; механические протезы клапанов сердца***; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 у мужчин или ≥3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ.

Продление тройной антитромботической терапии вплоть до 3 (реже до 6) мес. можно рассматривать у пациентов с низким риском кровотечений и высоким риском коронарных осложнений, связанным с наличием ОКС, а также анатомических особенностей и возможных осложнений процедуры ЧКВ (тромбоз стента для КА*** в анамнезе, возникший на адекватной антитромбоцитарной терапии; имплантация СЛП*** первого поколения; стентирование единственной оставшейся КА; диффузное многососудистое поражение у пациентов с СД; рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²; одновременная имплантация ≥3 стентов для КА***; одновременное вмешательство на 3-х и более стенозах; бифуркационное стентирование и с установкой двух стентов для КА***; длина стентированных сегментов >60 мм; вмешательство на хронических окклюзиях; ИМnST в анамнезе).

У пациентов с низким риском кровотечений и сохраняющимся высоким риском коронарных осложнений может быть рассмотрено продление ДАТТ (сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом** или АСК**) более, чем на 12 мес.

В составе ДАТТ больше оснований предпочесть клопидогрел**, а не АСК**. Данные о применении тикагрегора** ограничены. Его использование в целом не рекомендуется, но может быть рассмотрено у отдельных пациентов с ФП, подвергнутых ЧКВ, имеющих очень высокий риск коронарных осложнений и низкий риск кровотечений.

• При необходимости в длительном использовании антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых стентированию КА, в случаях, когда опасность кровотечений превосходит риск коронарных осложнений, рекомендуется ранний переход на ДАТТ, состоящую из сочетания перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом**, для снижения риска кровотечений [189-196].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Показания к длительному применению антикоагулянтов — ФП в сочетании с умеренным/тяжелым митральным стенозом; механические протезы клапанов сердца***; неклапанная ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 у мужчин или ≥3 у женщин; ТГВ/ТЭЛА, требующие лечения антикоагулянтами; тромб в ЛЖ.

Переход на ДАТТ (отмена АСК**, продолжение перорального приема антикоагулянта в сочетании с клопидогрелом**) рекомендуется в первую неделю после стентирования КА, обычно при выписке из стационара. Данные о безопасности раннего перехода на ДАТТ у всех пациентов с ОКСбпST, постоянно принимающих антикоагулянты, особенно у пациентов с наиболее высоким риском коронарных осложнений, ограничены.

• У пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов, которым не выполнялось стентирование КА, рекомендует-

ся пероральный прием антикоагулянта в сочетании с одним антиагрегантом (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) для снижения риска кровотечений [193].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В качестве антиагреганта в составе ДАТТ рекомендуется использовать АСК** или клопидогрел**. У пациентов с ОКСбпСТ, которым не выполнялось стентирование КА, тройная антитромботическая терапия дольше первой недели от начала лечения в целом не рекомендуется из-за высокой частоты кровотечений, но может быть рассмотрена в индивидуальном порядке у пациентов с низким риском кровотечений и высоким риском коронарных осложнений.

- У пациентов с ОКСбпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), апиксабан**, дабигатрана этексилат** или ривароксабан** рекомендуется предпочесть непрямым антикоагулянтам (АВК), если к этим лекарственным средствам нет противопоказаний, с целью снижения риска кровотечений [191–199].

ЕОК ІВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Данные о сравнительной эффективности апиксабана**, дабигатрана этексилата**, ривароксабана** и непрямым антикоагулянтам (АВК) при ОКС ограничены анализом подгрупп в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов с неклапанной ФП.

Целевые значения МНО при использовании непрямым антикоагулянтов (АВК) в сочетании с антитромбоцитарными препаратами составляют 2,0–2,5 и могут быть выше в некоторых клинических ситуациях (у пациентов с механическими протезами клапанов сердца***, при тромбоэмболических осложнениях на фоне указанных значений МНО). При применении непрямым антикоагулянтов (АВК) рекомендуется поддерживать время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне не менее 70% для сохранения надлежащей эффективности и снижения риска кровотечений.

- У пациентов с ОКСбпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), рекомендуется апиксабан** в дозах, предназначенных для пациентов с неклапанной ФП (5 мг 2 раза/сут.; при наличии как минимум двух из указанных факторов — возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в крови ≥ 133 мкмоль/л — 2,5 мг 2 раза/сут.), если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска кардиоэмболических и коронарных осложнений [193].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. По имеющимся данным апиксабан** безопаснее непрямым антикоагулянтам (АВК) в составе ДАТТ и тройной антитромботической терапии при сходной с непрямыми антикоагулянтами (АВК) частотой

те коронарных осложнений. Апиксабан** изучен как на пациентах с ОКС, подвергнутых стентированию КА, так и при неинвазивном лечении ОКС.

- У пациентов с ОКСбпСТ и неклапанной ФП, подвергнутых стентированию КА, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), рекомендуется дабигатрана этексилат** в дозах 150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут., если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска кардиоэмболических и коронарных осложнений [192].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Дабигатрана этексилат** в дозах 110 или 150 мг 2 раза/сут. в составе ДАТТ (в сочетании преимущественно с клопидогрелом**) у пациентов, подвергнутых стентированию КА, безопаснее тройной антитромботической терапии (сочетание варфарина**, преимущественно клопидогрела** и АСК**). При этом отмечена тенденция к большей частоте коронарных осложнений на дозе дабигатрана этексилата** 110 мг 2 раза/сут. Поэтому в составе ДАТТ (в комбинации с клопидогрелом**) после стентирования КА рекомендуется использовать дабигатрана этексилат** в дозе 150 мг 2 раза/сут.; дозу 110 мг 2 раза/сут. в составе ДАТТ можно предпочесть у пациентов с преобладающим риском кровотечений. В составе тройной антитромботической терапии при неклапанной ФП предпочтительнее доза 110 мг 2 раза/сут.

- У пациентов с ОКСбпСТ и неклапанной ФП, подвергнутых коронарному стентированию, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), рекомендуется ривароксабан** в дозах 20 мг 1 раз/сут. (при КлКр 30–50 мл/мин — 15 мг 1 раз/сут.) или 15 мг 1 раз/сут. (у пациентов с КлКр 30–50 мл/мин — 10 мг 1 раз/сут.), если к нему нет противопоказаний, с целью снижения риска кардиоэмболических и коронарных осложнений [191].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Ривароксабан** в дозе 15 мг 1 раз/сут. (при КлКр 30–50 мл/мин — 10 мг 1 раз/сут.) в сочетании с преимущественно клопидогрелом** у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию, безопаснее тройной антитромботической терапии (сочетание препарата из группы непрямым антикоагулянтов (АВК), преимущественно клопидогрела** и АСК**). Если риск коронарных и кардиоэмболических осложнений превышает опасность кровотечений, может быть рассмотрено применение стандартных доз ривароксабана**, рекомендованных для пациентов с неклапанной ФП (20 мг 1 раз/сут., при КлКр 30–50 мл/мин — 15 мг 1 раз/сут.).

- При планируемом раннем инвазивном лечении ОКСбпСТ у пациентов, продолжающих пероральный прием антикоагулянтов, не рекомендуется применять ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

(АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) до получения результатов КАГ из-за высокого риска кровотечений [18].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ, получающих апиксабан**, дабигатрана этексилат**, ривароксабан** или непрямой антикоагулянт (АВК), рекомендуется использовать сочетание АСК** и клопидогрела**. Данные о применении тикагрелора** ограничены. Его использование в целом не рекомендуется, но может быть рассмотрено у отдельных пациентов с ФП, подвергнутых ЧКВ, имеющих очень высокий риск коронарных осложнений и низкий риск кровотечений.

- У пациентов с ОКСбпСТ на период тройной антитромботической терапии (сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом** и АСК**) рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [220, 236–238].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Возможность ослабления антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** продемонстрирована при его сочетании с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом. Вместе с тем нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.

3.1.9. Иное медикаментозное лечение

- У пациентов с ОКСбпСТ при концентрации глюкозы в крови выше 10 ммоль/л рекомендуется использование сахароснижающих лекарственных средств для контроля уровня гликемии [239–242].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Целевой уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина при лечении ОКСбпСТ не определен и должен выбираться с учетом сопутствующих заболеваний. Следует избегать гипогликемии.

Для достижения целевого уровня гликемии у пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется индивидуализированный подход к выбору сахароснижающих лекарственных средств. Наличие у пациента с ОКСбпСТ СД 2 типа не является обязательным показанием к переводу на инсулинотерапию; многие могут продолжать прием пероральных сахароснижающих препаратов. Если у пациента с СД 2 типа возникла необходимость в использовании инсулинов, после стабилизации состояния рекомендуется переход на пероральные сахароснижающие средства.

Пациенты с ОКСбпСТ без нарушения сознания и других серьезных осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, могут находиться на п/к инсулинотерапии при условии, что она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Методом выбора для быстрого и управляемого

достижения компенсации углеводного обмена является непрерывная в/в инфузия инсулинов и аналогов быстрого действия, при необходимости — в сочетании с в/в инфузией декстрозы** (Приложение Г12).

- У пациентов с ОКСбпСТ (с СД и без него) не рекомендуется использовать одновременную инфузию инсулинов и декстрозы**, одновременную инфузию инсулинов, декстрозы** и калия хлорида** из-за отсутствия доказательств положительного влияния на смертность и частоту не фатальных осложнений [243].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ОКСбпСТ не рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные средства (за исключением низких доз АСК** в качестве антиагреганта) из-за неблагоприятного влияния на прогноз [244, 245].

ЕОК IIIВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Рекомендуется отменить нестероидные противовоспалительные средства и/или не начинать их использование при госпитализации с ОКСбпСТ.

- У пациентов с ОКСбпСТ и анемией, не имеющих признаков продолжающегося кровотечения и гемодинамической нестабильности, целесообразность гемотрансфузии рекомендуется рассматривать при снижении уровня гематокрита <25% и/или гемоглобина <70 г/л для уменьшения риска осложнений, связанных с гемотрансфузией, и возможного неблагоприятного влияния гемотрансфузий на прогноз [18].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ОКСбпСТ и устойчивыми суправентрикулярными или желудочковыми тахикардиями с ишемией миокарда, острой СН или остановкой кровообращения рекомендуется немедленное проведение наружной электрической кардиоверсии для предотвращения прогрессирования осложнений и смерти [246–248].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Рекомендуется использовать оборудование, обеспечивающее синхронизированные бифазные разряды.

- Пациентам с ОКСбпСТ, у которых были зарегистрированы желудочковые тахикардии, рекомендуется коррекция гипокалиемии, гипомagneмии и применение β-АВ для уменьшения риска утяжеления желудочковых аритмий и аритмической смерти [249, 250].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. При отсутствии противопоказаний следует рассмотреть возможность в/в введения β-АВ. При недостаточной эффективности или невозможности применения β-АВ для устранения симптомных эпизодов суправентрикулярных и желудочковых аритмий может быть использован амиодарон**. У пациентов с неустойчивыми, бессимптомными и гемодинамически незначимыми желудочковыми аритмиями назначение

антиаритмических препаратов до проведения реваскуляризации миокарда, а также профилактическое применение антиаритмических препаратов нецелесообразно.

3.2. Инвазивное лечение

3.2.1. Выбор стратегии лечения пациента с ОКСбпST в стационаре

- У пациентов с ОКСбпST на основании оценки риска неблагоприятного исхода рекомендуется выбрать и реализовать одну из стратегий лечения в стационаре (КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда, транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование КА или операция КШ в первые 2-72 ч после госпитализации или первоначальное неинвазивное лечение) с целью улучшить прогноз и обеспечить контроль симптомов заболевания [70, 251-259].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

Комментарии. К критериям очень высокого риска относятся: нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок; продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения; механические осложнения ОИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана); острая СН с сохраняющимися стенокардией или смещениями сегмента ST на ЭКГ; повторные динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т, особенно преходящий подъем сегмента ST. Неотложная инвазивная стратегия должна быть реализована у таких пациентов независимо от уровня сердечных биомаркеров в крови, изменений на ЭКГ и количества баллов по различным шкалам риска. Стационары без возможности выполнить экстренное ЧКВ должны немедленно переводить таких пациентов в инвазивные центры. Пациенты, пришедшие в сознание после устранения остановки кровообращения, должны подвергнуться немедленной КАГ. Пациентам в коме, сохраняющейся несмотря на восстановление кровообращения, требуется мультидисциплинарное консультирование и дообследование, если это возможно, с целью исключения некоронарных причин остановки кровообращения. Сразу вслед за этим, при отсутствии явных некоронарных причин, им следует выполнить КАГ. Для большинства пациентов может быть достаточно ЧКВ в области симптом-связанного стеноза.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КАГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

- У пациентов с ОКСбпST и признаками очень высокого риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2 ч после госпитализации с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда и улучшения прогноза [18, 212].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. К критериям очень высокого риска относятся: нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок; продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения; механические осложнения ОИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана); острая СН с сохраняющимися стенокардией или смещениями сегмента ST на ЭКГ; повторные динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т, особенно преходящий подъем сегмента ST. Неотложная инвазивная стратегия должна быть реализована у таких пациентов независимо от уровня сердечных биомаркеров в крови, изменений на ЭКГ и количества баллов по различным шкалам риска. Стационары без возможности выполнить экстренное ЧКВ должны немедленно переводить таких пациентов в инвазивные центры. Пациенты, пришедшие в сознание после устранения остановки кровообращения, должны подвергнуться немедленной КАГ. Пациентам в коме, сохраняющейся несмотря на восстановление кровообращения, требуется мультидисциплинарное консультирование и дообследование, если это возможно, с целью исключения некоронарных причин остановки кровообращения. Сразу вслед за этим, при отсутствии явных некоронарных причин, им следует выполнить КАГ. Для большинства пациентов может быть достаточно ЧКВ в области симптом-связанного стеноза.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КАГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

- У пациентов с ОКСбпST и признаками высокого риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 24 ч после госпитализации с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда, сокращения длительности госпитализации и улучшения прогноза (уменьшения риска суммы случаев смерти, ИМ или инсульта) [70, 252-257].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

Комментарии. К критериям высокого риска относятся подъем или снижение концентрации сТн в крови, соответствующие критериям ИМ; динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т (с симптомами или бессимптомные); риск по шкале GRACE >140 баллов. У пациентов данной категории не должно быть признаков очень высокого риска при поступлении или в ходе наблюдения в стационаре, когда КАГ должна быть выполнена в неотложном порядке. Стационары без возможностей для выполнения ЧКВ должны срочно переводить таких пациентов в инвазивные центры.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КАГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

• У пациентов с ОКСбпST и признаками умеренного (промежуточного) риска неблагоприятного исхода рекомендуется проведение КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда, которую можно отсрочить до 72 ч после госпитализации, с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда [258, 259].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. К критериям умеренного (промежуточного) риска относятся СД; почечная недостаточность ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$); ФВ ЛЖ $< 40\%$ или застойная СН; ранняя постинфарктная стенокардия; недавнее ЧКВ; операция КШ в анамнезе; риск по шкале GRACE от 109 до 140 баллов; ишемия миокарда при неинвазивных стресс-тестах. Это время не может быть превышено даже тогда, когда для проведения КАГ (и последующего вмешательства) требуется перевод в другой стационар.

Если ОКСбпST развился в стационаре, отсчет времени до КАГ рекомендуется начать с момента обращения пациента за помощью.

• У пациентов с ОКСбпST без повторения симптомов ишемии и без критериев очень высокого, высокого и умеренного рисков неблагоприятного исхода для решения о целесообразности инвазивного лечения (КАГ до выписки из стационара и возможная реваскуляризация по ее итогам) и более точной оценки риска неблагоприятного течения заболевания рекомендуется выполнить стресс-тест, оптимально с визуализацией миокарда или с оценкой его сократимости [70, 73, 190, 223–261].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

3.2.2. Способы инвазивного лечения

• У большинства пациентов с однососудистым поражением рекомендуется выполнять ЧКВ на симптом-связанном стенозе (окклюзии) сразу после КАГ с целью снижения риска развития повторного ИМ. У пациентов с многососудистым поражением выбор метода реваскуляризации требует специального обсуждения с учетом клинического состояния пациента, его предпочтений, распространенности и особенностей коронарного атеросклероза, наличия сопутствующих заболеваний, возможности длительно использовать ДАТТ, потребности в длительном использовании антикоагулянтов. При выборе метода реваскуляризации рекомендуется использовать индекс SYNTAX и те же принципы, что используются для пациентов со стабильной ИБС [18, 212].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Вопрос о выполнении полной или частичной, одномоментной или поэтапной реваскуляризации у каждого пациента решается индивидуально на основе оценки клинического состояния с учетом сопутствующих заболеваний, особенностей коронарной анатомии, функции ЛЖ, возможностей конкретного учреждения и предпочтений пациента.

• При ОКСбпST стентирование КА рекомендуется предпочесть транслюминальной баллонной ангиопластикой с целью снижения риска развития повторного ИМ и повторных реваскуляризаций [262].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

• При ОКСбпST рекомендуется использовать современные типы СЛП***, а не МС***, с целью снижения риска повторных реваскуляризаций [263–270].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

• При ОКСбпST у пациентов с планируемой непродолжительной ДАТТ (в течение 1 мес.) из-за высокого риска кровотечений современные типы СЛП*** рекомендуется предпочесть МС*** [271–273].

ЕОК IIbВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Безопасность прекращения ДАТТ через 1 мес. после имплантации СЛП*** у пациентов с ОКС изучена недостаточно и оценена не для всех современных типов СЛП***.

• При ОКСбпST в качестве предпочтительного для КГ и ЧКВ рекомендуется доступ через лучевую артерию с целью снижения риска развития кровотечений, смерти, крупных сердечно-сосудистых осложнений и осложнений в месте пункции при условии освоения этого доступа в учреждении, оказывающем помощь пациентам с ОКСбпST [274, 275].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

• При наличии показаний к реваскуляризации миокарда и невозможности выполнить ЧКВ у пациентов с ОКСбпST рекомендуется рассматривать выполнение операции КШ, которая является методом выбора при отсутствии подходящей для ЧКВ анатомии или наличии механических осложнений ИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) [276, 277].

ЕОК IС (УУР С, УДД 4)

• Если принято решение об операции КШ у пациентов с ОКСбпST и нестабильностью гемодинамики, продолжающейся ишемией миокарда и поражением КА с очень высоким риском неблагоприятного исхода, ее рекомендуется выполнять как можно скорее, не дожидаясь восстановления функции тромбоцитов после отмены ингибитора P2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) [278].

ЕОК IС (УУР С, УДД 4)

• Если принято решение об операции КШ у пациентов с ОКСбпST без нестабильности гемодинамики, продолжающейся ишемией миокарда и поражения КА с очень высоким риском неблагоприятного исхода, ее рекомендуется выполнять через несколько дней на фоне относительной стабилизации и отмены ингибитора P2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) с целью снижения риска кровотечений [203–210].

ЕОК IIaВ (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В отсутствие данных РКИ оптимальный временной интервал между диагностической КАГ и выполнением неэкстренного КШ при ОКСбпСТ выбирается индивидуально. У пациентов без признаков продолжающейся ишемии миокарда и нестабильности гемодинамики операцию КШ желательнее выполнять как минимум через 3 сут. после отмены тикагелора**, 5 сут. после отмены клопидогрела** и 7 сут. после отмены прасугрела.

- При необходимости укорочения временного интервала между отменой ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) и операцией КШ для определения наиболее безопасного времени вмешательства рекомендуется рассмотреть возможность оценки функции тромбоцитов [279-283].

ЕОК ПбВ (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Универсальных показателей остаточной реактивности тромбоцитов, при которых безопасно выполнять операцию КШ, нет; каждый метод оценки функции тромбоцитов имеет свои пороговые значения [284].

- У пациентов с ОКСбпСТ прием АСК** рекомендуется продолжать до операции КШ с целью снижения риска рецидива ишемии миокарда [285, 286].

ЕОК IV (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Исключение составляют пациенты с особенно высоким риском тяжелой периоперационной кровопотери, например, с повторным КШ или с комбинированными, сложными операциями. Сюда же следует отнести пациентов, отказывающихся от переливания препаратов крови. Таким пациентам нужно прервать прием АСК** за 3-5 сут. до операции.

- У пациентов с ОКСбпСТ лечение АСК** рекомендуется возобновить через 6-24 ч после окончания операции КШ с целью снижения смертности и риска повторного ИМ [286-289].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. У пациентов с непереносимостью АСК** в эти сроки рекомендуется дать клопидогрел** в нагрузочной дозе 300 мг.

- У пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется возобновить прием ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС), как только это станет возможно, исходя из риска послеоперационных кровотечений для снижения риска повторных ишемических событий [290-292].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

3.2.3. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ у пациентов с СД

- У пациентов с ОКСбпСТ и СД рекомендуется инвазивная стратегия лечения с целью снижения риска смертельных исходов и повторного ИМ [293-295].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- У стабилизированных пациентов с ОКСбпСТ и СД, имеющих многососудистое поражение и приемлемый хирургический риск, операция КШ предпочтительнее ЧКВ для снижения риска повторного ИМ и реваскуляризации миокарда [296, 297].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с ОКСбпСТ и СД при ЧКВ рекомендуется использовать современные СЛП*** с целью снижения риска повторных реваскуляризации миокарда [298-300].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Наилучшие результаты (сопоставимые, по некоторым данным, с результатами КШ) получены при использовании современных типов СЛП***.

- У пациентов с ОКСбпСТ и СД рекомендуется принимать во внимание более высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии, что необходимо учитывать при определении показаний к проведению исследований с введением рентгенконтрастных препаратов, выборе их объема, а также при принятии решения об использовании активной профилактики (гидратация), когда это позволяет состояние пациента [301].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Если пациент получает метформин** и/или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, после КАГ/ЧКВ можно ожидать ухудшения функции почек. Поэтому до КАГ/ЧКВ метформин** рекомендуется отменить, а в случаях, когда вмешательства нельзя отсрочить, тщательно мониторировать функцию почек.

3.2.4. Особенности инвазивного лечения ОКСбпСТ у пациентов с ХБП

- У пациентов с ОКСбпСТ и ХБП, многососудистым поражением коронарного русла, приемлемым хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни >1 года операция КШ предпочтительнее ЧКВ с целью снижения риска повторного ИМ и повторных реваскуляризации миокарда [302, 303].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ОКСбпСТ и ХБП, многососудистым поражением коронарного русла, высоким хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни <1 года ЧКВ предпочтительнее операции КШ [18].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ОКСбпСТ и ХБП КГ и ЧКВ рекомендуются после тщательной оценки соотношения риска и пользы, с учетом выраженности нарушения функции почек [301].

ЕОК IV (УУР В, УДД 4)

- У пациентов с ОКСбпСТ и ХБП при ЧКВ рекомендуется предпочесть современные типы СЛП***, а не МС***, с целью снижения риска повторного ИМ и повторных реваскуляризации миокарда [304, 305].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

• У пациентов с ХБП при инвазивной стратегии лечения ОКСбпST рекомендуется гидратация изотоническим раствором натрия хлорида** и применение низко- или изоосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме) для профилактики острого повреждения почек [306-314].

ЕОК IА (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с умеренной или тяжелой ХБП (рСКФ 15-44 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется ограничить объем вводимого контрастного вещества (соотношение объема контраста к рСКФ <3,7). Если ожидаемый объем контрастного вещества во время КАГ/ЧКВ превышает 100 мл, рекомендуется гидратация с использованием изотонического раствора натрия хлорида** — в/в инфузия со скоростью 1 мл/кг/ч за 12 ч до процедуры и как минимум 24 ч после ее окончания (для пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% или хронической СН >2 ФК по NYHA — 0,5 мл/кг/ч). Возможно также использование методик с гидратацией под контролем центрального венозного давления или в/в введением фуросемида** с восполнением объема потерянной жидкости изотоническим раствором натрия хлорида**.

У пациентов с тяжелой ХБП (рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) может быть рассмотрена целесообразность профилактической гемофильтрации за 6 ч до ЧКВ с замещением жидкости со скоростью 1000 мл/ч без ее потери и гидратация как минимум 24 ч после процедуры.

3.2.5. Особенности инвазивного лечения ОКСбпST при кардиогенном шоке

• У пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком рекомендуется предпочесть ЧКВ с восстановлением кровотока по симптом-связанной артерии независимо от времени возникновения симптомов [315-319].

ЕОК IВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В рамках первичной процедуры рутинное вмешательство на остальных артериях не рекомендуется из-за опасности увеличения смертности и развития острого повреждения почек. У пациентов с многососудистым поражением и ИМ при кардиогенном шоке продемонстрировано преимущество стратегии ЧКВ только симптом-связанной артерии с возможной поэтапной реваскуляризацией по сравнению со стратегией одноступенчатого многососудистого ЧКВ.

• У пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком экстренная операция КШ рекомендуется в случаях, когда коронарная анатомия не подходит для ЧКВ [315, 320].

ЕОК IВ (УУР В, УДД 3)

• У пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком рутинное использование баллонной внутриаортальной контрпульсации не рекомендуется [321-326].

ЕОК IВВ (УУР В, УДД 1)

• У отдельных пациентов с механическими осложнениями ОКСбпST (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) и нестабильностью гемодинамики/кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть использование баллонной внутриаортальной контрпульсации с целью повышения выживаемости [325].

ЕОК IIаС (УУР С, УДД 5)

• У отдельных пациентов с ОКСбпST и кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть возможность кратковременного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации, а также устройств механической поддержки кровообращения (универсальных комплексов для механической поддержки насосной функции ЛЖ и ПЖ) с целью повышения выживаемости [325].

ЕОК IIбС (УУР С, УДД 4)

• При механических осложнениях ИМ (разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) с нестабильностью гемодинамики у пациентов с ОКСбпST рекомендуется проведение экстренного консилиума с участием врача-сердечно-сосудистого хирурга (в т.ч. с использованием телемедицинских технологий) на предмет возможности проведения хирургической коррекции возникшего дефекта. При разрыве свободной стенки ЛЖ рекомендуется экстренное хирургическое вмешательство с целью повышения выживаемости [326].

ЕОК IС (УУР С, УДД 4)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

• Всех пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется включить в программы кардиореабилитации (КР), нацеленные на изменение образа жизни, коррекцию ФР ИБС, улучшение качества жизни и повышение приверженности к лечению, с целью замедлить прогрессирование заболевания и улучшить прогноз [327-341].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Программу КР рекомендуется осуществлять мультидисциплинарной командой и включать три этапа: стационарный в блоке интенсивного наблюдения, стационарный в отделении реабилитации и амбулаторный. Всех пациентов с ОКСбпST следует направлять на ранние этапы КР до выписки из стационара. Все амбулаторные пациенты, перенесшие ОКСбпST в течение последнего года и не участвовавшие в ранних программах КР, должны направляться на амбулаторные программы КР.

Программа КР длится не менее 8-12 нед. Ее ключевыми компонентами являются: физическая реабилитация, обучение и консультирование пациентов, управление ФР ИБС посредством адекватного назначения

кардиопротективной терапии и мероприятий по повышению приверженности пациентов.

Физическая реабилитация после перенесенного ОКСбпST реализуется посредством персонализированной программы физических тренировок, основанной на оценке физической работоспособности пациентов по данным нагрузочных проб и включающей регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности общей длительностью не менее 2,5 ч в нед. с возможным последующим присоединением силовых нагрузок.

Обучение пациентов рекомендуется проводить в групповом формате (Школы для пациентов). Обучение пациентов, консультирование по имеющимся ФР и психологическое консультирование основываются на принципах когнитивной поведенческой терапии.

В рамках программ КР рекомендуется скрининг тревожной и депрессивной симптоматики с помощью стандартизированных опросников с последующим проведением психологического консультирования и, при необходимости, консультации врача-психотерапевта/врача-психиатра и назначения психофармакотерапии.

- Для реализации программы КР пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуется сформировать мультидисциплинарную команду специалистов (врачи-кардиологи, врач-терапевт/врач общей практики, врач-диетолог, врач/инструктор по лечебной физкультуре, медицинский психолог, медицинские сестры) [328-338, 342-347].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам после ОКСбпST рекомендуется участие в реабилитационной программе, включающей дозированные физические нагрузки, для улучшения кардиореспираторной работоспособности и функциональных возможностей, благоприятного влияния на ФР ИБС, снижения риска нефатальных ишемических событий и смертности [336-338, 348-352].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

- После ОКСбпST рекомендуются: умеренные аэробные тренировки на выносливость, реализуемые в первые 2-6 нед. в контролируемых условиях; тренировки не менее 3 раз в нед. (оптимально — ежедневно) продолжительностью не менее 30 мин; постоянный уровень нагрузки в течение всей основной фазы тренировки (однако для очень детренированных пациентов и пациентов с СН более подходящими могут быть интервальные тренировки низкой интенсивности) [353-355].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В качестве контроля за состоянием пациентов во время тренировок рекомендуется непрерывный или прерывистый контроль за ЧСС (и АД). Для оценки функционального статуса пациента и выбора уровня дозированных нагрузок рекомендуется использовать стресс-тест (на велоэргометре или тредмиле) с непрерывной оценкой ритма сердца и ишемии миокарда по ЭКГ или, при его доступности, кардиопуль-

мональный нагрузочный тест (особенно у пациентов с СН).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

Помимо продолжения медикаментозной терапии, начатой в ранние сроки лечения ОКСбпST (Раздел 3.1), рекомендуются вмешательства по контролю сердечно-сосудистых ФР и предупреждению внезапной сердечной смерти.

- Среди пациентов, перенесших ОКСбпST, рекомендуются выявление курильщиков и регулярные вмешательства, направленные на полный отказ от курения, включая пассивное курение, с целью снижения смертности [327, 332, 356-364].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Мероприятия по отказу от курения рекомендуется начинать на госпитальном этапе и продолжить после выписки. Рекомендуются поведенческие и фармакологические вмешательства (никотин-заместительная терапия или варениклин).

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется придерживаться принципов здорового питания для снижения риска ишемических событий [365-372].

ЕОК 1А (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Ключевые характеристики здорового питания: ограничение потребления насыщенных жиров и транс-изомеров жирных кислот до <10% и <1% от общей калорийности суточного рациона, соответственно; поваренной соли до 5 г в сут.; легкоусвояемых углеводов; потребление большого количества фруктов (≥250 г в сут.), овощей (≥250 г в сут.) и цельнозерновых продуктов. Рекомендуется потребление рыбы 1-2 раза в нед. (хотя бы 1 раз в нед. — жирной рыбы), а также молочных продуктов с низкой жирностью, постного мяса и птицы, бобовых и несоленых орехов в количестве 30 г в день. Суточное потребление алкоголя не должно превышать 1 стандартную дозу у женщин и 1-2 стандартных дозы у мужчин (1 стандартная доза — 40 мл крепких спиртных напитков или 120 мл сухого вина или 330 мл пива).

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется нормализация массы тела для снижения риска ишемических событий [373-375].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Целевые значения индекса массы тела составляют 20-25 кг/м², окружности талии — <80 см для женщин и <94 см для мужчин.

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпST, рекомендуется поддержание АД на целевом уровне для снижения риска ишемических событий и смерти [376-378].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Целевой уровень АД у пациентов после ОКС — <140/90 мм рт.ст. При хорошей переносимости следует рассмотреть снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и ниже. Для контроля АД после ОКС предпочтительны β -АБ и иАПФ.

- У пациентов с СД, перенесших ОКСбпСТ, рекомендуется проводить лечение, направленное на поддержание выбранного совместно с врачом-эндокринологом индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (у большинства пациентов — <7,0%) для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД [379–381].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У пациентов с СД 2 типа перспективно использование антагонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, способствующих снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском.

- У пациентов, перенесших ОКСбпСТ, с высоким уровнем стресса, тревожной и депрессивной симптоматикой рекомендуются психологическое консультирование (мультимодальные поведенческие вмешательства), психотерапия и психофармакотерапия для улучшения психологического статуса, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [341, 382–384].

ЕОК Ia (УУР В, УДД 1)

- У пациентов, перенесших ОКСбпСТ, рекомендуется использовать фиксированные комбинации препаратов для увеличения приверженности к лечению [385, 386].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

- Всем пациентам, перенесшим ОКСбпСТ, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [387–392].

ЕОК Ib (УУР В, УДД 2)

- После ОКСбпСТ у пациентов с СН, сохраняющейся на фоне оптимальной медикаментозной терапии, и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ как минимум через 40 дней от начала заболевания, которые не подходят для процедур реваскуляризации миокарда, рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора*** (или прибора для ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора*** при наличии показаний) для профилактики внезапной сердечной смерти [393, 394].

ЕОК Ia (УУР В, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с ОКСбпСТ, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и сохраняющейся ишемией миокарда (включая выявленную при нагрузочных тестах) до принятия решения о профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора*** (или прибора для ресинхронизиру-

ющей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора***) рекомендуется рассмотреть реваскуляризацию миокарда и повторно определить ФВ ЛЖ как минимум через 6 мес.

5.2. Диспансерное наблюдение

- После выписки из стационара рекомендуется диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими ОКСбпСТ (ИМбпСТ или НС) для реализации комплекса мер по профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, своевременной коррекции терапии и повышения приверженности к лечению [395, 396].

ЕОК Ic (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями” (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019г) и приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”, диспансерное наблюдение пациентов, перенесших ИМ, в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций осуществляется врачом-кардиологом. Минимальная периодичность диспансерных приемов — не реже 2 раз в год. Контролируемые показатели здоровья включают измерение АД, измерение ЧСС, определение ХС ЛНП. По медицинским показаниям могут быть назначены дополнительные профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия. В дальнейшем пожизненное диспансерное наблюдение осуществляется врачом-терапевтом, прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога осуществляется по медицинским показаниям при направлении врача-терапевта участкового (семейного врача).

У пациентов, перенесших ОКСбпСТ с осложненным течением заболевания, а также у нуждающихся в титровании доз лекарственных средств (гиполипидемических, β -АБ, иАПФ/антагонистов ангиотензина II, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, пероральных антикоагулянтов и др.) частота диспансерных приемов должна определяться клинической необходимостью. В частности, подбор гиполипидемической терапии требует оценки ХС ЛНП каждые 4–6 нед., пока не будут достигнуты целевые значения показателя.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для госпитализации

Всех пациентов с подозрением на ОКСбпСТ рекомендуется срочно госпитализировать, предпочтительно в стационар, специализирующийся на лечении пациентов с ОКС, предпочтительно в лечебное учреждение, где возможно инвазивное лечение ОКС. Поскольку многим пациентам с подозрени-

ем на ОКСбпST может потребоваться углубленная дифференциальная диагностика, их оптимально госпитализировать в многопрофильный стационар с возможностью экстренной диагностики и лечения острой коронарной и иной патологий. Пациент с признаками высокого риска неблагоприятного исхода должен быть госпитализирован в стационар с возможностью инвазивного лечения ОКС.

У пациентов с подозрением на ОКСбпST на догоспитальном этапе не рекомендуется проведение лабораторно-инструментальных исследований, кроме ЭКГ, направленных на подтверждение или исключение диагноза. Диагноз ОКС клинический и никаких его подтверждений на догоспитальном этапе не требуется. Регистрация ЭКГ нужна для определения патогенетического варианта ОКС (ОКСпST или ОКСбпST) и, соответственно, необходимости срочного реперфузионного лечения. Любые догоспитальные диагностические мероприятия, которые могут задержать госпитализацию, не приемлемы.

При показаниях к инвазивной стратегии лечения ОКСбпST пациент, госпитализированный в стационар, не располагающий такими возможностями, должен быть своевременно переведен в лечебное учреждение, где реализуется программа реваскуляризации при ОКС. В зависимости от риска неблагоприятного исхода сроки КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда составляют от 2 до 72 ч после госпитализации.

В каждом регионе рекомендуется разработать региональный протокол маршрутизации пациентов с ОКС с учетом рекомендаций по лечению ОКСбпST и особенностей региона.

В каждом регионе рекомендуется выделить специализированное кардиохирургическое отделение для проведения экстренных операций КШ у пациентов с ОКС, а также разработать региональные правила экстренного перевода таких пациентов.

6.2. Показания к выписке пациента из стационара

После исключения диагноза ОКСбпST пациента рекомендуется перевести в профильное отделение стационара или выписать.

Пациентов с ОКСбпST рекомендуется выписывать при условии клинической стабилизации, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода (включая КАГ и/или неинвазивные стресстесты в случаях, когда это показано) и реализации

выбранной стратегии лечения. При подтверждении предварительного диагноза ОКСбпST должен быть сформулирован окончательный диагноз — ИМбпST или НС.

6.3. Иные организационные технологии

При подозрении на ОКСбпST рекомендуется интенсивное наблюдение за пациентами в блоке (палате) интенсивной терапии с дистанционным наблюдением за электрокардиографическими данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца, пока не будет подтверждено или отвергнуто наличие ОКСбпST, определен риск неблагоприятного исхода, выбрана стратегия ведения пациента и исключены другие угрожающие жизни заболевания и осложнения.

При неосложненном ИМбпST у пациентов, не имеющих признаков, указывающих на повышенный риск возникновения аритмий, рекомендуется интенсивное наблюдение в блоке (палате) интенсивной терапии с дистанционным наблюдением за ЭКГ-данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца продолжительностью до 24 ч или до успешного ЧКВ, если оно было выполнено в первые сутки после госпитализации. В остальных случаях интенсивное наблюдение с дистанционным наблюдением за ЭКГ-данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца рекомендуется продлить до клинической стабилизации.

Дистанционное наблюдение за ЭКГ-данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца рекомендуется продлить при повышенном риске возникновения аритмий (нестабильность гемодинамики, имевшиеся серьезные аритмии, ФВ ЛЖ <40%, безуспешные попытки реперфузионного лечения, сохраняющиеся критические стенозы в крупных КА, осложнения при ЧКВ, сумма баллов по шкале GRACE 140). У пациентов, не имеющих признаков продолжающейся ишемии миокарда, продление дистанционного наблюдения за ЭКГ-данными (мониторирования ЭКГ) для контроля ритма сердца возможно при подозрении на спазм КА, а также при наличии симптомов, не позволяющих исключить аритмию.

7. Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация представлена в Приложениях Б1-Б3 и Г1-Г12.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	ЕОК Класс и уровень	УДД	УУР	Да/нет
1	Пациент с подозрением на ОКС срочно госпитализирован, предпочтительно в стационар, специализирующийся на лечении пациентов с ОКС, предпочтительно в лечебное учреждение, где возможно инвазивное лечение ОКС.	IC	C	5	
2	У пациента с подозрением на ОКСбпСТ определен уровень биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно исследование уровня сТн I или T.	IA	A	1	
3	У пациента с подозрением на ОКСбпСТ выполнена ЭхоКГ с обязательной оценкой ФВ ЛЖ.	IC	B	3	
4	У пациента с ОКСбпСТ на основании оценки риска неблагоприятного исхода выбрана и реализована одна из стратегий лечения в стационаре (КАГ с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 2-72 ч после госпитализации или первоначальное неинвазивное лечение).	IA	A	1	
5	У пациента с ОКСбпСТ в начале лечения использовалась тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК**, ингибитора P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК** с ингибитором P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов или, для пациентов с показаниями к длительному применению антикоагулянтов, на сочетание перорального антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01AC).	IA	A	1	
6	У пациента с ОКСбпСТ и ФВ ЛЖ ≤40% назначен пероральный β-АБ, если к препаратам этой группы нет противопоказаний.	IA	B	2	
7	У пациента с ОКСбпСТ при ФВ ЛЖ ≤40%, АГ, СД, ХБП назначен иАПФ, если к препаратам этой группы нет противопоказаний.	IA	A	1	
8	У пациента с ОКСбпСТ в период госпитализации начато или продолжено лечение высокими дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы вне зависимости от исходного уровня холестерина в крови, если к ним нет противопоказаний и высокая доза ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы хорошо переносится.	IA	A	1	
9	Пациент, перенесший ОКСбпСТ, включен в программы КР, нацеленные на изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ИБС, улучшение качества жизни и повышение приверженности к лечению.	IA	A	1	
10	Пациент, перенесший ОКСбпСТ (ИМбпСТ или НС), после выписки из стационара взят на диспансерное наблюдение.	IC	C	5	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТХ — анатомо-терапевтическая-химическая классификация, ЕОК — Европейское общество кардиологов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST, КАГ — коронарография, КР — кардиореабилитация, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, СД — сахарный диабет, сТн — сердечный тропонин, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Литература/References

- Howick JH. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN: 978-1-4443-4266-6.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312:71-2.
- Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 03.04.2017) "On the basics of public health protection in the Russian Federation". (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>.
- Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last for the International Epidemiological Association. 4th ed. Moscow, 2009. 316 p. (In Russ.) Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. 4-е изд. Москва, 2009. 316 с.
- Federal Agency for technical regulation and Metrology. National standard of the Russian Federation. GOST R 52379-2005. Good clinical practice. Moscow, 2005. (In Russ.) Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005. <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2014/10/20/1413792833.82951-1-20391.rtf>.
- Federal law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016) "On circulation of medicinal products". (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
- Malaya meditsinskaya enciklopediya. M.: Meditsinskaya enciklopediya. 1991-96. (In Russ.) Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия. 1991-96 гг. http://www.rubicon.com/mme_1.asp.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for evaluating the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technology. Evaluation and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2016;37:24-34.
- Rosstat (In Russ.) Данные Росстата www.gsk.ru на 22.06.2019.
- Regitz-Zagrosek V, Oertelt Prigione S, Prescott E, et al. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. Eur Heart J. 2016;37:24-34.
- Kontseva AV, Kalinina AM, Koltunov IE, Oganov RG. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(2):158-66. (In Russ.) Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е. и др. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(2):158-66. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166.
- McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med. 2011;124:40-7.
- Erich AD, Matskeplishvili ST, Graziansky NA, et al. The First Moscow register of acute coronary syndrome: characteristics of patients, treatment and outcomes during hospital stay. Cardiology. 2013;124:14. (In Russ.) Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А. и др. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. Кардиология. 2013;124:14.
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). Eur Heart J. 2010;31:2755-64.
- Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Circulation. 2015;131:861-70.

17. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36:475-81.
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
19. Amsterdam EA, Wenger N, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426.
20. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125:1205-13.
21. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, et al. Association of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2017;318:1913-24.
22. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, et al., Biomarker Study Group of the ESC ACCA. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:218-22.
23. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166:715-24.
24. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;137:425-35.
25. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clinical chemistry*. 2010;56:642-50.
26. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136-45.
27. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:919-28.
28. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012;172:1211-8.
29. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013;165:371-8.
30. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:2481-8.
31. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;207:238-45.
32. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol*. 2016;1:397-404.
33. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, et al. Two-Hour Algorithm for Triage toward Rule-Out and Rule-In of Acute Myocardial Infarction by Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Clin Chem*. 2016;62:494-504.
34. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al., Investigators T-A. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med*. 2016;68:76-87.
35. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, et al. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017;135:1586-96.
36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017;135:1597-611.
37. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, et al. Direct Comparison of 2 Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 2-h Accelerated Diagnostic Protocol vs 2-h Algorithm. *Clin Chem*. 2017;63:1227-36.
38. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al., Investigators T-A. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:3780-94.
39. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al., Investigators A. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2018;64:1347-60.
40. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 2018;137:436-51.
41. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:620-32.
42. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, et al. Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation. *Clin Chem*. 2018;64:820-9.
43. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;380:2529-40.
44. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, et al. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;283:35-40.
45. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart*. 2019;105:616-22.
46. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;181:16-25.
47. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, et al., for the APACE Investigators. Direct Comparison of the 0/1h and 0/3h Algorithms for Early Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2018;137:2536-8.
48. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al., TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary clinical trials*. 2012;33:507-14.
49. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al., Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-82.
50. Brazhnik VA, Minushkina LO, Guliev RR, et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):7-16. (In Russ.) Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):7-16. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-7-16.
51. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2013;165:918-25.
52. Hao Y, Lu Q, Li T, et al. Admission hyperglycemia and adverse outcomes in diabetic and non-diabetic patients with non-ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17:6.
53. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26:1255-61.
54. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
55. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *The American journal of cardiology*. 1989;64:1087-92.
56. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med*. 1990;5:365-73.
57. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-13.
58. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97:437-42.
59. Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, et al. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;79:1579-85.
60. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: "hidden" ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:748-53.
61. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med*. 1998;31:3-11.
62. Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*. 2004;110:2721-46.
63. Brueckmann M, Collinson P, Comaniciu D, et al. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:3049-55.
64. Lancellotti P, Price S, Edvardsson T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:3-5.
65. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
66. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.

67. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
68. Goldschlager R, Roth H, Solomon J, et al. Validation of a clinical decision rule: chest X-ray in patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Emerg Radiol*. 2014;21:367-72.
69. Claeys MJ, Ahrens I, Sinnaeve P, et al. The organization of chest pain units: Position statement of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:203-11.
70. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32:32-40.
71. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-Analysis of Randomized Trials of Long-Term All-Cause Mortality in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Managed With Routine Invasive Versus Selective Invasive Strategies. *Am J Cardiol*. 2017;119:560-4.
72. Trippi JA, Lee KS. Dobutamine stress tele-echocardiography as a clinical service in the emergency department to evaluate patients with chest pain. *Echocardiography*. 1999;16:179-85.
73. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, et al. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:251-6.
74. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, et al. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:596-602.
75. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or 3458 exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol*. 2011;107:161-7.
76. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, et al. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:1002-12.
77. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:202-9.
78. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, et al. Optimizing Evaluation of Patients with Low-to-Intermediate-Risk Acute Chest Pain: A Randomized Study Comparing Stress Myocardial Perfusion Tomography Incorporating Stress-Only Imaging Versus Cardiac CT. *J Nucl Med*. 2016;57:378-84.
79. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:1-16.
80. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:237-43.
81. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:976-82.
82. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2693-700.
83. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:863-71.
84. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1642-50.
85. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al., Investigators C-S. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1414-22.
86. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:364-76.
87. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al., Investigators R-I. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
88. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-403.
89. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:880-92.
90. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:16-26.
91. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Global Registry of Acute Coronary Events I. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*. 2003;163:2345-53.
92. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
93. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2014;35:365-75.
94. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al., Investigators G. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
95. Meune C, Drexler B, Haaf P, et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart*. 2011;97:1479-83.
96. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
97. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425.
98. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:222-31.
99. Costa F, van Klaveren D, James S, et al., PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-34.
100. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005;149:1043-9.
101. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011;13:76-80.
102. Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, et al. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e025232.
103. Ghabban R, Enezate T, Payne J, et al. The safety of morphine use in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Heart Asia*. 2019;11:e011142.
104. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J*. 2009;158:371-7.
105. Moradkhan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. *JACC*. 2010;56:1013-6.
106. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015;131:2143-50.
107. Cabello JB, Buris A, Emparanza JI, et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD007160.
108. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al., for the DETO2X-SWEDEHEART Investigators. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *E Engl J Med*. 2017;377:1240-9.
109. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral aspirin, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669-85.
110. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1998;81:678-81.
111. Shry EA, Dacus J, Van De Graaff E, et al. Usefulness of the Response to Sublingual Nitroglycerin as a Predictor of Ischemic Chest Pain in the Emergency Department. *Am J Cardiol*. 2002;90:1264-6.
112. Kaplan K, Davison R, Parker M, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol*. 1983;51:694-8.
113. Melandri G, Branzi A, Tartagni F, et al. Haemodynamic effects of metoprolol and intravenous nitroglycerin versus metoprolol alone in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1987;8:592-6.
114. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, et al. Intravenous nitroglycerin reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. *J Intern Med*. 1998;243:25-31.
115. Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, et al., on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Long-term nitrate therapy after acute myocardial infarction does not improve or aggravate prognosis. *Circ J*. 2007;71:301-7.
116. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.
117. Ellis K, Tchong JE, Sapp S, et al. Mortality benefit of beta-blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from Epic, Epilog, Capture and Rapport trials. *J Interv Cardiol*. 2003;16:299-305.
118. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120:685-92.
119. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome — a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:915-21.

120. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:247-52.
121. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical Outcomes with β -Blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Med*. 2014;127:939-53.
122. Puymirat E, Riant E, Aissoui Na, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4801.
123. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
124. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
125. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
126. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, et al. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *Neth J Med*. 2009;67:284-94.
127. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med*. 1986;315:423-9.
128. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *Br Heart J*. 1986;56:400-13.
129. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60:18A-25A.
130. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299:1187-92.
131. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990;66:779-85.
132. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67:1295-7.
133. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol*. 1991;68:429-33.
134. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med*. 1993;153:345-53.
135. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92:1326-31.
136. Rengo F, Carbonin P, Pahor M, et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study (CRIS). *Am J Cardiol*. 1996;77:365-9.
137. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol*. 1997;79:738-41.
138. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998;21:633-41.
139. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1305-11.
140. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al.; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J*. 2016;80:289-98.
141. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
142. Fox KM; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
143. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
144. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2017;356:j4.
145. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al., SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
146. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction — the AIRE Study in practice. Acute Infarction Ramipril Efficacy Study. *Eur Heart J*. 1994;15(Suppl B):20-5.
147. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95:2643-51.
148. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998;97:2202-12.
149. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, et al., on behalf of the SMILE Working Project. Efficacy of Zofenopril Compared With Placebo and Other Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction and Previous Cardiovascular Risk Factors: A Pooled Individual Data Analysis of 4 Randomized, Double-blind, Controlled, Prospective Studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69:48-54.
150. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al., Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
151. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan 5688 in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to 5689 angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
152. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
153. Bossard M, Binbraik Y, Beygui F, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients with Acute Myocardial Infarction — A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am Heart J*. 2018;195:60-9.
154. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al., for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
155. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
156. Hultén E, Jackson JL, Douglas K, et al. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:1814-21.
157. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
158. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.
159. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
160. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
161. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
162. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation*. 2018;138:756-66.
163. Turgeon RId, Tsuyuki RT, Gyenes GT, Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *CJC*. 2018;34:1600-5.
164. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1983;309:396-403.
165. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1369-75.
166. Theroux P, Quimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319:1105-11.
167. The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990;336:827-30.
168. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
169. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
170. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
171. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
172. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
173. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.

174. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
175. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al., for CURRENT-OASIS Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-43.
176. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, et al., ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
177. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-42.
178. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
179. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339-49.
180. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553.
181. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, et al., on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC*. 2006;48:1346-54.
182. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Axiata Study in Percutaneous coronary intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation*. 2005;111:1390-7.
183. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, et al. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2015;11:196-203.
184. Zhang S, Gao W, Li H, et al. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;209:87-95.
185. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, et al. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132-42.
186. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, et al. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:807-15.
187. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981-9.
188. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619-29.
189. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*. 2015;11:381-90.
190. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al., WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
191. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
192. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL Steering Committee PCI and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
193. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al., for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *NEJM*. 2019;380:1509-24.
194. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40:3757-67.
195. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Optimal Antithrombotic Regimes for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. An Updated Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):582-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.6175.
196. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1185-93.
197. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634-40.
198. Kopin D, Jones WS, Sherwood MW, et al. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2018;197:133-41.
199. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
200. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010.
201. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: An individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11,473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38:1034-43.
202. Hahn J-Y, Song YBin, Oh J-H, et al., for the SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274-84.
203. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *Eur Heart J*. 2016;37:189-97.
204. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:849-56.
205. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, et al. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol*. 2016;1:921-8.
206. Nijjer SS, Watson G, Athanasios T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*. 2011;32:2970-88. doi:10.1093/eurheartj/ehr151.
207. Held C, Åsenblad N, Bassand J-P, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672-84.
208. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:388-9.
209. Hansson C, Rexius H, Dellborg M, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2014;46:699-705.
210. Mohammad WA, Ashraf Z, Sayed HF. Urgent versus elective coronary artery bypass grafting in acute coronary artery syndrome. *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg*. 2018;26:17-23.
211. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-60.
212. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
213. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-266.
214. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al., PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.
215. Costa F, Adamo M, Ariotti S, et al. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;201:179-81.
216. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, et al.; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:138-47.
217. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:390-9.
218. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y₁₂ inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133-42.
219. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al., Investigators C. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
220. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al., for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17.
221. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):965-74. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.085.
222. Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse Cardiovascular Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Medical Research*. 2012;43:212-24.
223. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular

- Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy. Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:47-55.
224. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019;40:1963-70.
225. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121:1188-99.
226. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal*. 2017;38:3070-8.
227. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al., on behalf of the TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:1747-57.
228. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
229. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
230. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811-5.
231. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96.
232. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al.; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
233. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al.; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:1980-9.
234. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for 3902 percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;384:599-606.
235. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al.; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.
236. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012;125:375-80.
237. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J*. 2016;174:95-102.
238. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, et al. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:13-9.
239. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Investigators N-SS. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
240. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
241. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512-5.
242. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al., for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-6.
243. Mamas MA, Neyses L, Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15:e20-e24.
244. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:2906-13.
245. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8.
246. Roth A, Elkayam I, Shapira I, et al. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol*. 2003;91:489-91.
247. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, et al. A program encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:846-52.
248. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-47.
249. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta-blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial infarction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol*. 2008;102:1427-32.
250. Solomon RJ. Ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction and ischaemia. Relationship to serum potassium and magnesium. *Drugs*. 1984;28(Suppl 1):66-76.
251. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, et al. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2016;117:1-9.
252. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al.; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-75.
253. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:261-70.
254. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, et al. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241:48-54.
255. Bonello L, Laine M, Puymirat E, et al. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2267-76.
256. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017;390:737-46.
257. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;138:2741-50.
258. Bavy AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1319-25.
259. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al., FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435-45.
260. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, et al. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group. *Int J Cardiol*. 1993;39:131-42.
261. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018;360:k504. doi:10.1136/bmj.k504.
262. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, et al. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2004;25:69-80.
263. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, et al. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1165-71.
264. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3198-206.
265. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*. 2010;363:2310-9.
266. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD004587.
267. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777-87.
268. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-91.
269. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6625.
270. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, et al. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:20-8.
271. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al.; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805-15.
272. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038-47.
273. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, et al.; LEADERS FREE Investigators. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:162-71.
274. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465-76.

275. Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, et al. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;16:79-92.
276. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, et al. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol*. 2011;108:617-24.
277. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1577-83.
278. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, et al. Does Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Affect Early and Long-Term Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction? *Circulation*. 2015;132:731-40.
279. Malm CJ, Hansson EC, Akesson J, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016;117:309-15.
280. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1994-2002.
281. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al.; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:123-9.
282. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:261-9.
283. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y₁₂ and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014;113:970-6.
284. Vries MJ, Bouman HJ, Olie RH, et al. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:11-7.
285. Solo K, Lavi S, Choudhury T, et al. Pre-operative use of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and updated meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10:3444-59.
286. Hwang D, Lee JM, Rhee TM, et al. The effects of preoperative aspirin on coronary artery bypass surgery: a systematic meta-analysis. *Korean Circ J*. 2019;49:498-510.
287. Lim E, Ali Z, Ali A, et al. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ*. 2003;327:1309.
288. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation*. 1991;83:1526-33.
289. Chakos A, Jbara D, Singh K, et al. Network meta-analysis of antiplatelet therapy following coronary artery bypass grafting (CABG): none versus one versus two antiplatelet agents. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7:577-85.
290. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110:1202-8.
291. Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, et al. Efficacy of Post-Operative Clopidogrel Treatment in Patients Revascularized With Coronary Artery Bypass Grafting After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1202-9.
292. Bomb R, Oliphant CS, Khouzam RN. Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2015;116:148-54.
293. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25:190-8.
294. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106-11.
295. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-84.
296. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDIA (Coronary Artery Revascularization in DIAbetes) trial. *JACC*. 2010;55:432-40.
297. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:317-28.
298. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
299. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
300. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2007;28:26-32.
301. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009;120:851-8.
302. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, et al. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:2042-9.
303. Zheng H, Xue S, Lian F, et al. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:459-67.
304. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1859-69.
305. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One*. 2010;5:e15070.
306. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491-9.
307. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328-34.
308. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:924-30.
309. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007;115:3189-96.
310. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038-46.
311. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:456-62.
312. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:1312-22.
313. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, et al. Preventive Strategies for Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Procedures: Evidence From a Hierarchical Bayesian Network Meta-Analysis of 124 Trials and 28 240 Patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(5):e004383. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004383.
314. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603-14.
315. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625-34.
316. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al.; SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511-5.
317. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al.; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017;377:2419-32.
318. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al., Investigators C-S. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699-710.
319. Gąsior P, Desperak P, Gierlaszyska K, et al. Percutaneous coronary intervention in treatment of multivessel coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2013;9:136-45.
320. Smilowitz NR, Alviar CL, Katz SD, Hochman JS. Coronary Artery Bypass Grafting Versus Percutaneous Coronary Intervention for Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Am Heart J*. 2020. doi:10.1016/j.ahj.2020.01.020.
321. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al., Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-96.
322. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al., Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-45.
323. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD007398.
324. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al., IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation*. 2018. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201.
325. Hajjar LA, Teboul J. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Crit Care*. 2019;23:76. doi:10.1186/s13054-019-2368-y.

326. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, et al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1825-36.
327. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003;290:86-97.
328. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116:682-92.
329. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:659-72.
330. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation.* 2005;112:924-34.
331. Taylor RS, Una IB, Critchley JA, Capewell IS. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:369-74.
332. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;121:750-8.
333. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31:273-81.
334. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD001800.
335. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:620-40.
336. Booth JN 3rd, Levitan EB, Brown TM, et al. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol.* 2014;113:933-40.
337. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1-12.
338. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al., Cardiac Rehabilitation Section EAoPCwtoMB, Informatics DoMBUoH, the Cochrane M, Endocrine Disorders Group IoGPH-HUDG. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1914-39.
339. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, et al. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:1864-72.
340. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, et al. Effect of Changes in Physical Activity on Risk for Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2018;12:143-8.
341. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial Aspects in Cardiac Rehabilitation: From Theory to Practice. A Position Paper From the Cardiac Rehabilitation Section of The European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2015;22:1290-306.
342. Lamotte M, Niset G, van de Borne P. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12:12-7.
343. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al., Group ES. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1999-2012.
344. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al., Investigators G. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008;168:2194-204.
345. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, et al. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract.* 2010;60:40-6.
346. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation.* 2010;121:63-70.
347. Fidalgo ASF, Farinatti P, Borges JP, et al. Institutional Guidelines for Resistance Exercise Training in Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Sports Med.* 2019;49:463-75.
348. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training. *Eur Heart J.* 2010;31:1967-76.
349. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162:571-84.
350. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57:443-53.
351. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, et al. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1519-28.
352. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al., Investigators S. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1689-700.
353. Piepoli MF, Corra U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2016;23:1994-2006.
354. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2013;20:442-67.
355. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2014;21:664-81.
356. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45:459-79.
357. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ.* 2004;328(7446):977-80. doi:10.1136/bmj.38055.715683.55.
358. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD000031.
359. Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD001837.
360. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006103.
361. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD009329.
362. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation.* 2014;129:28-41.
363. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008286.
364. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;4:CD013308. doi:10.1002/14651858.CD013308.
365. Trichopoulos A, Bamia C, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly Study. *Eur J Epidemiol.* 2007;22:871-81.
366. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-96.
367. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al., Investigators PS. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
368. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2014;349:g4490.
369. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, et al. Trending Cardiovascular Nutrition Controversies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1172-87.
370. Miller V, Mente A, Dehghan M, et al., Prospective Urban Rural Epidemiology study i. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390:2037-49.
371. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al., Emerging Risk Factors Collaboration E-CVUDKBASG. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018;39:1513-23.
372. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392:1015-35.
373. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1368-77.
374. Jackson CH, Joshy G, Lewington S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388:776-86.
375. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3:280-7.
376. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2285-95.

377. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
378. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.
379. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009;32:187-92.
380. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. *Diabetes Care* Jan. 2019;42(Supplement 1):S61-S70.
381. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. *Diabetes Care* Jan. 2019;42(Supplement 1):S90-S102.
382. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD008012.
383. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013;75:335-49.
384. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:247-59.
385. Thom S, Poulter N, Field J, et al., UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:918-29.
386. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
387. Gurfinkel E, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J*. 2004;25:25-31.
388. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1350-8. doi:10.1093/eurheartj/ehm581.
389. Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050.
390. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD005050]. *Acta Med Port*. 2015;28:424-6.
391. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1953-6.
392. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet*. 2018;391:426-7.
393. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al., Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
394. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
395. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 918n of November 15, 2012 "On Approval of the Procedure for providing medical care to patients with cardiovascular diseases" (as amended on February 22, 2019). (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.).
396. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 173n of March 29, 2019 "On approval of the procedure for conducting dispensary monitoring of adults". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы: член-корр. РАН, профессор Барбараш О.Л. (Кемерово), профессор Дупляков Д.В. (Самара), профессор Затейщиков Д.А. (Москва), профессор Панченко Е.П. (Москва), д.м.н. Шахнович Р.М. (Москва), д.м.н. Явелов И.С. (Москва), к.м.н. Яковлев А.Н. (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы: профессор Абугов С.А. (Москва), академик РАН, профессор Алесян Б.Г. (Москва), профессор Архипов М.В. (Екатеринбург), профессор Васильева Е.Ю. (Москва), профессор Галявич А.С. (Казань), профессор Ганюков В.И. (Кемерово), профессор Гиляревский С.Р. (Москва), к.м.н. Голубев Е.П. (Москва), академик РАН, профессор Голухова Е.З. (Москва), профессор Грацианский Н.А. (Москва), профессор Карпов Ю.А. (Москва), профессор Космачева Е.Д. (Краснодар), профессор Лопатин Ю.М. (Волгоград), профессор Марков В.А. (Томск), профессор Никулина Н.Н. (Рязань), к.м.н. Певзнер Д.В. (Москва), профессор Погосова Н.В. (Москва), профессор Протопопов А.В. (Красноярск), профессор Скрыпник Д.В. (Москва), профессор Терещенко С.Н. (Москва), профессор Устюгов С.А. (Красноярск), д.м.н. Хрипун А.В. (Ростов-на-Дону), профессор Шалаев С.В. (Тюмень), профессор Шпектор А.В. (Москва), профессор Якушин С.С. (Рязань).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

В основе рекомендаций лежат результаты крупных кооперативных исследований, метаанализов, регистров, которые являются основой и для других национальных и международных клинических рекомендаций. Учтены основные положения рекомендаций по диагностике и лечению ОКСбпST Европейского общества кардиологов (2015г) и Американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца (2014г), рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2018г), рекомендаций Европейского общества кардиологов по двойной антитромбоцитарной терапии (2017г), рекомендаций Европейского общества кардиологов по хроническим коронарным синдромам (2019г), а также обновленных версий рекомендаций указанных профессиональных сообществ по антитромботической терапии у пациентов с ФП (2016-2019гг). При этом учитывались отличия и особенности оказания медицинской помощи пациентам с ОКС в РФ.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-анестезиолог-реаниматолог.
3. Фельдшер скорой медицинской помощи.
4. Врач скорой медицинской помощи.
5. Врач-терапевт.
6. Врач-терапевт участковый.
7. Врач общей практики (семейный врач).
8. Врач-сердечно-сосудистый хирург.
9. Врач по рентгеноваскулярным методам диагностики и лечения.

Шкала оценки классов рекомендаций ЕОК

Вследствие того, что члены РКО входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
Ila	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица 2

УДД согласно рекомендациям ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица 4

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица 5

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

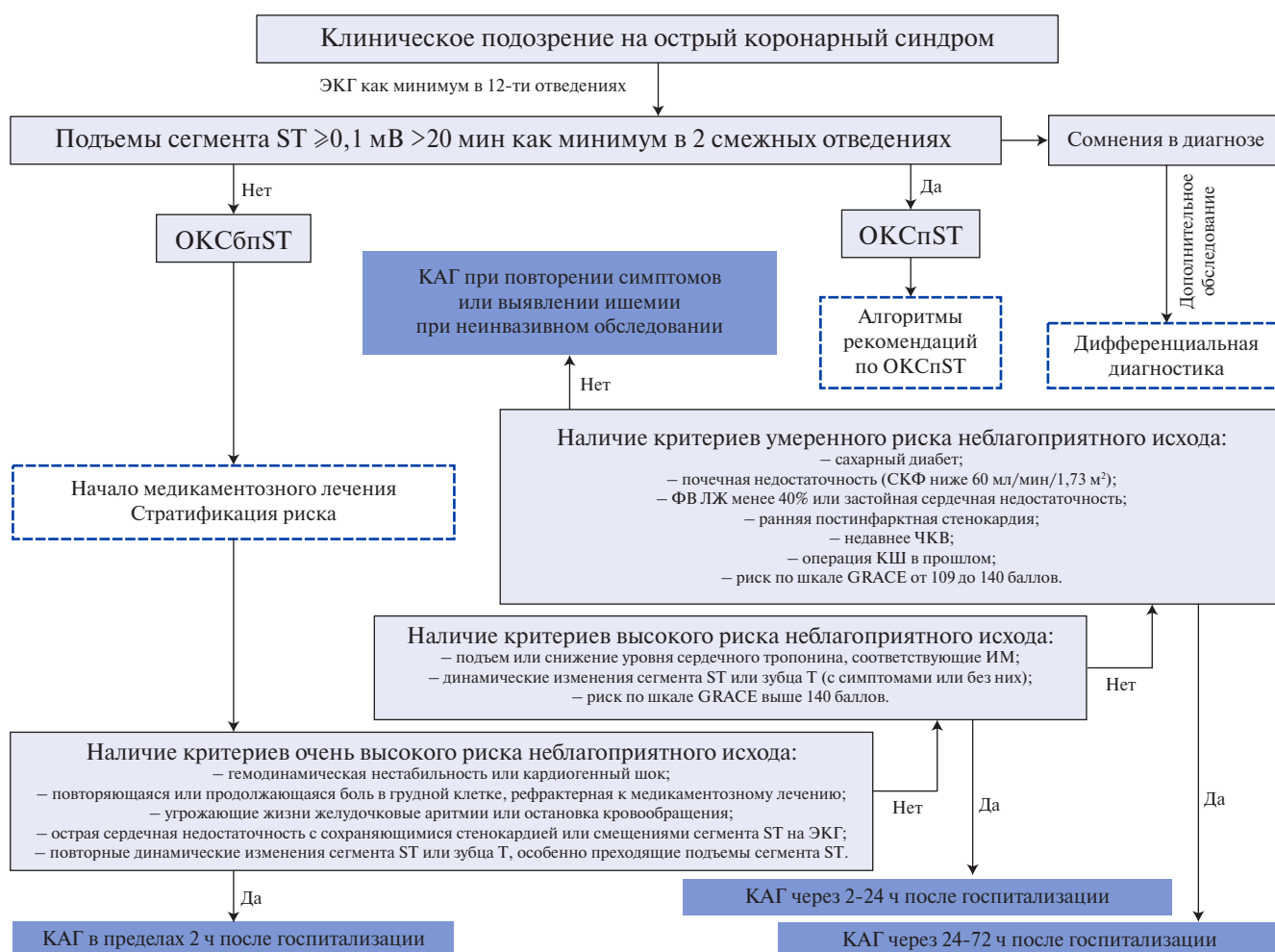
Решение об обновлении принимает Министерство здравоохранения РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями” (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019г).
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015г № 405ан “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)”.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016г № 520н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”.
5. “Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций” ФГБУ “ЦЭКМП” Минздрава России, 2018.

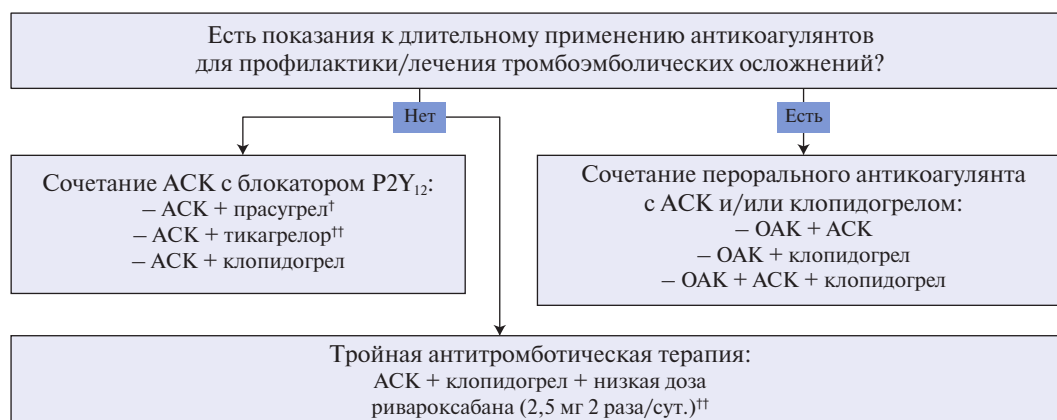
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпST



Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST, ОКСпST — острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиограмма.

Приложение Б2. Выбор пероральных антитромботических препаратов для лечения ОКСбпСТ

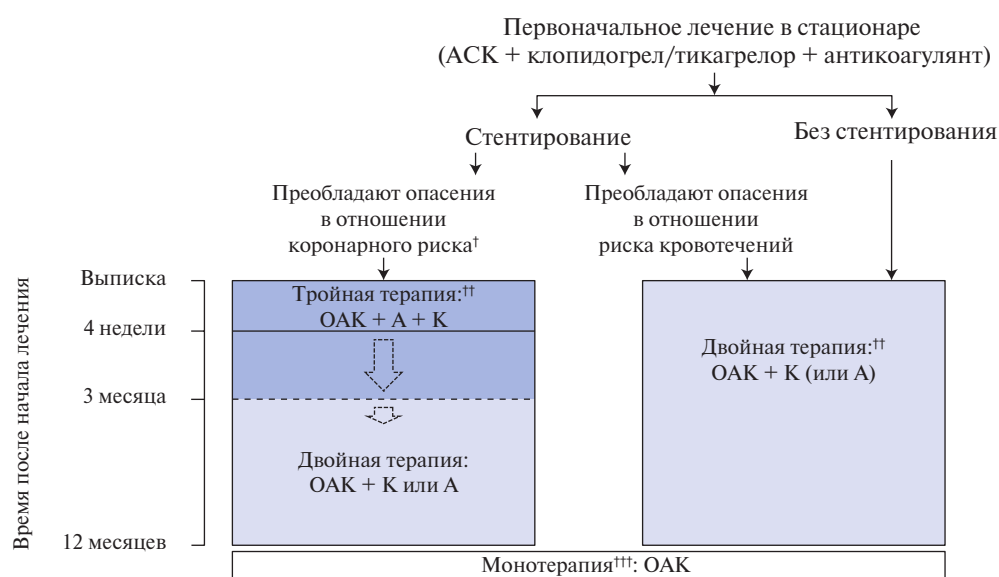


Примечания: в начале лечения осуществляется парентеральное введение антикоагулянта вплоть до 8-х сут. с более ранней отменой после успешного ЧКВ или при быстрой выписке; начинать применение апиксана**, дабигатрана этексилата**, ривароксана** рекомендуется после прекращения парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов; терапевтическая доза препарата из группы не прямых антикоагулянтов (АВК) должна быть подобрана до отмены парентерального антикоагулянта. У пациентов, получавших не прямые антикоагулянты (АВК) до возникновения ОКСбпСТ, вместо парентерального введения антикоагулянтов предпочтительно продолжить пероральный прием препарата из группы не прямых антикоагулянтов (АВК) при условии поддержания значений МНО не ниже 2,0 (при ЧКВ не ниже 2,5).

† — предпочтительнее сочетания АСК** с клопидогрелом** у пациентов с ОКСбпСТ, подвергнутых стентированию КА, не имеющих высокого риска кровотечений и противопоказаний, †† — предпочтительнее сочетания АСК** с клопидогрелом** у пациентов с умеренным или высоким коронарным риском, не имеющих высокого риска кровотечений и противопоказаний.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КА — коронарная артерия, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — антикоагулянты для приема внутрь (апиксан**, дабигатрана этексилат**, ривароксан** или препарат из группы не прямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К)), ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Приложение Б3. Комбинированная анти тромботическая терапия у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов



Примечание: † — ОКС, а также особенности коронарной анатомии/ЧКВ, способные повысить риск ИМ (тромбоз стента для КА*** в анамнезе, возникший на адекватной анти тромботической терапии; имплантация СЛП*** первого поколения; стентирование единственной оставшейся КА; диффузное многососудистое поражение у пациентов с СД; СКФ <60 мл/мин/1,73 м²; одновременная имплантация ≥3 стентов для КА***; одновременное вмешательство на 3-х и более стенозах; бифуркационное стентирование и установка двух стентов для КА***; длина стентированных сегментов >60 мм; вмешательство на хронических окклюзиях; ИМ с подъемом сегмента ST в анамнезе), †† — при очень высоком коронарном риске тройная анти тромботическая терапия может быть продлена, ††† — при очень высоком коронарном риске ДАТТ может быть продолжена >12 мес.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота** в дозе 75-100 мг 1 раз/сут., ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, К — клопидогрел** в дозе 75 мг 1 раз/сут., КА — коронарная артерия, ОАК — антикоагулянты для приема внутрь (апиксан**, дабигатрана этексилат**, ривароксан** или препарат из группы не прямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К)), ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Приложение В. Информация для пациента

Острый коронарный синдром (ОКС) — период обострения ишемической болезни сердца, когда наиболее велика вероятность возникновения инфаркта миокарда и смерти. Наиболее частое проявление ишемии миокарда — ощущение боли или дискомфорта за грудиной. В случаях, когда эти ощущения недавно появились, участились или утяжелились — особенно если они стали возникать в покое, при незначительной физической нагрузке или носить затяжной характер — необходимо срочно обратиться за медицинской помощью (оптимально — вызвать бригаду Скорой медицинской помощи). В подобной ситуации важно оценить выраженность проявлений болезни, опасность осложнений и своевременно обнаружить другие заболевания, способствующие возникновению ОКС, усугубляющие его тяжесть или похожие на него по своим проявлениям. Все это может сделать только врач. Если наличие ОКС подтвердится, врач выберет оптимальный способ лечения, который наряду с лекарственными препаратами в виде таблеток, инъекций и инфузий может включать рентгеновское исследование сосудов сердца, откладывая которое во многих случаях нельзя. По результатам этого исследования станет ясно, есть ли необходимость в восстановлении проходимости коронарных сосудов, и, если есть — как и насколько срочно это надо делать.

Важно понимать, что в большинстве случаев ОКС — проявление прогрессирования атеросклероза, который развивается во всех артериях человека. Поэтому после выписки повышенная угроза повторного возникновения осложнений, связанных с нарушением целостности атеросклеротических бляшек, приводящим к тромбозу, будет сохраняться долго. Поэтому очень важно не прекращать лечение, начатое в стационаре, и сосредоточить усилия на устранении факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза (бросить курить, обеспечить регулярную физическую активность, соблюдение диеты, разработанной для таких случаев, избавиться от избыточной массы тела, поддерживать низкие значения холестерина в крови, обеспечить стойкую нормализацию АД при наличии АГ, поддерживать нормальный уровень сахара в крови при наличии сахарного диабета). Преждевременное прекращение приема некоторых препаратов существенно увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца, поэтому нельзя этого делать, не посоветовавшись с врачом.

Приложение Г1. Критерии диагностики ИМ

Изложены согласно Четвертому универсальному определению ИМ [9].

Критерии диагностики ОИМ

Термин “острый инфаркт миокарда” используется в случаях, когда наряду с доказательством острого повреждения миокарда (характерная динамика уровня биомаркеров в крови) имеются свидетельства острой ишемии миокарда.

Критерии диагностики ОИМ 1 и 2 типов

Повышение и/или снижение концентрации сТн в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сТн в крови, либо его увеличение $>20\%$ при исходно повышенном уровне сТн, если до этого он оставался стабильным (вариация $\leq 20\%$) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда.

Симптомы ишемии миокарда:

- Остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- Выявление внутрикоронарного тромбоза при КАГ или атеротромбоза (или признаков нестабильной АСБ) на аутопсии (для ИМ 1 типа).

Критерии дифференциальной диагностики ИМ 1 и 2 типов представлены на рисунке 1.

Критерии диагностики ОИМ 3 типа

Сердечная смерть у пациента с симптомами, указывающими на ишемию миокарда, сопровождающимися предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или ФЖ, в случаях, когда пациент умирает до появления возможности взятия образцов крови или раньше, чем отмечается повышение активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови, или наличие ИМ подтверждено на аутопсии. При выявлении на аутопсии ИМ в сочетании со свежим или недавно возникшим атеротромбозом (или признаками нестабильной АСБ) в инфаркт-связанной КА ИМ 3 типа должен быть реклассифицирован в ИМ 1 типа.

Критерии диагностики ОИМ 4а типа (первые 48 ч после процедуры ЧКВ)

Повышение концентрации сТн в крови >5 раз от 99-го перцентиля верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация сТн в крови была повышена

и стабильна (вариация $\leq 20\%$) или снижалась, после процедуры он должен повыситься $>20\%$) в сочетании как минимум с одним из признаков острой ишемии миокарда:

- Остро возникшие ишемические изменения ЭКГ;
- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- Ангиографические признаки, указывающие на ограничения коронарного кровотока, связанные с процедурой (диссекция КА, окклюзия/тромбоз крупной эпикардиальной/боковой ветви, разрушение коллатерального кровотока или дистальная эмболизация);
- Посмертное выявление тромба, связанного с процедурой, в целевой артерии, или область некроза в миокарде, кровоснабжаемом этой артерией.

Критерии диагностики ОИМ 4b типа

Критерии ОИМ 1 типа в сочетании с тромбозом стента для КА***, документированным при КАГ или на аутопсии.

Критерии диагностики ОИМ 4с типа

Критерии ОИМ 1 типа, когда при КАГ единственной причиной возникновения ИМ представляется рестеноз (не выявляются другие поражения, потенциально связанные с развившимся ИМ, нет признаков внутрикоронарного тромбоза).

Критерии диагностики ОИМ 5 типа (первые 48 ч после операции КШ)

Повышение концентрации сТн в крови >10 раз от 99-го перцентиля от верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация сТн в крови была повышена и стабильна (вариация $\leq 20\%$) или снижалась, после процедуры он должен повыситься $>20\%$) в сочетании как минимум с одним из признаков острой ишемии миокарда:

- Появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- Острая окклюзия шунта или нативной КА, документированная при КАГ.

Для биохимической диагностики ОИМ должны использоваться методы определения концентрации сТн в крови, обеспечивающие коэффициент вариации определений 99-го перцентиля верхней референсной границы не выше 20% (оптимально — не выше 10%).



Рис. 1. Диагностика и дифференциальная диагностика ОИМ 1 и 2 типов [9].

Сокращение: ХБП — хроническая болезнь почек.

Критерии диагностики ранее перенесенного ИМ

- Патологические зубцы Q на ЭКГ (с наличием предшествующих симптомов или без них) при отсутствии неишемических причин для их появления.
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия участков миокарда с потерей жизнеспособности, характерных для ишемической этиологии.
- Морфологические находки, характерные для перенесенного ИМ.

Приложение Г2. Лекарственные средства, догоспитальное применение которых влияет на последующее лечение пациента с ОКСб/ST

Препарат	Что учитывается	Как влияет на последующее лечение
АСК**	Нагрузочная доза	Разжевать 150-325 мг АСК**, если нагрузочная доза на догоспитальном этапе не дана; в остальных случаях продолжить прием в дозе 75-100 мг 1 раз/сут.
АСК**	Длительный прием	Если пациент регулярно принимал АСК** как минимум в предшествующую неделю, нагрузочная доза не требуется.
Тикагрелор**	Нагрузочная доза	180 мг вне зависимости от предшествующего использования клопидогрела** (при отсутствии противопоказаний); если нагрузочная доза принята на догоспитальном этапе — через 12 ч принять 90 мг, затем по 90 мг 2 раза/сут.
Тикагрелор**	Длительный прием	Если пациент постоянно принимает тикагрелор**, продолжить в дозе 90 мг 2 раза/сут. без дополнительной нагрузочной дозы (перед ЧКВ дополнительно принять 90 мг).
Клопидогрел**	Нагрузочная доза	Если не планируется ЧКВ — 300 мг, со следующих суток — по 75 мг ежедневно. Если планируется ЧКВ — #600 мг; возможен также переход на тикагрелор** — первая доза 180 мг (если нет противопоказаний). Со следующих суток по 75 мг ежедневно.
Клопидогрел**	Длительный прием	Пациентам, длительно получающим клопидогрел**, дополнительную нагрузочную дозу давать нецелесообразно, однако перед ЧКВ рекомендуется дополнительный прием #600 мг.
Прасургел	Нагрузочная доза	60 мг у пациентов, не получавших других ингибиторов P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС) (при отсутствии противопоказаний), со следующих суток по 10 мг ежедневно (у пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела ниже 60 кг — по 5 мг ежедневно).
Прасургел	Длительный прием	Если пациент постоянно принимает прасургел, продолжить в дозе 10 мг ежедневно (у пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела ниже 60 кг — по 5 мг ежедневно) без дополнительной нагрузочной дозы.
НФГ (гепарин натрия**)	Доза, время начала введения, способ введения (только в/в болюс, болюс и начало в/в инфузии, в/в инфузия без болюса)	Если в/в вводился болюс НФГ** без последующей его инфузии, рекомендуется начать в/в инфузию НФГ** без введения дополнительного болюса. Если догоспитально была начата в/в инфузия НФГ**, рекомендуется ее продолжить в стационаре. В сложных случаях у пациентов, которым недавно в/в вводили НФГ**, при выборе начальной дозы НФГ** можно учитывать величину АЧТВ. Переход на эноксапарин натрия** не рекомендуется.
Эноксапарин натрия**	Доза, время последней инъекции	Если вскоре после в/в болюса или в/в инфузии НФГ** планируется ЧКВ, во время вмешательства рекомендуется ввести дополнительно болюсом 2000-5000 ЕД НФГ** для поддержания необходимого АВС. Переход на эноксапарин натрия** не рекомендуется.
Эноксапарин натрия**	Доза, время последней инъекции	Если была введена лечебная доза эноксапарина натрия** (п/к 1 мг/кг), рекомендуется продолжить ее использование (инъекции с интервалами 12 ч). Переход на НФГ** не рекомендуется. Особенности применения при ЧКВ. Если до ЧКВ от п/к инъекции лечебной дозы (п/к 1 мг/кг) прошло <8 ч, дополнительного введения антикоагулянта не требуется (если это была единственная п/к инъекция эноксапарина натрия**, перед процедурой рекомендуется ввести в/в болюс 0,3 мг/кг). Переход на НФГ** не рекомендуется. Если до ЧКВ от п/к инъекции лечебной дозы (п/к 1 мг/кг) прошло 8-12 ч, перед процедурой рекомендуется ввести в/в болюс 0,3 мг/кг. Переход на НФГ** не рекомендуется. Если до ЧКВ от п/к инъекции лечебной дозы (п/к 1 мг/кг) прошло >12 ч, во время вмешательства можно использовать любой антикоагулянт.
Фондапаринукс натрия	Доза, время последней инъекции	При продолжении использования фондапаринукса натрия следующее п/к введение в дозе 2,5 мг — через сутки после первоначального, далее по 2,5 мг ежедневно. Во время ЧКВ следует в/в вводить НФГ** — первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной АВС.
Антикоагулянты непрямые (АВК)	Значение МНО	У пациентов, принимающих препарат из группы непрямых антикоагулянтов (АВК), рекомендуется как можно скорее получить информацию о величине МНО и до этого воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов. Если значения МНО ≥2,0 (для ЧКВ ≥2,5), рекомендуется продолжить прием препарата из группы непрямых антикоагулянтов (АВК) и воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов.
Апиксабан**, дабигатран этексилат**, ривароксабан**	Доза, время последнего приема	Рекомендуется начать парентеральное введение антикоагулянтов через 12 ч после приема последней дозы апиксана** или дабигатрана этексилата**, через сутки после приема последней дозы ривароксана** (кроме случаев, когда ривароксабан** применялся в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.). При ЧКВ рекомендуется вводить стандартные дозы парентеральных антикоагулянтов вне зависимости от приема последней дозы апиксана**, дабигатрана этексилата**, ривароксана**.
β-АБ	Доза, время последнего приема	Учитывается при оценке АД, ЧСС и последующей дозировки лекарственных средств.

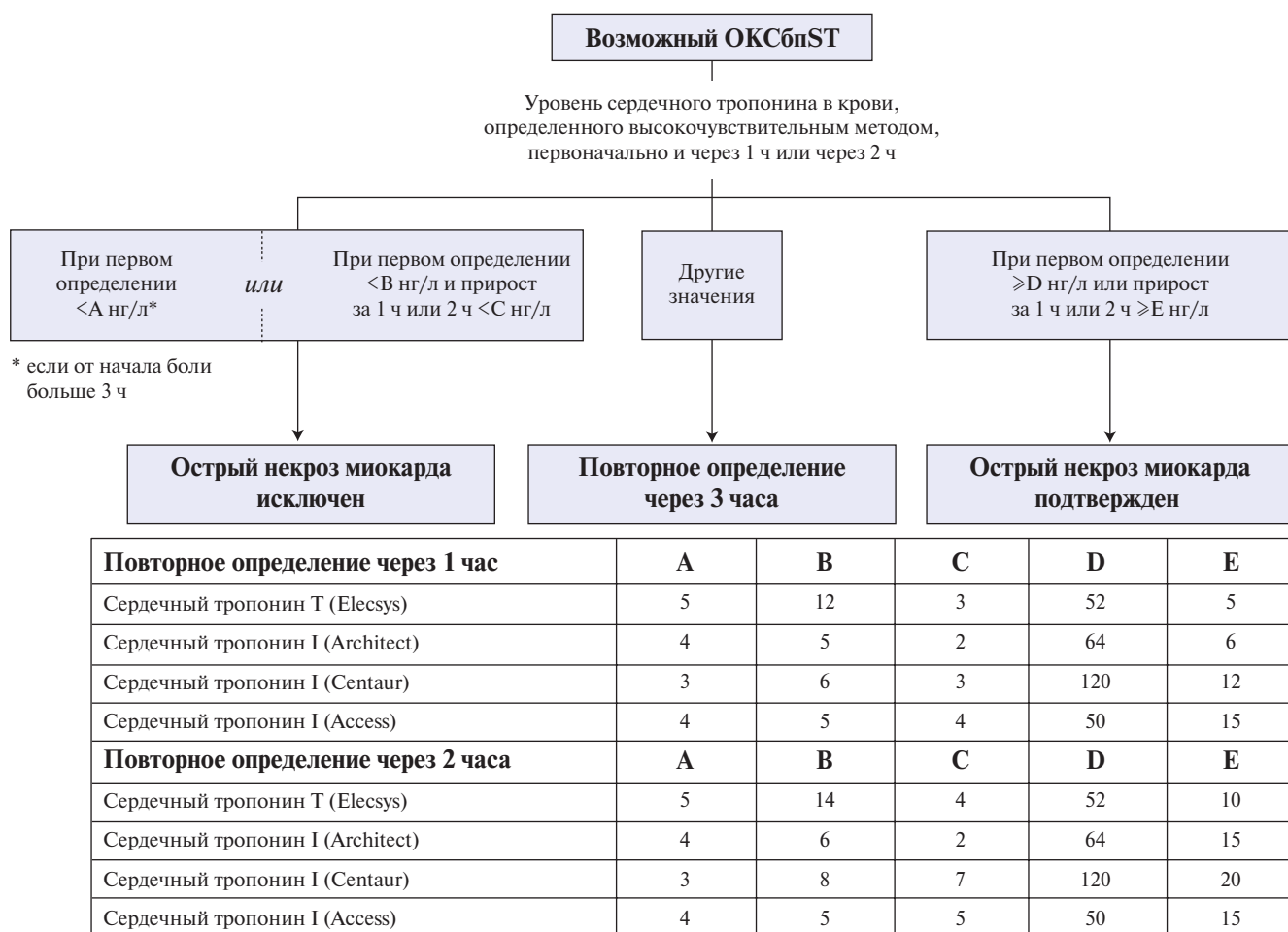
Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АВС — активированное время свертывания, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТХ — анатомо-терапевтическая-химическая классификация, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, в/в — внутривенно, МНО — международное нормализованное отношение, НФГ — нефракционированный гепарин, п/к — подкожно, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Приложение Г3. Причины повышения уровня сТн в крови. Изложены согласно Четвертому универсальному определению ИМ [9]

Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда — Изъязвление/разрыв АСБ с тромбозом	
Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда за счет дисбаланса потребности и доставки кислорода	
<p><i>Снижение перфузии миокарда:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Спазм КА — Дисфункция микрососудов — Эмболия в КА — Диссекция КА — Устойчивая брадиаритмия — Гипотония или шок — Дыхательная недостаточность — Тяжелая анемия 	<p><i>Повышение потребности миокарда в кислороде:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Устойчивая тахикардия — Тяжелая гипертония с или без гипертрофии ЛЖ
Другие причины повреждения (некроза) миокарда	
<p><i>Сердечные причины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Сердечная недостаточность — Миокардит — Кардиомиопатия (любая) — Синдром такоцубо — Процедуры реваскуляризации миокарда — Другие вмешательства на сердце — Катетерная абляция — Дефибрилляция — Контузия сердца 	<p><i>Несердечные причины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Сепсис, инфекционное заболевание — ХБП — Инсульт — Субарахноидальное кровоизлияние — ТЭЛА, легочная гипертензия — Инфильтративные заболевания — Химиотерапевтические препараты — Критические состояния — Тяжелая физическая нагрузка

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек.

Приложение Г4. Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с учетом уровней сТн в крови, определенных высокочувствительными методами при госпитализации и через 1 или 2 ч



Примечание: представлены лабораторные методы определения реагентами разных фирм, проверенные в рамках данного протокола [29-46]. Если после двух определений уровня сТн в крови высокочувствительным методом с интервалом в 1 ч ни подтвердить, ни отвергнуть ИМ не удастся, при сохраняющемся клиническом подозрении на ОКС рекомендуется дополнительное определение через 3-6 ч.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST.

Приложение Г5. Алгоритм исключения и подтверждения острого некроза миокарда с учетом уровней сТн в крови, определенных высокочувствительными методами при госпитализации и через 3 ч



Примечание: † — 99-й перцентиль верхней референсной границы для данного метода определения, †† — величина изменения зависит от метода определения сТн [29-46].

Приложение Г6. Изменения ЭКГ, влияющие на лечение пациента с ОКСбпST

Признак	Изменение подхода к лечению пациента
ФП, в т.ч. на ЭКГ, зафиксированных ранее	Вероятная необходимость постоянного приема антикоагулянта. В дополнение к АСК** в большинстве случаев рекомендуется использовать клопидогрел**.
Тахикардия, особенно сохраняющаяся после купирования болевого синдрома	Может быть как реакцией на боль, так и признаком СН. В последнем случае раннее начало применения β-АБ (особенно его в/в введение) увеличивает риск развития кардиогенного шока. В этом случае до начала использования β-АБ следует оценить сократительную способность и ФВ ЛЖ и, если они снижены — отложить начало применения препаратов этой группы или первоначально использовать небольшие дозы.
Брадикардия	Оценить наличие противопоказаний к использованию β-АБ, верапамила**, дилтиазема. Попытаться выяснить причину брадикардии. Оценить наличие показаний к установке временного ЭКС***.
Нарушение АВ- проводимости	Оценить наличие противопоказаний к использованию β-АБ, верапамила**, дилтиазема. Оценить наличие показаний к установке временного ЭКС***.
Желудочковые нарушения ритма	При наличии жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма или очевидной связи желудочковых аритмий с ишемией рекомендуется ранняя инвазивная стратегия ведения пациента.
Оценка динамики сегмента ST и зубцов Т БЛНПГ	Требуется оценка всех имеющихся ЭКГ для выявления признаков, характерных для острой ишемии миокарда. Усложняет отнесение пациента к категории ОКСнST и ОКСбпST. При отсутствии в анамнезе данных о наличии БЛНПГ рекомендуется констатировать наличие ОКСнST.
Удлинение интервала QT	Может быть следствием электролитных расстройств, приема лекарственных средств, удлиняющих QT. Является ограничением для использования препаратов, удлиняющих QT. Необходимо нормализовать уровень калия и магния в крови, избегать выраженной брадикардии.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АСК — ацетилсалициловая кислота, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, в/в — внутривенно, ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Приложение Г7. Категории риска неблагоприятного исхода при ОКСбпСТ

Очень высокий риск
• Нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок
• Продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению
• Угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения
• Механические осложнения ОИМ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана)
• Острая СН
• Повторяющиеся динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т, особенно с преходящим подъемом сегмента ST
Высокий риск
• Подъем или снижение концентрации сТн в крови, соответствующие критериям ИМ
• Динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т (с симптомами или бессимптомные)
• Сумма баллов по шкале GRACE >140 баллов
Умеренный (промежуточный) риск
• СД
• Почечная недостаточность (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)
• ФВ ЛЖ <40% или застойная СН
• Ранняя постинфарктная стенокардия
• Недавнее ЧКВ
• Операция КШ в анамнезе
• Сумма баллов по шкале GRACE от 109 до 140 баллов
Низкий риск
• Отсутствие указанных выше критериев

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОИМ — острый инфаркт миокарда, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, сТн — сердечный тропонин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Приложение Г8. Оценка риска неблагоприятного исхода при ОКСбпСТ с использованием шкалы GRACE

Фактор риска	Число баллов	Фактор риска	Число баллов
Возраст (годы)		Класс по Killip	
≤30	0	I	0
30-39	8	II	20
40-49	25	III	39
50-59	41	IV	59
60-69	58	Уровень креатинина в крови (мг/дл)	
70-79	75	0-0,39	1
80-89	91	0,40-0,79	4
≥90	100	0,80-1,19	7
ЧСС (уд./мин)		1,20-1,59	10
≤50	0	1,60-1,99	13
50-69	3	2,0-3,99	21
70-89	9	≥4,0	28
90-109	15	Другие факторы	
110-149	24	Остановка сердца при поступлении	39
150-199	38	Смещения сегмента ST, инверсия зубца Т	28
≥200	46	Повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови*	14
САД (мм рт.ст.)		Риск смерти в стационаре	Сумма баллов
≤80	58	Низкий (<1%)	≤108
80-99	53	Умеренный (1-3%)	109-140
100-119	43	Высокий (>3%)	≥141
120-139	34		
140-159	24		
160-199	10		
≥200	0		

Примечания: * — при создании данной шкалы использовали сТн “обычной” чувствительности.

Другие варианты шкалы GRACE 1.0 для оценки отдаленного прогноза заболевания, а также суммы случаев смерти и ИМ представлены в Интернет по адресу https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx [48, 91, 94-97].

Усовершенствованный вариант шкалы GRACE (GRACE 2.0) представлен в Интернет по адресу https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html [97].

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, сТн — сердечный тропонин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Приложение Г9. Оценка риска кровотечений при ОКСбпСТ

Шкала CRUSADE

Фактор риска	Число баллов	Фактор риска	Число баллов
ЧСС (уд./мин)		КлКр (мл/мин)	
≤70	0	≤5	39
71-80	1	>15-30	35
81-90	3	>30-60	28
91-100	6	>60-90	17
101-110	8	>90-120	7
111-120	10	>120	0
>120	11	Другие факторы	
САД (мм рт.ст.)		Женский пол	8
≤90	10	СН	7
91-100	8	Другое сосудистое заболевание	6
101-120	5	СД	6
121-180	1	Риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов
181-200	3	Очень низкий (3,1%)	≤20
≥201	5	Низкий (5,5%)	21-30
Гематокрит (%)		Умеренный (8,6%)	31-40
≤31,0	9	Высокий (11,9%)	41-50
31,0-33,9	7	Очень высокий (19,5%)	>50
34,0-36,9	3		
37,0-39,9	2		
≥40,0	0		

Сокращения: КлКр — клиренс креатинина, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Шкала PRECISE-DAPT

Представлена в Интернет по адресу: <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>

Приложение Г10. Медикаментозное лечение ОКСбпST

Препарат	Рекомендуемая доза
Антиагреганты (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC)	
АСК**	Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 150-325 мг (разжевать и проглотить), со 2-х сут. 75-100 мг 1 раз/сут.
Клопидогрел**	Внутрь; первая доза 300 мг, со 2-х сут. 75 мг 1 раз/сут. При планируемом ЧКВ: внутрь; нагрузочная доза #600 мг, затем 75 мг 1 раз/сут.
Прасургрел	Внутрь; 60 мг, со следующих суток по 10 мг 1 раз/сут. (у пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела ниже 60 кг — по 5 мг 1 раз/сут.).
F(ab') ₂ фрагменты антител моноклональных FRaMon	В/в; 0,25 мг/кг в течение 3-5 мин.
Тикагрелор**	Внутрь; первая доза 180 мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза/сут.; при продлении лечения через 1 год после ИМбпST у пациентов с высоким риском коронарных осложнений — по 60 мг 2 раза/сут.
Эптифибатид	В/в; болюс 180 мкг/кг, затем инфузия 2 мкг/кг/мин, через 10 мин после начала инфузии второй болюс 180 мкг/кг, инфузию продолжать не менее 12 ч.
Антикоагулянты для парентерального введения	
Бивалирудин	<i>При начале введения до ЧКВ:</i> в/в, болюсом 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч продолжительностью ≤72 ч; перед ЧКВ дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). <i>При начале введения непосредственно перед ЧКВ:</i> в/в болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе до 4 ч). Если до ЧКВ проводилась в/в инфузия НФГ**, ее следует прекратить и начать вводить бивалирудин через 30 мин.
НФГ (гепарин натрия**)	В/в, болюсом 60-70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц). <i>При ЧКВ на фоне начатой в/в инфузии НФГ**:</i> в/в болюсом 2000-5000 ЕД, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать АВС 250-350 сек (200-250 сек при применении ингибиторов ГПР IIb/IIIa). <i>При ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты:</i> в/в болюсом 70-100 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать АВС 250-350 сек (200-250 сек в сочетании с ингибиторами ГПР IIb/IIIa).
Фондапаринукс натрия	П/к 2,5 мг 1 раз/сут.; перед ЧКВ на фоне применения фондапаринукса ввести НФГ** в/в болюсом 85 ЕД/кг, при необходимости повторные болюсы с целью поддерживать АВС 250-350 сек (200-250 сек при применении ингибиторов ГПР IIb/IIIa).
Эноксапарин натрия**	П/к 1 мг/кг 2 раза/сут. Особенности при почечной недостаточности: у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² п/к 1 мг/кг 1 раз/сут. <i>При ЧКВ на фоне п/к введения эноксапарина натрия**:</i> если до ЧКВ было сделано как минимум две п/к инъекции эноксапарина натрия**, в первые 8 ч после очередной инъекции дополнительного антикоагулянта не требуется; если до ЧКВ была сделана только одна п/к инъекция эноксапарина натрия** или ЧКВ выполняется через 8-12 ч после п/к инъекции — ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг эноксапарина натрия**; если ЧКВ выполняется через >12 ч после п/к инъекции — возможно применение любого антикоагулянта. <i>Перед ЧКВ у пациентов, до этого не получавших антикоагулянты:</i> в/в болюсом 0,5 мг/кг.
Антикоагулянты для приема внутрь	
Антикоагулянты непрямого действия (АВК)	Внутрь; доза подбирается индивидуально для поддержания МНО в границах целевого диапазона не <70%: — 2,0-2,5 в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC); — 2,5-3,5 в качестве монотерапии. Полное антитромботическое действие проявляется через 5 сут. после начала подбора дозы. Дозу можно считать условно подобранной, если два последовательных дня МНО находится в границах целевого диапазона (в последующем может потребоваться ее дальнейшая коррекция, чтобы добиться минимальных колебаний МНО в границах целевого диапазона).
Апиксабан**	Внутрь; 5 мг 2 раза/сут. (2,5 мг 2 раза/сут. при наличии как минимум 2 критериев — возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, уровень креатинина в крови ≥133 мкмоль/л) у пациентов с неклапанной ФП (в т.ч. после стентирования КА).
Дабигатран этексилат**	Внутрь; 100 мг 2 раза/сут. или 150 мг 2 раза/сут. и у пациентов с неклапанной ФП (в т.ч. после стентирования КА).
Ривароксабан**	Внутрь; доза зависит от показаний к применению и функции почек: — 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с антиагрегантами (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC) у пациентов, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов для профилактики или лечения тромбозомболических осложнений; — 15 мг 1 раз/сут. (10 мг 1 раз/сут. при КлКр 30-49 мл/мин) после стентирования КА у пациентов с неклапанной ФП (в сочетании с антиагрегантом (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, B01AC)); — 20 мг 1 раз/сут. (15 мг 1 раз/сут. при КлКр 30-49 мл/мин) у пациентов с неклапанной ФП.
β-АБ^{†††}	
Карведилол ^{†††} **	Внутрь; начальная доза 3,125-6,25 мг 2 раза/сут., при хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 3-10 сут. до 25 мг 2 раза/сут.
Метопролол**	1. В/в медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг каждые 2 мин до максимальной дозы 15 мг; при хорошей переносимости через 15 мин после последнего в/в введения 25-50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем 2-3 раза в сут. при применении короткодействующего метопролола** или 1 раз/сут. для пролонгированных лекарственных форм. 2. Внутрь; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут. за 2-3 приема (или однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм).

Эсмолол	В/в инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин, при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20-30 мин после прекращения введения. При переходе на прием других β-АБ внутрь через 1 ч после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы β-АБ, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД.
ИАПФ: лечение с 1-х сут. заболевания^{&&&}	
Каптоприл ^{**}	Внутрь: первая доза 6,25 мг, через 2 ч — 12,5 мг, через 10-12 ч — 25 мг; целевая доза 50 мг 2-3 раза/сут.
Лизиноприл ^{**}	Внутрь: первая доза 5 мг, через 24 ч — 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз/сут.
Зофеноприл	Внутрь: первая доза 7,5 мг, через 12 ч еще 7,5 мг, затем при САД >100 мм рт.ст. удвоение дозы каждые 12 ч до 30 мг 2 раза/сут.; возможен более медленный режим титрования дозы — 7,5 мг 2 раза/сут. в 1-2-е сут., 15 мг 2 раза/сут. на 3-4-е сут., затем 30 мг 2 раза/сут.
ИАПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания^{&&&}	
Каптоприл ^{&,**}	Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза/сут.
Рамиприл ^{&,&&}	Внутрь; начальная доза 1,25-2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза/сут.
Трандолаприл ^{&}	Внутрь; начальная доза 0,5-1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз/сут.
Эналаприл ^{&,**}	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза/сут.
Антагонисты ангиотензина II^{&&&}	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза/сут.
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов^{&&&}	
Эплеренон ^{&,&&}	Внутрь; первая доза 25 мг 1 раз/сут., при хорошей переносимости у пациентов, не принимающих амиодарон ^{**} , дилтиазем или верапамил ^{**} , в ближайшие 4 нед. увеличение дозы до 50 мг 1 раз/сут.
Органические нитраты	
Нитроглицерин ^{**}	В/в инфузия 5-200 мкг/мин; обычно сначала инфузия 10-20 мкг/мин с возможным увеличением на 5-10 мкг/мин каждые 5-10 мин до уменьшения симптомов и/или снижения САД на 10-15% при исходно нормальном АД и на 25-30% при АГ (но не ниже 95 мм рт.ст.).

Примечания: в таблице представлены лекарственные средства, наиболее изученные при ОКС. Не исключено применение других лекарственных средств с аналогичным механизмом действия.

В пределах каждой группы препараты перечислены по алфавиту.

[†] — могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью, ^{††} — в каждом конкретном случае дозы β-АБ могут быть меньше или несколько выше в зависимости от индивидуальной переносимости и клинического эффекта у конкретного пациента; у пациентов с хронической СН при существенно нарушенной сократительной функции ЛЖ положительное влияние на выживаемость показано для бисопролола в целевой дозе 10 мг 1 раз/сут., карведилола^{**} в целевой дозе 25 мг 2 раза/сут. и метопролола^{**} пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз/сут., ^{†††} — у пациентов с ИМ и существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ≤40%) показано положительное влияние на смертность, [&] — доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов с СН (в т.ч. переходящей в ранние сроки ИМ) и/или ФВ ЛЖ <40%, ^{&&} — доказательства положительного влияния на прогноз получены у пациентов без выраженного снижения сократительной способности ЛЖ, ^{&&&} — указаны препараты с положительным влиянием на смертность после ИМ; особенности подбора дозы у конкретного пациента зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удастся, следует использовать максимально переносимую дозу.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АВС — активированное время свертывания, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТХ — анатомо-терапевтическая-химическая классификация, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, в/в — внутривенно, ГПР — рецепторы гликопротеина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST, КА — коронарная артерия, КлКр — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, п/к — подкожно, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Приложение Г11. Дозы антитромботических лекарственных средств при нарушенной функции почек

Препарат		рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 30-59 мл/мин	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 15-29 мл/мин	рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² или КлКр <15 мл/мин
Антиагреганты (АТХ-группа антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)				
АСК**	Неотложная помощь	Дозировка не меняется		
	Плановое назначение	Согласно инструкции, АСК** противопоказана при тяжелом нарушении функции почек без уточнения уровня КлКр/рСКФ. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения.		
Клопидогрел** ¹	Неотложная помощь	Обычная доза	Обычная доза	Нет данных. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения с учетом данных инструкции ² .
	Плановое назначение	Обычная доза	Обычная доза	
Прасургел		Обычная доза	Обычная доза	Опыт применения прасургела у пациентов с ПН ограничен. Для пациентов с ПН, включая пациентов с терминальной ПН, коррекции дозы не требуется. Рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют.
Тикагрелор** ³		Обычная доза	Обычная доза	Отсутствует информация о применении препарата у пациентов на гемодиализе, поэтому его применение у этих пациентов не показано. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с ПН. Тем не менее, Рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют.
F(ab') ₂ фрагменты антител моноклональных FRaMon		В инструкции к препарату нет ограничений со стороны функции почек. Рекомендуется учитывать общий риск геморрагических осложнений.		
Эптифибатид ¹		КлКр ≥50 мл/мин: обычная доза. КлКр ≥30, но <50 мл/мин: доза для инфузии снижена до 1,0 мкг/кг/мин.	Данных нет. Клинические рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют.	
Антикоагулянты				
НФГ (гепарин натрия)**		Доза подбирается под контролем АЧТВ независимо от фильтрационной функции почек		
Эноксапарин натрия**		Обычная доза	Согласно инструкции, при тяжелой ПН (без указания количественного уровня): у пациентов <75 лет: увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч; у пациентов ≥75 лет: увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч, при этом доза на каждое введение — 1 мг/кг [2].	Не рекомендуется (нет данных).
Фондапаринукс натрия ¹		Не рекомендован у пациентов с КлКр <20 мл/мин. Коррекция дозы не требуется у пациентов с КлКр ≥20 мл/мин.		
Бивалирудин		Доза не меняется, за исключением пациентов, которым предстоит ЧТКВ: скорость инфузии должна быть снижена до 1,4 мг/кг/ч. (первоначальная доза 0,75 мг/кг, которую вводят струйно, не изменяется). Во время проведения ЧТКВ рекомендуется проводить контроль времени свертывания, например, АВС. Значение АВС необходимо проверять через 5 мин после струйного введения первоначальной дозы. Если величина АВС составляет <225 сек, то необходимо повторно струйно ввести препарат в дозе 0,3 мг/кг и еще раз проверить АВС через 5 мин после введения повторной дозы.	Противопоказан.	
Ривароксабан ¹ в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.		Доза без изменений, но применять с осторожностью при одновременном назначении препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови.	Доза без изменений, но применять с осторожностью.	Противопоказан (данных нет).

Примечание: ¹ — для данных препаратов, согласно инструкции, оценка функции почек с целью безопасности их назначения, должна производиться с использованием КлКр, ² — после повторных приемов клопидогрела** в дозировке 75 мг/сут. у пациентов с тяжелым поражением почек (КлКр — от 5 до 15 мл/мин) ингибирование аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел** в дозировке 75 мг/сут., ³ — в качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Сокращения: АВС — активированное время свертывания, АТХ — анатомо-терапевтическая-химическая классификация, АСК — ацетилсалициловая кислота, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КлКр — клиренс креатинина, НФГ — нефракционированный гепарин, ПН — почечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЧТКВ — чрескожное транслюминальное коронарное вмешательство.

Приложение Г12. В/в инсулинотерапия при ОКСбпСТ**Показания для инсулинотерапии у пациентов ОКСбпСТ и СД**

- СД 1 типа;
- Уровень глюкозы плазмы при поступлении и последующих определениях стойко >10 ммоль/л;
- Диабетический кетоацидоз;
- Гиперосмолярное гипергликемическое состояние;
- Известное лечение высокими дозами глюкокортикоидов;
- Парентеральное питание;
- Тяжелое/критическое состояние;
- Кардиогенный шок, выраженная застойная СН, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотензия, тяжелые нарушения сердечного ритма;
- Любая степень нарушения сознания.

Алгоритм для непрерывной в/в инфузии инсулинов

• Непрерывная в/в инфузия инсулинов проводится через отдельный инфузомат с применением раствора инсулинов и аналогов быстрого действия с концентрацией 1 ед./1 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. В отсутствие инфузомата допускается в/в капельное введение.

• Рекомендуется определять уровень глюкозы в плазме крови 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне минимум 4 ч; затем 1 раз в 2 ч в течение 4 ч; в дальнейшем — 1 раз в 4 часа. У пациентов в критическом состоянии требуется определять глюкозу в плазме крови 1 раз в час даже при стабильном целевом уровне.

• Рекомендуемая средняя начальная скорость непрерывной в/в инфузии инсулинов у пациентов, уже имеющих уровень глюкозы в плазме крови в целевом диапазоне — 0,5-1 ед./ч, для не находящихся в целевом диапазоне — 2-3 ед./ч (при наличии кетоацидоза — 0,1 ед./кг массы тела в час (но не более 15 ед./ч)). Более низкая начальная скорость ($<0,5$ ед./ч) используется при дефиците массы тела, почечной, печеночной или надпочечниковой недостаточности. Более высокая начальная скорость (>3 ед./ч) используется при сверхвысокой гипергликемии (>25 ммоль/л) и предполагаемой инсулинорезистентности (выраженном ожирении, признаках инфекции, хронической терапии глюкокортикоидами).

• Одновременно с непрерывной в/в инфузией инсулина желательно наладить инфузию 5-10% раствора декстрозы (требуется вводить 5 г декстрозы** в час). Важно вводить инсулины и декстрозу** через разные инфузионные системы, т.к. требуется частая раздельная коррекция скорости инфузии каждого из двух растворов. При уровне глюкозы в плазме крови >14 ммоль/л декстрозу не вводят (до следующего определения ее уровня).

• При уровне глюкозы в плазме крови $<3,3$ ммоль/л требуется остановить инфузию инсулинов и ввести в/в 30-60 мл 40% раствора декстрозы**, при необходимости повторять введение декстрозы** каждые 20 мин. После двукратного подтверждения уровня глюкозы плазмы $>3,9$ ммоль/л следует возобновить инфузию инсулинов с меньшей скоростью.

• При переходе на п/к введение инсулинов их инфузию прекращают через 1-2 ч после первой п/к инъекции инсулинов и аналога быстрого действия или через 2-3 ч после первой инъекции инсулинов и аналогов длительного действия.

Рекомендуемая скорость инфузии инсулина в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови

Глюкоза (ммоль/л)	$<3,9$	3,9-6,1	6,2-6,6	6,7-8,3	8,4-9,9	10-13,3	13,4-16,6	16,7-19,9	>20
Скорость введения инсулинов (ед./ч)	Не вводить	0,2	0,5	1	1,5	2	3	4	6

У отдельных пациентов (ранее получавших >80 ЕД инсулинов в сут., получающих глюкокортикостероиды, не достигающих целевой гликемии при использовании предлагаемого алгоритма) может потребоваться использование более интенсивных алгоритмов. У пациентов с повторным определением уровня глюкозы в плазме крови $<3,9$ ммоль/л (два раза подряд) требуется перейти на менее интенсивный алгоритм. Ознакомиться с этими алгоритмами можно в рекомендациях по ведению пациентов с СД.



Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Члены Рабочей группы: Ревишвили А. Ш. (председатель), Артюхина Е. А.* (секретарь), Глезер М. Г., Базаев В. А., Баталов Р. Е., Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Давтян К. В., Иваницкий Э. А., Ковалев А. С., Криволапов С. Н., Лебедев Д. С., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Мамчур С. Е., Михайлов Е. Н., Неминуший Н. М., Попов С. В., Рзаев Ф. Г., Романов А. Б., Сергуладзе С. Ю., Сопов О. В., Филатов А. Г.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: брадиаритмии, нарушение проводимости, дисфункция синусового узла, синдром слабости синусового узла, предсердно-желудочковая блокада, имплантируемые устройства, электрокардиостимуляторы клинические рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): artelena.71@mail.ru

Для цитирования: Ревишвили А. Ш., Артюхина Е. А., Глезер М. Г., Базаев В. А., Баталов Р. Е., Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Давтян К. В., Иваницкий Э. А., Ковалев А. С., Криволапов С. Н., Лебедев Д. С., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Мамчур С. Е., Михайлов Е. Н., Неминуший Н. М., Попов С. В., Рзаев Ф. Г., Романов А. Б., Сергуладзе С. Ю., Сопов О. В., Филатов А. Г. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448

2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing, Russian Association of Cardiovascular Surgeons

Endorsed by: Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Task Force: Revishvili A. Sh. (Chairman), Artyukhina E. A.* (Secretary), Glezer M. G., Bazaev V. A., Batalov R. E., Bokeria L. A., Bokeria O. L., Davtyan K. V., Ivanitsky E. A., Kovalev A. S., Krivolapov S. N., Lebedev D. S., Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Mamchur S. E., Mikhailov E. N., Neminushchy N. M., Popov S. V., Rzaev F. G., Romanov A. B., Serguladze S. Yu., Sopov O. V., Filatov A. G.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the Task Force was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: bradyarrhythmias, conduction disorders, sinus node dysfunction, sinus node weakness syndrome, atrioventricular block, implantable devices, pacemakers, clinical guidelines.

For citation: Revishvili A. Sh., Artyukhina E. A., Glezer M. G., Bazaev V. A., Batalov R. E., Bokeria L. A., Bokeria O. L., Davtyan K. V., Ivanitsky E. A., Kovalev A. S., Krivolapov S. N., Lebedev D. S., Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Mamchur S. E., Mikhailov E. N., Neminushchy N. M., Popov S. V., Rzaev F. G., Romanov A. B., Serguladze S. Yu., Sopov O. V., Filatov A. G. 2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4448. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448

*Corresponding author: artelena.71@mail.ru

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	205
Термины и определения	206
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	207
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	207
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	207
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	208
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	208
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	209
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	209
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	210
2.1. Жалобы и анамнез	210
2.2. Физикальное обследование	210
2.3. Лабораторные диагностические исследования	211
2.4. Инструментальные диагностические исследования	211
2.4.1. ЭКГ	211
2.4.2. Длительное мониторирование ЭКГ	211
2.4.3. Методы визуализации	212
2.4.4. Диагностика БА и ночного апноэ	212
2.5. Другие диагностические исследования	213
2.5.1. ЭКГ с физической нагрузкой	213
2.5.2. Ортостатическая проба	213
2.5.3. Массаж каротидного синуса	213
2.5.4. Медикаментозные тесты	214
2.5.5. Имплантируемые кардиомониторы (ИКМ)***	214
2.5.6. Внутрисердечное ЭФИ	215
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	216
3.1. Медикаментозное лечение неотложных состояний	216
3.1.1. Острое медикаментозное лечение ДСУ	216
3.1.2. Острое медикаментозное лечение ПЖБ	216
3.2. Временная стимуляция для лечения неотложных БА состояний	216
3.2.1. Временная стимуляция при ДСУ	217
3.2.2. Временная стимуляция при ПЖБ	217
3.3. Постоянная электрокардиостимуляция	217
3.3.1. Постоянная кардиостимуляция при ДСУ	217
3.3.2. Постоянная кардиостимуляция при ПЖБ	218
3.3.3. Кардиостимуляция при нарушениях проводимости (при АВ-проводимости 1:1 и нормальном PR-интервале)	219
3.4. Показания к кардиостимуляции при отдельных видах патологических состояний	219
3.4.1. Кардиостимуляция у пациентов после операций на сердце	219
3.4.2. Кардиостимуляция у пациентов с ВПС	221
3.4.3. Кардиостимуляция у пациентов с ИМ	222
3.4.4. Кардиостимуляция у пациентов с синкопальными состояниями	222
3.5. Выбор режимов кардиостимуляции	222
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	223
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	223
6. Организация оказания медицинской помощи	224
7. Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	225
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	234
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	234
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	236
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	238
Приложение В. Информация для пациента	243

Список сокращений и условных обозначений

АВ — атриовентрикулярный
 АВБ — атриовентрикулярная блокада
 АД — артериальное давление
 БА — брадиаритмия
 БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
 БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса
 в/в — внутривенно
 ВВФСУ — время восстановления функции синусового узла
 ВПВ — верхняя полая вена
 ВПС — врожденные пороки сердца
 ДСУ — дисфункция синусового узла
 ДСЦ — длительность синусового цикла
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИКМ — имплантируемые кардиомониторы
 ИМ — инфаркт миокарда
 ПЖ — правый желудочек
 ПЖБ — предсердно-желудочковая блокада
 ПЖУ — предсердно-желудочковый узел
 ПСС — проводящая система сердца
 ПФН — проба с физической нагрузкой
 СН — сердечная недостаточность
 СПБ — синусно-предсердная блокада
 СПП — синусно-предсердное проведение
 СПУ — синусно-предсердный узел
 СССУ — синдром слабости синусового узла
 СУ — синусовый узел
 ТК — трикуспидальный клапан
 УДД — уровень достоверности доказательств
 УМ — удаленный мониторинг
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ФП — фибрилляция предсердий

ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
 ЭКС — электрокардиостимулятор
 ЭФИ — электрофизиологическое исследование
 ЭхоКГ — эхокардиография
 ЭЭ — эндокардиальные электроды

АССХ — Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
 ВНОА — Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ACC — American College of Cardiology
 АНА — American Heart Association
 NASPE — Североамериканское общество по стимуляции и электрофизиологии
 ВРЕГ — Британская группа по стимуляции и электрофизиологии
 EHRA — European Heart Rhythm Association
 HRS — Heart Rhythm Society

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1, 2].

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [3].

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [4].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [3].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов, и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины “клиническое испытание” и “клиническое исследование” являются синонимами [5].

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики,

лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [6].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [3].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [3].

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [3].

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [7].

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [8].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [8].

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Брадиаритмии (БА) — группа нарушений ритма и проводимости сердца, характеризующихся замедленной выработкой электрических импульсов, регулярным и нерегулярным или замедленным ритмом желудочков, связанным с блокадой проведения импульсов [9].

БА включают в себя два важнейших симптомокомплекса: дисфункцию синусового узла (ДСУ), предсердно-желудочковые блокады (ПЖБ) различных уровней и внутри-желудочковые блокады. Синдром слабости синусового узла (СССУ) — симптомокомплекс, относящийся к ДСУ и характеризующийся наличием клинической симптоматики брадикардии.

ДСУ — состояние, когда частота сокращений предсердий не соответствует физиологическим потребностям.

СССУ — сочетание клинических и электрофизиологических признаков, отражающих структурные повреждения синусно-предсердного узла (СПУ), его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям.

ПЖБ — частичное или полное прерывание проведения импульса от предсердий к желудочкам.

Электрокардиостимулятор (ЭКС***) — искусственный водитель ритма, медицинский прибор, предназначенный для стимуляции и коррекции частоты и последовательности сокращения камер сердца.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причины БА могут быть врожденные и приобретенные. Врожденные БА, как правило, диагностируются и лечатся в детском возрасте. В основе лежит нарушение эмбрионального развития проводящей системы сердца (ПСС). Причины приобретенных БА можно разделить на обратимые, что может быть обусловлено влиянием лекарственных препаратов или нейрокардиальными рефлекторными факторами, а также обратимые БА после хирургических вмешательств на сердце. Необратимые причины могут быть обусловлены инфекционными, воспалительными, дегенеративными или ишемическими изменениями СПУ, предсердно-желудочкового соединения и ПСС.

Важнейшей внутренней причиной ДСУ является замещение ткани СПУ фиброзной и/или жировой тканью, причем дегенеративный процесс обычно распространяется на перинодальную зону, миокард предсердий и предсердно-желудочковый узел (ПЖУ).

Основной причиной медленно прогрессирующей ПЖБ являются дегенеративно-склеротические

изменения внутрижелудочковой проводящей системы (болезнь Ленегра) или фиброз и кальцификация проводящих структур, исходящих из соединительнотканного каркаса сердца (болезнь Лева). Это врожденное первичное электрическое заболевание, появление которого не связано с другой патологией сердца.

При пороках аортального и митрального клапанов фиброз и кальцификация клапанных колец могут распространяться на ПСС и, соответственно, явиться причиной нарушения проводимости.

При ишемической болезни сердца (ИБС) поражение ПСС происходит как в результате инфаркта миокарда (ИМ), так и под влиянием хронической ишемии миокарда.

Дегенеративному процессу способствуют возрастной фактор и артериосклероз, сопутствующий артериальной гипертонии.

При врожденных ПЖБ имеются 4 варианта патологии ПСС: отсутствие связи миокарда предсердий с ПЖУ, прерывание связи между ПЖУ и пучком Гиса на уровне пенетрирующего отдела пучка, прерывание целостности проводящей системы на уровне ветвления ножек пучка Гиса и ненормальное формирование с прерыванием пучка Гиса. Прерывания представляют собой фиброзное и жировое, возможно с кальцификатами, замещение специализированной ткани ПСС.

Нормальная функция СПУ осуществляется за счет спонтанной деполяризации его пейсмекерных N-клеток (функция автоматизма) и проведения возникающих импульсов транзиторными T-клетками на миокард предсердий через синусно-предсердную зону (синусно-предсердная проводимость). Автономная нервная система модулирует функцию СПУ, так что парасимпатические влияния (ацетилхолин) снижают ее, а симпатические (норадреналин) увеличивают. Нарушения любого из этих компонентов приводят к ДСУ. Важную роль в проявлениях ДСУ играет феномен *overdrive suppression* — подавление автоматизма водителей ритма более частой внешней импульсацией. Этот механизм определяет активность СПУ и поведение нижележащих водителей ритма в момент прерывания предсердных тахикардий при синдроме тахикардии-брадикардии. На проведение импульсов по ПСС также оказывает существенное влияние автономная нервная система: парасимпатическая система угнетает проведение по ПЖУ, не влияя на внутрипредсердную и внутрижелудочковую проводимость, а симпатическая система улучшает проведение по ПЖУ и за счет укорочения рефрактерного периода улучшает проведение по системе Гиса-Пуркинье. При поражении ПСС парасимпатические влияния проявляются в более выраженной форме, а симпатические оказываются не в состоянии улучшить проведение. Кроме этого,

важную роль играет сама частота следования импульсов: пропускная способность ПЖУ снижается при его поражении. При вовлечении в патологический процесс внутрижелудочковой ПСС минимальные изменения частоты импульсации способны

приводить к блокаде проведения: при критическом урежении ритма за счет спонтанной диастолической деполяризации в волокнах Пуркинье и при критическом учащении ритма за счет удлинения их рефрактерного периода.

Основные причины БА

Внутренние причины	
Дегенеративные:	возрастной идиопатический дегенеративный фиброз, болезнь Лева-Ленегра (прогрессирующее поражение ПСС)
Ишемическая болезнь сердца:	хроническая ишемия миокарда, ИМ, атеросклеротическое, тромботическое или иное поражение артерии СПУ
Инфильтративные процессы:	амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, лимфогранулематоз и другие лимфомы, множественная миелома, последствия лучевой терапии
Инфекционные заболевания:	дифтерия, болезнь Чагаса, болезнь Лайма, токсоплазмоз, сифилис
Коллагенозы:	ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит
Нейромышечные заболевания:	миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns-Sayre, миопатия Эрба и перонеальная мышечная атрофия
Воспалительные заболевания:	миокардит, перикардит
Хирургическая травма:	коррекция врожденных пороков сердца, протезирование аортального и митрального клапанов, осложнение радиочастотной катетерной аблации наджелудочковых тахикардий, аблация АВ-соединения
Внешние причины	
Лекарственные препараты:	бета-адреноблокаторы, блокаторы "медленных кальциевых" каналов, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты I и III классов, др.
Нейро-кардиальные рефлекторные влияния:	гиперчувствительность каротидного синуса, вазовагальные обмороки, рефлекторные реакции на кашель, рвоту, мочеиспускание, дефекацию
Электролитные нарушения:	гипокалиемия, гиперкалиемия
Эндокринные нарушения:	гипотиреоз, редко гипертиреоз
Гипотермия, повышение внутричерепного давления, гипоксия:	синдром ночного апноэ

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ИМ — инфаркт миокарда, ПСС — проводящая система сердца, СПУ — синусно-предсердный узел.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность ДСУ не может быть оценена адекватно из-за невозможности учета бессимптомных случаев и трудности диагностики патологической брадикардии в популяционных исследованиях.

Частота выявления ДСУ растет с возрастом, но в группе старше 50 лет она составляет всего 5/3000 (0,17%). На долю ДСУ приходится около половины всех имплантаций ЭКС***, но число имплантаций неадекватно оценивает частоту симптоматичных случаев ДСУ.

У здоровых подростков транзиторная ПЖБ I степени встречается в 12% случаев, у молодых взрослых — в 4-6%. Постоянная форма ПЖБ I степени у взрослых старше 20 лет встречается не чаще 1%, после 50 лет возрастает до 5% и более, а у лиц старше 65 лет может достигать 30%. Частота возникновения приобретенной далеко зашедшей ПЖБ II степени и полной ПЖБ оценивается в 200 случаев на миллион в год, врожденной полной блокады — 1/20000 новорожденных.

ПЖБ, ассоциированная с хирургическим вмешательством, является одним из частых осложнений операции (до 3%) [10].

В настоящее время >85% пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) доживают до взрослого возраста. Чаще всего имеют место нарушения проведения правого желудочка (ПЖ) (до 65%), реже ДСУ (до 29%).

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I44. — Предсердно-желудочковая (атриовентрикулярная) блокада и блокада левой ножки пучка Гиса

I44.0. — Предсердно-желудочковая блокада первой степени

I44.1. — Предсердно-желудочковая блокада второй степени

I44.2. — Предсердно-желудочковая блокада полная

I44.3. — Другая и неуточненная предсердно-желудочковая блокада

I44.4. — Блокада передней ветви левой ножки пучка

I44.5. — Блокада задней ветви левой ножки пучка

I44.6. — Другие и неуточненные блокады пучка

I44.7. — Блокада левой ножки пучка неуточненная

I45. — Другие нарушения проводимости

I45.0. — Блокада правой ножки пучка

I45.1. — Другая и неуточненная блокада правой ножки пучка

I45.2. — Двухпучковая блокада

I45.3. — Трехпучковая блокада

I45.4. — Неспецифическая внутрижелудочковая блокада

I45.5. — Другая уточненная блокада сердца

I45.8. — Другие уточненные нарушения проводимости

I45.9. — Нарушение проводимости неуточненное

I46. — Остановка сердца

I46.0. — Остановка сердца с успешным восстановлением сердечной деятельности

I46.1. — Внезапная сердечная смерть, так описанная

I46.9. — Остановка сердца неуточненная

I49.5. — Синдром слабости синусового узла

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ДСУ

ДСУ объединяет спектр аритмий:

— синусовая брадикардия;

— отказ синусового узла (СУ);

— синусно-предсердная блокада (СПБ), которую разделяют на:

- СПБ I степени (удлинение времени синусно-предсердного проведения СПП),

- СПБ II степени тип I — прогрессивное увеличение времени СПП с последующей блокадой импульса в синусно-предсердной зоне,

- СПБ II степени тип II — периодическое блокирование импульсов в синусно-предсердной зоне без предшествующего увеличения времени СПП,

- далеко зашедшая СПБ II степени — блокирование каждого второго или нескольких синусовых импульсов подряд,

- СПБ III степени — полная блокада СПП с отсутствием возбуждений предсердий из СПУ;

- синдром тахи-брадикардии — чередование пароксизмов наджелудочковой тахикардии (фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий с эпизодами синусового или замещающего ритма с низкой частотой желудочковых сокращений и/или асистолией желудочков);

- хронотропная несостоятельность (недостаточность).

ПЖБ или атриовентрикулярные блокады (АВБ)

1. По этиологии различают приобретенные и врожденные ПЖБ.

2. По степени выраженности нарушений различают:

- ПЖБ I степени — замедление проведения импульса от предсердий к желудочкам с проведением каждого импульса.

- ПЖБ II степени — периодические прерывания проведения предсердных импульсов на желудочки.

Она имеет 3 разновидности:

- Мобитц тип I — блокирование импульса с предшествующим прогрессивным замедлением проведения от предсердий к желудочкам (периодика Венкебаха),

- Мобитц тип II — блокирование импульса без предшествующего удлинения времени предсердно-желудочкового проведения,

- далеко зашедшая ПЖБ II степени — блокирование каждого второго или нескольких подряд предсердных импульсов.

- ПЖБ III степени — полная блокада проведения предсердных импульсов на желудочки с развитием полной предсердно-желудочковой диссоциации.

3. По локализации нарушений проведения в АВС выделяют:

- блокада на уровне предсердий (внутрипредсердная),

- на уровне ПЖУ,

- ниже ПЖУ:

- на уровне пучка Гиса — интрагисальные,

- на уровне ветвления ножек пучка Гиса — интрагисальные.

4. Изолированные блокады разветвлений пучка Гиса обозначают как фасцикулярные (пучковые) блокады:

- блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ),

- передневерхняя фасцикулярная блокада,

- задненижняя фасцикулярная блокада,

- комбинации из двух указанных блокад обозначают как двухпучковые (бифасцикулярные) блокады: БПНПГ в сочетании с передневерхней фасцикулярной блокадой, БПНПГ в сочетании с задненижней фасцикулярной блокадой и блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ),

- под трехпучковой (трифасцикулярной) блокадой понимают альтернирующую внутрижелудочковую блокаду (истинная трехпучковая блокада), когда чередуются две разновидности двухпучковых блокад (например, БПНПГ и БЛНПГ), или сочетание двухпучковой блокады с ПЖБ I-II степени.

5. По характеру течения ПЖБ разделяют на проходящие (интермиттирующие) и постоянные (персистирующие).

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления БА разнообразны и часто неспецифичны. Может быть бессимптомное течение. В клинической картине БА выделяют две основные группы симптомов: церебральные и кардиальные. Постоянные и длительно существующие БА могут проявляться усталостью, повышенной утомляемостью, вялостью, апатией, снижением умственных способностей. Наиболее ярко проявляются последствия гипоперфузии головного мозга: при острых нарушениях могут возникать внезапные го-

ловокружения, спутанность сознания, в более тяжелых случаях — пресинкопальные и синкопальные состояния вплоть до развернутой картины приступов Морганьи-Эдамса-Стокса.

БА могут приводить также к усугублению течения стенокардии, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (СН). Нередко наблюдается снижение толерантности к физическим нагрузкам с обычными в этих случаях проявлениями в виде быстрой усталости и одышки [11, 12].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза

Диагноз БА и нарушений проводимости устанавливается в соответствии с классификациями, представленными в Разделе 1.5, на основании документированного подтверждения любым из инструментальных методов исследования: электрокардиография (ЭКГ) и/или длительное мониторирование ЭКГ в сочетании с клинической симптоматикой.

Диагностика БА включает следующие этапы:

- выяснение жалоб и сбор анамнеза;
- выполнение ЭКГ и/или длительного мониторирования ЭКГ;
- объективное обследование;
- другие дополнительные методы исследования — на втором этапе обследования (по показаниям);
- исключение обратимых причин при необходимости.

Необходимо классифицировать анатомические уровни нарушений, вызвавшие БА или нарушения проводимости: СПУ, ПЖУ и нарушения проводимости в ножках пучка Гиса.

Принципы формулировки диагноза

Необходимо указать уровень нарушений: СПУ, ПЖУ или ножки пучка Гиса.

При нарушениях СПУ: указывается основное состояние — ДСУ, разновидность дисфункции: синусовая брадикардия, отказ СУ, СПБ, с указанием степени, синдром тахи-брадикардии или хронотропная несостоятельность.

Примеры формулировки диагноза:

- ДСУ. Синусовая брадикардия.
- ДСУ. СПБ II степени тип II.
- ДСУ. Синдром тахи-брадикардии.

При нарушениях ПЖУ — если известно, то указывается этиологический фактор ПЖБ и степень блокады.

2.1. Жалобы и анамнез

Клинические проявления и жалобы зависят от того, является ли брадикардия постоянной или имеет преходящий характер. При этом даже при выра-

женной брадикардии клинических проявлений может не быть. Бессимптомный характер, как правило, носят БА, которые появляются в период сна. Особое внимание заслуживают пациенты с синкопальными и пресинкопальными состояниями.

Симптоматическая брадикардия может быть определена как документированная брадикардия, которая непосредственно соответствует клиническим проявлениям обмороков или предобморочных состояний, преходящих головокружений или слабости, симптомам СН или спутанности сознания.

2.2. Физикальное обследование

При длительно существующей брадикардии может наблюдаться бледность кожных покровов.

Брадикардия может определяться при пальпации пульса на периферических артериях. Однако наиболее информативным является аускультация сердца, когда выслушиваются редкие сердечные тоны.

- Рекомендуется проведение физикального обследования пациента для диагностики основного заболевания, вызвавшего БА, с особым вниманием к выявлению преходящих, обратимых причин БА, в т.ч. определяемых проводимым лечением [12-18].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

- Рекомендуется при выявлении ятрогенной, связанной с лекарственными препаратами, природы БА определить, является ли применение причинных препаратов обязательным у данного пациента [12-18].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

- Рекомендуется в процессе обследования проводить выявление и диагностику сопутствующих нарушений ритма сердца и аритмогенных ЭКГ-синдромов [12-18].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

Комментарии. При сборе анамнеза необходимо уточнить частоту, время, продолжительность, сроки возникновения, факторы, провоцирующие и смягчающие симптомы, на основании которых можно заподозрить брадикардию или нарушения проводимости. Также важно отметить связь симптомов с лекарственными препаратами, едой, медицинским вмешательством, эмоциональным расстройством, физической нагрузкой, изменениями положения тела или другими факторами (например, мочеиспускание, дефекация, кашель, длительное положение стоя, бритье, влияние стесняющей одежды и поворот головы), что может помочь провести дифференциальный диагноз.

Брадикардия и нарушения ритма могут быть первым проявлением системных заболеваний или болезней сердца, поэтому полный сбор анамнеза должен включать всестороннюю оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний, семейный анамнез заболеваний других органов и систем.

Алгоритм действий врача — таблица 1.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Специфической лабораторной диагностики БА не существует. Изменения в лабораторных показателях неспецифичны и являются проявлениями других сопутствующих заболеваний.

В отдельных случаях некоторые состояния могут быть связаны с брадикардией, а лабораторные исследования, направленные на диагностику конкретного заболевания, могут быть полезны (например, тестирование функции щитовидной железы у пациентов с брадикардией при подозрении на гипотиреоз). Тем не менее не было исследований с систематическим изучением дополнительной ценности лабораторных обследований при БА.

- Рекомендовано пациентам с брадикардией проведение лабораторных анализов (например, исследование уровня тиреотропного гормона в крови, исследование натрия и калия в крови, исследование уровня водородных ионов крови) для подтверждения основного диагноза [19–23].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. ЭКГ

В большинстве случаев достаточную информацию дают неинвазивные методы исследования. При постоянной форме БА наружная ЭКГ оказывается вполне информативной. При интермиттирующем течении БА для выявления и клинко-ЭКГ корреляции требуются методы длительного мониторингирования ЭКГ. В случаях, когда преходящие БА предполагаются, но не документированы, требуется использование провоцирующих проб.

- Пациентам с подозрением на брадикардию или нарушение проводимости проведение ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется для документации характера ритма, частоты сердечных сокращений (ЧСС), проводимости, а также для верификации структурных и системных заболеваний сердца [14–17].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

Комментарии. ЭКГ исследование в покое с использованием 12 стандартных отведений показано всем пациентам с имеющимися или предполагаемыми БА. Даже если оно не решает задач по выявлению и диагностике аритмий ввиду их отсутствия в момент регистрации ЭКГ, оно несет важную информацию относительно частоты ритма сердца, состояния предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, процессов реполяризации миокарда желудочков. Оно позволяет выявить нарушения и признаки, с высокой вероятностью указывающие на риск развития определенных видов аритмий со схожей БА симптоматикой (обмороки). К их числу относятся проявления аномального предсердно-желудочкового проведения (короткий ин-

тервал PQ, преждевременное возбуждение желудочков), электрокардиографические проявления синдрома Бругада, удлинение или укорочение интервала QT, волна эpsilon при аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии. Регистрация ЭКГ покоя обязательна перед выполнением таких исследований, как амбулаторное мониторирование ЭКГ, проба с физической нагрузкой (ПФН), электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца.

2.4.2. Длительное мониторирование ЭКГ

Существует несколько видов амбулаторного мониторирования ЭКГ. Первый из них предполагает классическую форму суточного (или более) мониторирования ЭКГ по Холтеру, которая позволяет проводить наблюдение за ритмом сердца на протяжении 24–48 ч, хотя имеются варианты регистрирующих устройств с длительностью записи до 7 сут.

Второй разновидностью является интермиттирующая запись ЭКГ с помощью портативных регистраторов, объединяемых под общим названием “амбулаторные регистраторы событий”.

Наиболее распространены для диагностики БА “непрерывные регистраторы с петлевой памятью”. Они позволяют фиксировать симптоматичные события на протяжении от 30 сут. до 3 лет.

- Для выявления брадикардии и нарушений проводимости, клинко-ЭКГ корреляции с симптомами рекомендуется проведение длительного мониторирования сердечного ритма [24–27].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется выполнение длительного мониторинга сердечного ритма пациентам с документированной или подозреваемой брадикардией или нарушением проводимости для установления корреляции между ЧСС или нарушениями проводимости с симптомами с использованием кардиомонитора, выбранного на основе частоты, характера симптомов, а также предпочтения пациента [24–27].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется использовать различные виды длительного мониторирования ЭКГ в зависимости от частоты развития клинических симптомов, связанных с брадикардиями или нарушениями проводимости [28–33].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

- Рекомендуется при хронической БА без гемодинамической нестабильности и при интермиттирующих редко возникающих БА проведение обследования пациента в амбулаторных условиях или в условиях госпитальной телеметрической регистрации ЭКГ [12, 28–36].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Непрерывное наблюдение за ритмом сердца может потребовать дифференцировки нормальных явлений и патологических состояний.

Физиологическая синусовая брадикардия может наблюдаться в дневное время суток в состоянии покоя и в ночное время в качестве преобладающего ритма сердца. Предельное нормальное снижение частоты ритма днем в покое определяется величиной 40 имп/мин, ночью — 35 имп/мин и не зависит от пола и возраста. Допускается также развитие синусовых пауз, длительность которых не превышает 2 сек. Часто у спортсменов высокой квалификации, а также у лиц тяжелого физического труда, у юношей регистрируют брадикардию с частотой ниже указанных цифр, возможно, в сочетании с другими проявлениями ДСУ. Эти состояния

могут быть отнесены к нормальным только в тех случаях, когда они бессимптомны и имеется адекватный прирост частоты синусового ритма в ответ на физическую нагрузку. У здоровых лиц транзиторное развитие ПЖБ I степени не является редкостью. При ее постоянной регистрации узкие комплексы QRS и исчезновение блокады при физической нагрузке или при пробе с атропином** указывают на функциональный характер нарушения. В преходящей форме ночью во сне ПЖБ II степени тип I может регистрироваться у молодых здоровых лиц, особенно у хорошо тренированных спортсменов. Прогноз при этом абсолютно благоприятен.

Методы длительного мониторингирования ЭКГ в зависимости от частоты развития эпизодов БА [12]

Частота эпизодов	Метод и длительность мониторингирования
Ежедневно	Суточное мониторирование 24 ч, госпитальное мониторирование или телеметрическая регистрация ЭКГ
Еженедельно и чаще	Суточное мониторирование 24 ч, госпитальное мониторирование или телеметрическая регистрация ЭКГ до 7 сут. или наружный петлевой регистратор
Ежемесячно	Наружный петлевой регистратор 14-30 сут.
Реже 1 раза/мес.	Импантируемый петлевой регистратор

Сокращение: ЭКГ — электрокардиограмма.

2.4.3. Методы визуализации

Так как БА или нарушения проводимости могут выявляться при самых разных сердечно-сосудистых и системных заболеваниях, а прогноз документированных БА в этих случаях зависит от основного заболевания сердца, оценка структурных и функциональных характеристик сердца необходима. Выполнение эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования у симптомных пациентов позволяет диагностировать структурные заболевания (например, аортальный стеноз, гипертрофическую кардиомиопатию или СН). Могут использоваться и другие методы визуализации для диагностики других заболеваний сердца, связанных с брадикардией или нарушениями проводимости, которые не выявляются с использованием ЭхоКГ [37].

• Пациентам с недавно верифицированной БЛНПГ и ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени или ПЖБ III степени для верификации структурного заболевания сердца или ИБС рекомендуется трансторакальная ЭхоКГ [38-49].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с брадикардией или нарушениями проводимости БЛНПГ и ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени или ПЖБ III степени трансторакальная ЭхоКГ рекомендована, если подозревается структурное заболевание сердца [40-52].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

• При оценке пациентов с бессимптомной синусовой брадикардией или ПЖБ I степени и отсутствием клинических признаков структурного заболева-

ния сердца рутинная томография сердца не рекомендована [53-58].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.4.4. Диагностика БА и ночного апноэ

Ночные БА распространены как у здоровых лиц, так и при различных заболеваниях. Синусовая брадикардия является наиболее часто встречающейся БА во время сна. Тем не менее синусовый арест, блокады СПУ, все степени ПЖБ, ритм ПЖУ и периоды асистолии также встречаются. Это особенно распространено у молодых и у подготовленных спортсменов. В большинстве случаев это физиологические опосредованные бессимптомные события, которые не требуют вмешательства. Частота ночных БА, по видимому, уменьшается у людей среднего и старшего возраста. У таких людей в период бодрствования аритмии встречаются редко, и эти ночные аритмии обычно протекают бессимптомно.

Лечение апноэ сна не только уменьшает частоту и выраженность эпизодов апноэ/гипопноэ, но также устраняет необходимость в имплантации кардиостимулятора у большинства пациентов.

• Пациентам с ночной брадикардией или нарушением проводимости и документированным обструктивным апноэ сна рекомендовано лечение апноэ во сне (например, путем поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях и снижения веса) [59-76].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

• Пациентам, которые ранее получали или рассматриваются на предмет постоянной кардиостиму-

ляции по поводу брадикардии или нарушения проводимости, рекомендован скрининг на синдром апноэ во сне [75, 76].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. ЭКГ с физической нагрузкой

Для диагностики хронотропной несостоятельности определяют так называемый хронотропный индекс, который вычисляют по результатам ЭКГ с ПФН по протоколу максимальной переносимости, лимитированной симптомами физической нагрузки. Он представляет собой отношение разности между пиковой ЧСС на максимуме нагрузки и ЧСС покоя (хронотропный ответ) к разности между предсказанной по возрасту максимальной ЧСС, вычисляемой по формуле $220 - \text{возраст}$ имп/мин, и ЧСС покоя (хронотропный резерв) [5]. Полагают, что в норме величина хронотропного индекса $\geq 80\%$. Изучение хронотропной функции у пациентов с ДСУ оказывается крайне ценным в связи с выбором частотно-адаптивной функции ЭКС***, планируемого для имплантации.

- Рекомендуется проведение ЭКГ с физической нагрузкой для оценки хронотропной функции пациентам с ДСУ [84, 246, 247].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется проведение ЭКГ с физической нагрузкой для оценки хронотропной функции пациентам с врожденной ПЖБ III степени при решении вопроса о занятиях физкультурой и спортом [84, 246, 247].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется проведение ЭКГ с физической нагрузкой для выявления ДСУ или ПЖБ пациентам с клинической симптоматикой БА, провоцируемой физической активностью [365-367].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. За счет повышения частоты импulsации СУ или за счет развития ишемии миокарда ПФН способна выявить ДСУ (частотно-зависимая синоатриальная блокада, выраженная брадикардия или остановки СУ при нагрузке) и нарушения предсердно-желудочковой проводимости (ПЖБ II и III степени при нагрузке). Это может явиться важным объяснением причины синкопальных состояний, возникающих при физической активности.

2.5.2. Ортостатическая проба

Для дифференциальной диагностики необъяснимых обмороков их генез и связь с другими причинами, кроме БА, может верифицироваться методами ортостатических тестов с использованием поворотного стола.

- Рекомендуется проведение пассивной длительной ортостатической пробы (проба на наклонном

столе головой вверх) пациентам с синкопальными состояниями, генез которых неясен после исключения кардиальных причин приступов потери сознания (ЭКГ, ЭхоКГ, мониторирование ЭКГ, внутрисердечное ЭФИ) для выявления вазовагальных причин [370-383].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Для проведения длительной ортостатической пробы используют специализированный поворотный стол, который позволяет переводить пациента из горизонтального в вертикальное положение под любым углом наклона (обычно угол составляет $60-70^\circ$). “Пассивность” пробы указывает, с одной стороны, на отсутствие активных мышечных движений ног при повороте в ортостатическое положение и пребывании в нем, поскольку пациент упирается ногами в специальную площадку. С другой стороны, “пассивность” означает факт отсутствия медикаментозных провокаций (введения изопроterenола или нитроглицерина).

Длительность ортостатического положения в различных протоколах колеблется от 10 мин до 1 ч. Проба продолжается до развития приступа потери сознания (значимый для постановки диагноза результат исследования) или до 45 мин при отрицательном результате. В момент синкопе фиксируют показатели ЭКГ, артериального давления (АД), электроэнцефалограммы и другие. По завершении пробы делается заключение, в котором указывается факт отсутствия или наличия потери сознания, время возникновения и тип индуцированного приступа.

2.5.3. Массаж каротидного синуса

Для дифференциальной диагностики с состояниями, связанными с парасимпатическими влияниями на сердце, используют пробы механического воздействия на парасимпатические ганглии.

- Пациентам с брадикардией или синкопальными состояниями при отсутствии кардиальных причин рекомендуется проведение пробы с массажем каротидного синуса для диагностики синдрома каротидного синуса [383-385].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Проба основана на рефлекторном усилении парасимпатических влияний на сердце при механическом воздействии на синокаротидную область. Проявлениями служат снижение частоты синусового ритма и замедление ПЖ проводимости. При этом диагностическое значение имеет синусовая пауза продолжительностью >3 сек (кардиоингибиторный вариант ответа).

Перед проведением массажа необходимо убедиться в отсутствии шума над сонными артериями. Рекомендуют даже проводить предварительное доплеровское исследование сонных артерий. Проба выполняется в положении пациента лежа. Регистрируются ЭКГ и АД. Попеременно, справа и слева, проводится массаж

синокаротидных зон продолжительностью обычно не более 10 сек.

Если у пациента с подозрением на синдром каротидного синуса в положении лежа получен отрицательный результат, проба повторяется в положении стоя. Снижение систолического АД более чем на 50 мм рт.ст. при наличии симптомов (головокружение, обморок) расценивается как значимый результат (вазодепрессорный вариант ответа). Бывают смешанные формы вариантов ответа.

2.5.4. Медикаментозные тесты

- Рекомендуется проведение теста с внутривенным (в/в) введением атропина** для выявления функциональной синусовой брадикардии и ПЖБ I степени у бессимптомных пациентов [131, 294, 295, 388].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Рекомендуется проведение теста с в/в введением атропина** в дозе 0,02-0,04 мг/кг (максимально до 2 мг) для выявления функциональной синусовой брадикардии и ПЖБ I степени у бессимптомных пациентов. Увеличение частоты синусового ритма более чем на 25% от исходной или >90 имп/мин свидетельствует о вагусной природе ДСУ. Исчезновение нарушений ПЖ проводимости указывает на их вагусную природу и локализацию нарушения на уровне ПЖУ.

2.5.5. Имплантируемые кардиомониторы (ИКМ)***

У пациентов могут иметь место нечастые эпизоды брадикардии, которые не могут быть обнаружены стандартными методами наружного мониторинга ЭКГ. Если диагностируемые события возникают очень редко, а также при обмороках по недиагностированной причине возможно использование ИКМ*** — регистрирующих устройств, которые представляют разновидность петлевых регистраторов. Они способны выполнять длительный мониторинг (до 3 лет) и не зависят от активного участия пациента. ИКМ*** увеличивают продолжительность амбулаторного мониторинга и дают возможность получить необходимую корреляцию между брадикардией, симптомами и обмороками.

ИКМ*** предназначены для автоматического определения нарушений ритма и записи приступов аритмий у пациента. При этом устройство может распознать как БА (асистолию >3-4,5 сек, синусовую брадикардию), так и тахикардии (желудочковую тахикардию, предсердные тахикардии и ФП). Алгоритм распознавания в основном основан на измерении циклов RR-интервалов ЭКГ, записанной устройством. При возникновении интервала RR выше заданного времени устройства фиксируют данный участок ЭКГ в памяти. При возникновении ФП устройства определяют нерегулярные, хаотичные интервалы RR и классифицируют их как ФП, по-

сле чего происходит запись ЭКГ до начала детекции и последующее сохранение его в памяти.

Ряд устройств может быть активирован также и пациентом для записи сердечного ритма во время симптоматического приступа. ИКМ*** позволяют установить взаимосвязь симптомов с сердечным ритмом у пациентов с редкими приступами аритмий, регистрировать нарушения ритма в течение длительного времени; а также выявлять асимптомные клинически значимые нарушения ритма. Основным преимуществом метода является возможность визуализации и анализа записи ЭКГ ретроспективно после возникновения события.

Поэтому в настоящее время имплантируемые устройства используются как для выявления БА, так и для диагностики и ведения пациентов с тахиаритмиями и ФП.

- Пациентам с редкими симптомами (>30 дней между симптомами), предположительно вызванными брадикардией, рекомендована имплантация петлевого регистратора*** для долговременной регистрации электрической активности ПСС, если изначально неинвазивная оценка другими методами неинформативна [87-102].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

- Имплантация петлевого регистратора*** для долговременной регистрации электрической активности ПСС рекомендована вместо полного традиционного обследования пациентам с обмороками неясного генеза и сохранной функцией левого желудочка, когда клинические или ЭКГ-данные позволяют предположить аритмогенную природу обмороков [18, 85-98].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Диагностическая значимость данных ИКМ*** не вызывает сомнения и изучалась в следующих клинических ситуациях: у пациентов с подозрением на эпилепсию с неэффективным лечением данной патологии; у пациентов с предварительным диагнозом нейрогенный обморок без установленного механизма спонтанного обморока; у пациентов с блокадой ножки пучка Гиса, у которых вероятен диагноз пароксизмальная атриовентрикулярная (АВ) блокада, несмотря на отрицательные результаты полного ЭФИ; у пациентов с органическими заболеваниями сердца и/или нестойкой желудочковой тахиаритмией, у которых вероятно наличие желудочковой тахиаритмии, несмотря на отрицательные результаты полного ЭФИ.

Диагностически значимыми данные ИКМ*** являются в случаях, когда связь синкопе с нарушениями ритма (брадикардия или тахикардия) очевидна; пре-синкопальные состояния с признаками АВ-блокады II и III степени и паузами >3 сек (исключая ситуации во время сна и ситуации, связанные с медикаментозной терапией, урежающей ритм), а также тахикардии с ЧСС >160 имп/мин продолжительностью >32 ком-

плексов; во время синкопальных состояний не выявляется аритмогенная причина по данным ИКМ***. Данные ИКМ*** не имеют диагностической значимости в случаях, когда аритмия носит асимптомный характер (кроме перечисленных выше нарушений ритма); синусовая брадикардия без связи с симптомами.

2.5.6. Внутрисердечное ЭФИ

Внутрисердечное ЭФИ является инвазивной катетерной процедурой, которая может использоваться для проверки ПСС и оценки потенциальной индуцируемости различных тахиаритмий. ЭФИ хорошо переносятся, и риск серьезных осложнений, таких как тампонада сердца и угрожающие жизни аритмии, минимальный. Целью ЭФИ в контексте оценки брадикардии является выявление наличия аномальной функции СУ или АВ-проводимости, а также анатомический уровень нарушения проводимости. Возможно введение фармакологических препаратов во время ЭФИ как части протокола исследования для модуляции вегетативного тонуса или «стресса» СУ, АВ-проводимости и внутрижелудочковой проводимости. ЭФИ у пациентов, у которых предположительно имеется брадикардия, может выявить возможные механизмы для появления симптомов. ЭФИ обычно не выполняется как первая линия для диагностической оценки у пациентов с подозрением на брадикардию. Большинство пациентов, которым выполняется ЭФИ, уже прошли ряд неинвазивных кардиологических исследований, таких как ЭКГ, тестирование на поворотном столе, ЭхоКГ и/или амбулаторный электрокардиографический мониторинг, который был неубедительным.

Также выполняются ЭФИ у пациентов с необъяснимыми обмороком или предобморочными состояниями для верификации случаев, связанных с брадикардией.

- Пациентам с симптомами, предположительно связанными с брадикардией, внутрисердечное ЭФИ рекомендовано для диагностики и определения механизма брадикардии, если исходно неинвазивные методы неинформативны [18, 99–118].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Клиническое выявление возможной ДСУ зачастую затруднено, поскольку вызывающие симптомы аномалии могут быть преходящими и доброкачественными, а у не имеющих симптомов пациентов возможно значительное изменение вариабельности синусового ритма. Были предложены различные инвазивные тесты для оценки функции СПУ. Время восстановления функции СПУ (ВВФСУ) используется для оценки влияния сверхчастого подавления на автоматизм СПУ. Часто вносится поправка на длительность синусового цикла (ДСЦ), что определяется как скорректированное ВВФСУ ($KВВФСУ = ВВФСУ - ДСЦ$). Синусно-предсердное проведение может быть измерено

непосредственно или с помощью нанесения предсердного экстрасимула на фоне синусового ритма (3–5) или при стимуляции предсердий.

Возможна регистрация электрограмм СПУ с помощью катетера, и эти прямые измерения времени проведения хорошо коррелируют с непрямыми измерениями, описанными выше. ВВФСУ и время СПП часто отличаются от нормы у пациентов со структурным поражением СУ, но обычно соответствуют норме у пациентов с синусовыми БА, вызванными преходящими факторами, такими как влияние автономной нервной системы.

Полная оценка функции СПУ часто требует непрерывной или периодической амбулаторной регистрации ЭКГ, проведения нагрузочных тестов для оценки хронотропной состоятельности, теста на поворотном столе (тилт-тест) или манипуляций с автономной нервной системой наряду с данными ЭФИ. Пациенты с дисфункцией СПУ также могут быть подвержены другим аритмиям, которые могут быть выявлены при ЭФИ.

Электрограмма пучка Гиса позволяет разграничить три анатомических уровня ПЖБ.

1. Проксимальный (над пучком Гиса), отражающий задержку или блокаду проведения в ПЖУ — удлинение АН-интервала.

2. Медиальный (интрагисальный), отражающий задержку или блокаду проведения внутри пучка Гиса — удлинение длительности спайка пучка Гиса.

3. Дистальный (инфрагисальный), отражающий блокаду или задержку на участке регистрации, дистальном по отношению к спайку пучка Гиса — удлинение НВ-интервала [109, 124, 125].

Согласно ЭКГ классификации, проводящая система желудочков состоит из трех пучков: передней и задней ветвей левой ножки и правой ножки пучка Гиса. Интервал НВ у пациентов с двухпучковой блокадой характеризует условия и время проведения импульса через сохранившуюся ножку. Большинство данных о значимости интервала НВ в отношении прогноза последующего развития АВ-блокады были получены у пациентов с двухпучковой блокадой. Пациенты с двухпучковой блокадой и удлиненным интервалом НВ (>55 мс) имеют повышенный риск развития трехпучковой блокады. Хотя удлинение интервала НВ встречается довольно часто, полная блокада развивается редко (обычно 2–3% в год и особенно если интервал НВ превышает 100 мс). При этом вероятность ее прогрессирования в отсутствие влияния острых воздействий (препараты, электролитные нарушения, ишемия) невысока.

Итак, интервал НВ имеет высокую чувствительность (82%), но низкую специфичность (63%) для прогноза развития полной трехпучковой блокады. Для повышения специфичности электрофизиологического тестирования пациентов с двухпучковой блокадой применяется частая стимуляция предсердий. Аномальный ответ состоит в возникновении блокады проведения дистального пучка Гиса в момент учащающейся стимуляции пред-

сердий при АВ-узловом проведении 1:1. Функциональный блок, возникающий дистальнее по отношению к пучку Гиса и связанный с внезапным укорочением интервала сцепления (как при чередовании коротких и длинных циклов при периодике Венкебаха или при начале стимуляции), не рассматривается как положительный результат. Возникновение дистальной блокады пучка Гиса, вызванной стимуляцией предсердий, имеет относительно низкую чувствительность, но ее предсказательная ценность в отношении развития полной АВ-блокады высока.

Внутрисердечное ЭФИ пациентов с нарушениями внутрижелудочкового проведения и необъяснимыми симптомами должно также включать исследование ПЖУ и оценку функции СПУ, а также программированную предсердную и желудочковую стимуляцию с целью индукции тахикардий для прогноза развития как БА, так и жизнеугрожающих тахикардий.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение целесообразно разделить на коррекцию острых состояний, которые могут быть обратимыми, и плановое лечение БА.

При острых состояниях это медикаментозная терапия и временная кардиостимуляция сердца. При хронических брадикардиях и нарушениях проводимости — постоянная кардиостимуляция сердца с помощью имплантируемых ЭКС***.

В некоторых случаях синусовые БА обусловлены потенциально обратимыми причинами, такими как острый ИМ, предсердные тахикардии, электролитные нарушения, гипотиреоз, лекарства, инфекции и метаболические нарушения.

- Пациентам с симптомами ДСУ рекомендована оценка состояния и лечение обратимых причин [109, 119-125].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Если пациенты стабильны и имеют минимальную симптоматику ДСУ, требуется терапия, а также оценка ДСУ и потенциально обратимых причин, то это может выполняться в амбулаторных условиях. В некоторых случаях при оценке обратимых причин лечение может не потребоваться (например, прекращение приема бета-адреноблокатора у пациента без стенокардии с синусовой брадикардией после перенесенного ИМ). Примечательно, что у некоторых пациентов с синдромом тахи-бради может быть улучшение СПП после лечения, направленного на поддержание синусового ритма.

3.1. Медикаментозное лечение неотложных состояний

Для острого лечения брадикардии может использоваться медикаментозная терапия, которая времен-

но может увеличить ЧСС и нивелировать острую ситуацию.

3.1.1. Острое медикаментозное лечение ДСУ

- Пациентам с ДСУ с наличием симптоматики или гемодинамически нестабильным состоянием введение атропина** рекомендовано для увеличения частоты синусового ритма [125-138].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с ДСУ с наличием симптоматики или гемодинамическими нарушениями при низкой вероятности ИБС #допамин** рекомендован как препарат для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики [109, 122-128].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Атропин** является парасимпатическим препаратом, блокирующим мускариновый рецептор ацетилхолина. В СУ его действие улучшает синусно-предсердную проводимость и увеличивает автоматизм СУ в дозах примерно от 0,5 до 2 мг с периодом полураспада ~2 ч.

3.1.2. Острое медикаментозное лечение ПЖБ

- Пациентам с ПЖБ II и III степени с наличием симптоматики или гемодинамически значимым состоянием введение атропина** рекомендовано для улучшения АВ-проводимости и увеличения ЧСС [131, 294, 295, 388].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с ПЖБ II и III степени с наличием симптоматики или гемодинамически значимым состоянием при низкой вероятности ИБС #допамин** рекомендован как препарат для улучшения АВ-проводимости, увеличения ЧСС и улучшения симптоматики [109, 122-128].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Острое лечение брадикардии, связанной с ПЖБ, начинается своевременно с выявления и устранения потенциальных причинных факторов, а также медикаментозной терапии. Атропин** имеет длинную историю применения в этих ситуациях из-за простоты введения и относительно низкого риска неблагоприятных реакций. Он наиболее эффективен при ПЖБ на уровне ПЖУ и при брадикардиях, обусловленных избыточным тонусом блуждающего нерва. Из-за его короткой продолжительности действия он обычно используется как «мост» к более длительной терапии, такой как введение бета-адренергического препарата или временная стимуляция.

Схемы введения препаратов — таблица 2.

3.2. Временная стимуляция для лечения неотложных БА состояний

Временная стимуляция используется для острого лечения брадикардий, вызывающих гемодинамическую нестабильность, таких как длительные и сим-

птоматические паузы, опасные для жизни желудочковые аритмии, опосредованные брадикардией, или тяжелых симптоматических брадикардий, обусловленных обратимой причиной.

Временная стимуляция используется как промежуточный этап перед имплантацией постоянного ЭКС*** или до разрешения острой ситуации. Временная стимуляция может быть осуществлена чрескожно, через чреспищеводный доступ или путем введения трансвенозного электрода для кардиостимуляции или катетера для стимуляции. Экстренная временная стимуляция для лечения брадикардии, ассоциированной с гемодинамической нестабильностью, обычно включает стимуляцию ПЖ из-за легкости трансвенозного доступа при брадикардиях, обусловленных ДСУ или ПЖБ. В редких случаях используется временная стимуляция правого предсердия (отдельно или в сочетании с желудочковой стимуляцией), когда критически важно поддержание АВ-синхронизации.

3.2.1. Временная стимуляция при ДСУ

- Пациентам с персистирующей гемодинамически нестабильной ДСУ, рефрактерной к медикаментозной терапии, установка временного однокамерного или двухкамерного не частотноадаптивного ЭКС*** рекомендована для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики, пока не будет установлен постоянный ЭКС*** или устранена брадикардия [125, 126, 136–152].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с ДСУ и выраженными симптомами или нестабильной гемодинамикой установка временного однокамерного или двухкамерного не частотноадаптивного ЭКС*** рекомендована для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики до установки постоянного ЭКС*** или до разрешения брадикардии [125, 126, 136–152].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с ДСУ и минимальными и/или нечастыми симптомами без гемодинамических расстройств установка временного однокамерного или двухкамерного не частотноадаптивного ЭКС*** не рекомендована [126, 153–155].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Показания для временной трансвенозной стимуляции аналогичны показаниям для постоянной кардиостимуляции. Использование временной трансвенозной стимуляции при брадикардиях встречается редко, поскольку риск возникновения острого неблагоприятного сердечно-сосудистого события, связанного с ДСУ или ПЖБ, низкий, а временная стимуляция связана с осложнениями. Сообщается о частоте нежелательных явлений, связанных с временным трансвенозным доступом от 14 до 40%. Осложнения включают венозный тромбоз (18–85% при установке

через бедренный доступ, когда бедренная вена используется в качестве доступа), легочную эмболию (50–60% при бедренном доступе), опасные для жизни аритмии (обычно связанные с нестабильностью электрода или положением в ПЖ), потерю захвата (10–37%), перфорацию и смерть.

Риск осложнения может быть снижен при использовании специальных катетеров с баллоном или использовании рентгеноскопии. Риск инфекционных осложнений при установке постоянного ЭКС*** увеличивается у пациентов, у которых есть временный кардиостимулятор до постоянной имплантации. Однако в ряде случаев временная стимуляция считается клинически необходимой.

3.2.2. Временная стимуляция при ПЖБ

- Пациентам с симптоматичной ПЖБ II и III степени и гемодинамическими расстройствами и при рефрактерности к медикаментозной терапии рекомендована установка временного однокамерного или двухкамерного не частотноадаптивного ЭКС*** для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики [139, 140, 142, 143, 145, 156–166].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с симптоматичной ПЖБ II и III степени и гемодинамическими расстройствами и при рефрактерности к медикаментозной терапии установка временного однокамерного или двухкамерного не частотноадаптивного ЭКС*** рекомендована до установки постоянного ЭКС*** [166–175].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Причина АВБ должна учитываться при рассмотрении сроков и необходимости временной ЭКС. Чрескожная стимуляция, разработанная >60 лет назад, играет определенную роль при остром лечении ПЖБ.

Алгоритм действий врача — таблица 3.

3.3. Постоянная электрокардиостимуляция

Постоянная кардиостимуляция осуществляется путем имплантации постоянного водителя ритма — ЭКС*** — одно-, двух- или трехкамерного. Доступы для имплантации могут быть эндокардиальные или эпикардиальные. В первом случае электроды кардиостимулирующей системы имплантируются в сердце трансвенозно, во втором имплантация осуществляется эпикардиально во время операции на открытом сердце или отдельным способом путем миниторакотомии.

3.3.1. Постоянная кардиостимуляция при ДСУ

Показано, что постоянная кардиостимуляция облегчает симптомы гипоперфузии головного мозга, связанные с брадикардией, когда исключены другие возможные излечимые или обратимые причины. Симптомная ДСУ является наиболее распро-

страненным показанием для постоянной стимуляции, сопровождаемой АВБ. Наилучший ответ на кардиостимуляцию демонстрируется, когда выявлена корреляция между симптомами и брадикардией. Преимущество стимуляции при ДСУ — значимое улучшение качества жизни.

- Пациентам с симптомной брадикардией, обусловленной ДСУ, рекомендована имплантация постоянного ЭКС*** для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики [118, 176-179].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с симптомной синусовой брадикардией, которые получают медикаментозную терапию, и продолжение лечения является клинически необходимым, постоянная стимуляция рекомендуется для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики [118, 176-179].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с синдромом тахи-брадикардии и симптомами, связанными с брадикардией, постоянная стимуляция рекомендована для увеличения ЧСС и уменьшения симптомов, связанных с гипоперфузией [390-399].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с симптомной хронотропной недостаточностью постоянная стимуляция с программированием режимов частотной адаптации рекомендована для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики [390-399].

ЕОК IIА (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с симптомной ДСУ и нормальной АВ-проводимостью рекомендуется двухкамерная или однокамерная предсердная кардиостимуляция [390-399].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с симптомной ДСУ и имплантированным двухкамерным ЭКС*** и нормальной АВ-проводимостью рекомендован двухкамерный режим с минимизацией желудочковой стимуляции [380-389].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

Комментарии. При ДСУ режимы предсердной кардиостимуляции дают преимущество перед желудочковой стимуляцией. Отмечено положительное влияние предсердных режимов стимуляции на профилактику ФП, СН или инсульта, а также данные режимы способствуют улучшению качества жизни пациентов.

3.3.2. Постоянная кардиостимуляция при ПЖБ

- Пациентам с приобретенной ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени или ПЖБ III степени, не относящейся к обратимым или физиологическим причинам, постоянная стимуляция рекомендуется независимо от наличия симптомов [176-182].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с нервно-мышечными заболеваниями, связанными с нарушениями проводимости,

включая мышечную дистрофию (например, тип миотонической дистрофии), у которых есть признаки ПЖБ II и III степени или HV-интервал 70 мс или более, независимо от симптомов постоянная стимуляция рекомендуется [182-192].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с постоянной ФП и симптомной брадикардией рекомендуется постоянная стимуляция [180-192].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Пациентам, у которых развивается симптоматическая ПЖБ в результате терапии и альтернативного лечения нет, а продолжение лечения клинически необходимо, постоянная стимуляция рекомендуется для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики [182-192].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Все брадикардии, имеющие потенциально обратимые причины, в рекомендациях ЕОК относятся к III классу — нет необходимости в постоянной электростимуляции.

- Пациентам с кардиомиопатиями (такими как саркоидоз или амилоидоз), ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени или ПЖБ III степени постоянная стимуляция рекомендуется [180-192].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с мышечными дистрофиями с интервалом PR, превышающим 240 мс, и БЛНПГ постоянная стимуляция рекомендована [182-192].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с ПЖБ I и II степени Мобитц I с четко выраженными симптомами, характерными для ПЖБ, постоянная стимуляция рекомендована [182-192].

ЕОК IIА (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с нервно-мышечными заболеваниями (такими как миотоническая дистрофия тип I), с интервалом PR >240 мс, продолжительностью QRS >200 мс или трифасцикулярным блоком постоянная стимуляция рекомендована [187-192].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Наличие симптомов является важным фактором для определения необходимости постоянной стимуляции. Если пациент симптомный, независимо от уровня ПЖБ и вероятности будущей прогрессии ПЖБ, показана постоянная стимуляция. Однако в отличие от ДСУ, инфранодальная ПЖБ, независимо от наличия или отсутствия симптомов, предполагает постоянную кардиостимуляцию, потому что симптомы могут начаться внезапно в результате полной ПЖБ и проявиться в виде обморока.

- Пациентам с ДСУ и ПЖБ, которым требуется постоянная стимуляция, рекомендуется двухкамерная стимуляция [180-207].

ЕОК IIА (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с синусовым ритмом и однокамерной желудочковой стимуляцией, у которых развива-

ется синдром кардиостимулятора, переход на двухкамерную стимуляцию рекомендован [180-207].

ЕОК IА (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с ПЖБ, у которых есть показания к постоянной стимуляции с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) между 30 и 50% и ожидается желудочковая стимуляция >40% времени, рекомендованы методы стимуляции, поддерживающие физиологическую активацию желудочков (например, бивентрикулярная стимуляция или стимуляция пучка Гиса), которые имеют преимущества перед обычной стимуляцией ПЖ [176-182].

ЕОК нет (УУР С; УДД 4)

- Пациентам с постоянной или персистирующей ФП, у которых не запланирована стратегия контроля ритма, имплантация предсердного электрода не рекомендована [192-207].

ЕОК IС (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Безусловны преимущества двухкамерной стимуляции при ПЖБ по сравнению с желудочковой стимуляцией, но при двухкамерной стимуляции не было показано влияние на смертность от всех причин, а также на сердечно-сосудистую смертность. Не было показано по этическим соображениям — невозможности планирования проспективных исследований по данному вопросу.

Однако, независимо от видов стимуляции, пациенты с ПЖБ требуют желудочковой стимуляции. Специализированные способы стимуляции, такие как бивентрикулярная стимуляция или стимуляция пучка Гиса, могут смягчить отрицательные воздействия правожелудочковой стимуляции у этих пациентов. При определении типа кардиостимулятора (однокамерный, двухкамерный, бивентрикулярный) у многих пациентов должны быть рассмотрены все факторы, в т.ч. прогнозируемый процент желудочковой стимуляции и ФВ ЛЖ. Благоприятной для пациентов, у которых ФВ ЛЖ <35% с ожидаемой потребностью в значительной желудочковой стимуляции (>40%), считается бивентрикулярная стимуляция.

3.3.3. Кардиостимуляция при нарушениях проводимости (при АВ-проводимости 1:1 и нормальном PR-интервале)

- Пациентам с обмороками и блокадами ножек пучка Гиса с HV-интервалом 70 мс или более или доказанной при ЭФИ внутриузловой блокаде рекомендована постоянная стимуляция [208-212].

ЕОК IВ (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с альтернирующей блокадой ножек пучка Гиса с симптоматикой или без нее рекомендует-ся постоянная стимуляция [208-218].

ЕОК IС (УУР А, УДД 3)

- Бессимптомным пациентам с изолированным нарушением проводимости, АВ проводимостью 1:1 и отсутствием других показаний к стимуляции постоянная стимуляция не рекомендована [208-218].

ЕОК IIIВ (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Пациенты с нарушениями проводимости с АВ-проводимостью 1:1 и нормальным интервалом PR требуют дополнительной диагностики основного заболевания сердца, оценки наличия симптоматики и анализа исходной ЭКГ (блокада пучка Гиса, неспецифической внутрижелудочковой задержки, изолированной фасцикулярной блокады или комбинации нарушений).

Тактика лечения зависит от присутствия или отсутствия симптомов при наличии основного расстройства, связанного с прогрессированием заболевания (например, мышечной дистрофии). Чередующаяся блокада ветвей (комплексы QRS с чередующимися морфологиями левой ножки пучка Гиса и правой ножки пучка Гиса) свидетельствует о значимом заболевании проводящей системы и высокой вероятности развития внезапного начала полной блокады сердца с редким или отсутствием желудочкового ответа.

3.4. Показания к кардиостимуляции при отдельных видах патологических состояний

3.4.1. Кардиостимуляция у пациентов после операций на сердце

Риски БА после операций на сердце в значительной степени связаны с типом кардиохирургического вмешательства. Можно выделить специфические операции и состояния сердца: шунтирование коронарных артерий, открытые операции на клапанах сердца, включая вмешательства на аортальном, трехстворчатом и митральном клапанах, транскатетерную имплантацию аортального клапана; операции при ВПС; трансплантацию сердца и послеоперационные осложнения после лечения ФП.

Восстановление АВ проводимости после операции происходит примерно от 12 до 13% у пациентов в течение 6 мес. и зависит от операции, предоперационных нарушений проводимости, наличия эндокардита и течения послеоперационного периода, а именно наблюдаются ли преходящие послеоперационные нарушения АВ-проводимости.

Рекомендации по проведению кардиостимуляции у пациентов после коронарного шунтирования:

- Пациентам с симптомной послеоперационной ДСУ или ПЖБ или гемодинамической нестабильностью, которые не разрешились после изолированного шунтирования коронарных артерий, рекомендована постоянная стимуляция [219-230].

ЕОК IС (УУР В, УДД 2)

- Пациентам, перенесшим изолированное шунтирование коронарных артерий, установка временной эпикардальной стимуляции рекомендована [219-230].

ЕОК IС (УУР В, УДД 2)

- Пациентам, перенесшим шунтирование коронарных артерий, которым требуются бивентрикулярная или желудочковая стимуляция, интраоперацион-

ная имплантация постоянных эпикардиальных электродов на левый желудочек рекомендована [221-224].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Частота возникновения нарушений проводимости после изолированного коронарного шунтирования варьируется от 2 до 58%, и это осложнение связано с такими факторами, как хроническое дегенеративное заболевание сердца, прямое хирургическое повреждение проводящей системы, ишемия миокарда или недостаточная защита миокарда. Достижения в современной хирургической практике способствуют снижению частоты возникновения нарушений проводимости, но не могут полностью устранить их.

Рекомендации по проведению кардиостимуляции у пациентов после хирургического лечения ФП:

- Пациентам после хирургического лечения ФП рекомендована временная эпикардиальная кардиостимуляция [231-236].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

- Пациентам после хирургического лечения ФП, которым требуется бивентрикулярная или желудочковая стимуляция, рекомендована интраоперационная имплантация постоянного левожелудочкового эпикардиального электрода [231-236].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Успешная хирургическая коррекция ФП связана с улучшением выживаемости пациентов по сравнению с пациентами с рецидивирующей ФП, при этом 65% пациентов при протезировании митрального клапана одномоментно подвергаются и операции по коррекции ФП. В одноцентровом исследовании было показано, что 11% пациентов, которым выполнена операция “Лабиринт” (CoxMaze IV) в дополнение к коррекции митрального клапана, требуется послеоперационная имплантация ЭКС [251, 252].

Рекомендации по проведению кардиостимуляции у пациентов после протезирования аортального клапана:

- Пациентам после протезирования аортального клапана рекомендуется временная эпикардиальная кардиостимуляция [237-242].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с послеоперационной симптомной ДСУ или ПЖБ или гемодинамической нестабильностью, которая не разрешается после протезирования аортального клапана, рекомендована постоянная стимуляция [237-242].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

- Пациентам после протезирования аортального клапана, которым требуется бивентрикулярная или желудочковая стимуляция, рекомендована интраоперационная имплантация постоянного левожелудочкового эпикардиального электрода [239-242].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Наиболее распространенными причинами нарушения проводимости после хирургической замены аортального клапана являются от-

ек, травма при манипуляциях с удалением кальция или повреждение из-за глубоко наложенных швов. Необходимость кардиостимуляции после замены аортального клапана является распространенной и варьируется от 3 до 8,5%: наибольший риск вероятен у пациентов с дооперационным нарушением проводимости. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у большинства пациентов не восстанавливается АВ-проводимость. Одно исследование показало, что пациенты, у которых была потребность в имплантации кардиостимулятора в течение 30 дней после замены клапана аорты, имели более высокий риск смерти.

Рекомендации по проведению кардиостимуляции у пациентов после протезирования митрального клапана:

- Пациентам после протезирования митрального клапана рекомендована временная эпикардиальная кардиостимуляция [243-245].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с послеоперационной симптомной ДСУ или ПЖБ или гемодинамической нестабильностью, которая не разрешается после протезирования митрального клапана, рекомендована постоянная стимуляция [84, 243-247].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам после протезирования митрального клапана, которым требуется бивентрикулярная или желудочковая стимуляция, рекомендована интраоперационная имплантация постоянного левожелудочкового эндокардиального электрода (ЭЭ) [84, 244-247].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Возникновение ПЖБ отмечается у 23,5% пациентов, перенесших замену митрального клапана или пластические операции. В исследовании 55 сердец от пациентов без операции на сердце оценивалась связь между ПЖУ, АВ-узловой артерией и митральным кольцом. В 23% случаев отмечалось, что АВ-узловая артерия проходила близко к митральному клапану, таким образом было предположено, что повреждение артерии может играть роль в развитии ПЖБ после операции на митральном клапане. Необходимость в ЭКС*** после митральной коррекции колеблется от 1 до 9%. Это зависит от типа операции и может быть ниже после реконструктивных операций, при которых неполная аннулопластика может быть ассоциирована с более низким риском повреждения АВ-узловой артерии.

Рекомендации по проведению кардиостимуляции у пациентов после операций на трикуспидальном клапане (ТК):

- Пациентам после протезирования ТК рекомендована временная эпикардиальная кардиостимуляция [248-251].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с послеоперационной симптомной ДСУ или ПЖБ или гемодинамической нестабиль-

ностью, которая не разрешается после протезирования ТК, рекомендована постоянная стимуляция [248-251].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. АВ-узел тесно связан с трехстворчатым клапаном и расположен между его передней и септальными створками; это делает ПЖУ особенно восприимчивым к повреждению при любых вмешательствах на ТК. Хирургами разработаны многочисленные методы реконструкции, чтобы избежать травмы узла, в т.ч. несколько вариантов неполных трикуспидальных опорных колец, которые имеют промежутки между передней и перегородочной створками. Эти методы позволяют избежать наложения шва в области АВ-узла и, следовательно, его повреждения.

Сообщалось, что потребность в кардиостимуляторе после реконструкции составляет всего лишь 2,3%. Поскольку изолированная трикуспидальная хирургия редко проводится у взрослого населения, точную частоту нарушений проводимости, связанной с изолированным трикуспидальным вмешательством, трудно установить. В нескольких исследованиях сообщалось о гораздо более высокой частоте нарушений АВ-проводения — до 22%. Лечение нарушений проводимости в группе пациентов с механическим ТК дополнительно осложняется невозможностью использования трансвенозных электродов для кардиостимуляции, в случае наличия биопротеза клапана — нарушением его закрытия после имплантации электрода в ПЖ. Даже собственные клапаны почти в четверти случаев имеют значимую трикуспидальную регургитацию после установки электрода. У пациентов, которым имплантирован ЭКС*** после реконструкции ТК, частота появления разной степени регургитации составляет до 42%.

Рекомендации по проведению кардиостимуляции у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана:

- Пациентам с послеоперационной симптомной ПЖБ или гемодинамической нестабильностью, которая не разрешается после транскатетерной имплантации аортального клапана, рекомендуется постоянная стимуляция [252-269].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с послеоперационной персистирующей блокадой ветвей ножек пучка Гиса после транскатетерной имплантации аортального клапана рекомендовано мониторирование брадикардии [252-269].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

- У пациентов с послеоперационной персистирующей БЛНПГ после транскатетерной имплантации аортального клапана имплантация постоянного ЭКС*** рекомендована [290-296].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. После транскатетерной имплантации аортального клапана БЛНПГ встречается у 19-55% пациентов (и ПЖБ высокой степени примерно у 10% пациентов). В половине случаев нарушения про-

водимости разрешаются. Кроме того, только у половины пациентов в последующем могут возникнуть нарушения проводимости, что потребует постоянной ЭКС***. Вероятность новых нарушений проводимости зависит от клинических особенностей пациента и перипроцедурных факторов. После имплантации аортального клапана новые нарушения проводимости связаны с повышенным риском имплантации ЭКС*** и повышенным риском поздней смертности от всех причин и сердечной смертности, независимо от того, был ли имплантирован новый ЭКС***.

3.4.2. Кардиостимуляция у пациентов с ВПС

- Взрослым пациентам с ВПС и симптомной ДСУ или хронотропной недостаточностью рекомендована постоянная стимуляция [270-287].

ЕОК ПВ (УУР А, УДД 3)

- Взрослым пациентам с ВПС и симптомной ПЖБ рекомендована постоянная стимуляция [270-287].

ЕОК IC (УУР А, УДД 3)

- Взрослым пациентам с ВПС и врожденной ПЖБ любой степени и симптомной брадикардией, широким QRS, средней ЧСС в дневное время <50 имп/мин, желудочковой эктопией или дисфункцией желудочков рекомендована постоянная стимуляция [270-287].

ЕОК IC (УУР А, УДД 3)

- Взрослым пациентам с ВПС и послеоперационной ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени или ПЖБ III степени, которая не разрешается спонтанно, рекомендована постоянная стимуляция [270-287].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

- Бессимптомным взрослым пациентам с ВПС и врожденной полной ПЖБ рекомендована постоянная стимуляция [278-287].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- Взрослым пациентам с ВПС с ранее существовавшей ДСУ и/или ПЖБ во время операции на сердце рекомендована интраоперационная имплантация ЭЭ для постоянной стимуляции [305-314].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Взрослым пациентам с ВПС и системными внутрисердечными шунтами не рекомендована установка ЭЭ [270-287].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Взрослые пациенты с ВПС представляют собой разнообразную группу пациентов с различной анатомией проводящей системы, венозным возвратом к сердцу и прогрессированием нарушений проводимости. Многие ВПС имеют свои специфические особенности, связанные с гипертрофией, дилатацией или ремоделированием предсердий. Перед установкой ЭЭ следует учитывать все факторы. Специализированную помощь таким пациентам следует оказывать в специализированных центрах с опытом ведения пациентов такого типа.

3.4.3. Кардиостимуляция у пациентов с ИМ

• Пациентам с острым ИМ рекомендована временная стимуляция при рефрактерной к медицинской терапии симптоматичной или гемодинамически значимой брадикардии, связанной с ДСУ или ПЖБ [132, 145, 147, 215-218, 288-302].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с ДСУ или ПЖБ в условиях острого ИМ определение показаний к постоянной стимуляции рекомендовано проводить через некоторое время [132, 145, 147, 215-218, 288-302].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

• Пациентам с острым ИМ и ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени, с блокадами ветвей пучка Гиса или АВБ III степени рекомендована постоянная стимуляция [132, 145, 147, 215-218, 288-302].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с острым ИМ с симптомной или гемодинамически значимой синусовой брадикардией или ПЖБ рекомендовано введение атропина** [295].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Пациентам с острым ИМ и преходящей ПЖБ, которая спонтанно разрешается, не рекомендована постоянная стимуляция [315-336].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

• Пациентам с острым ИМ и блокадами ножек пучка Гиса или изолированной фасцикулярной блокадой при отсутствии ПЖБ II и III степени не рекомендована постоянная стимуляция [132, 145, 147, 215-218, 288-302].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Хотя преходящая ДСУ может возникнуть в контексте острого ИМ, необратимое повреждение ПЖУ составляет большинство показаний для стимуляции. Например, ДСУ и ПЖБ при поражении нижней стенки при ИМ может влиять на кратковременное повышение тонуса блуждающего нерва или снижение кровоснабжения ПЖУ — или, реже, СПУ. Необходимость временной стимуляции сама по себе не является показанием для постоянной кардиостимуляции. Долгосрочный прогноз для пациентов после ИМ и ПЖБ в первую очередь зависит от степени повреждения миокарда и характера нарушений внутрижелудочковой проводимости, а не от самой АВБ. Независимо от того, является ли ИМ передним или нижним, развитие нарушений внутрижелудочковой проводимости скорее отражает обширное повреждение миокарда.

3.4.4. Кардиостимуляция у пациентов с синкопальными состояниями

• Пациентам в возрасте >40 лет со спонтанными симптомными верифицированными асистолиями >3 сек или бессимптомными паузами >6 сек вследствие синус-ареста, ПЖБ или их сочетания рекомендована имплантация ЭКС*** с целью снижения частоты рецидивов синкопе [93, 303-316].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• Пациентам в возрасте >40 лет с рецидивирующими непредсказуемыми синкопе при кардиоингибиторном синдроме каротидного синуса рекомендована имплантация ЭКС*** с целью снижения частоты рецидивов синкопе [93, 303-316].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

• Пациентам в возрасте >40 лет с рецидивирующими непредсказуемыми синкопе при выявлении асистолии во время тилт-теста рекомендована имплантация ЭКС*** с целью снижения частоты рецидивов синкопе [312-316].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с клиническими признаками аденосинусового синдрома рекомендована имплантация ЭКС*** с целью снижения частоты рецидивов синкопе [312-316].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

• Пациентам при отсутствии верифицированного кардиоингибиторного рефлекторного ответа имплантация ЭКС*** не рекомендована [12, 93, 303-316].

ЕОК IIIbB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Решение об имплантации ЭКС*** должно приниматься с учетом клинического контекста доброкачественности состояния и частого возникновения у молодых пациентов. Таким образом, имплантация ЭКС*** показана ограниченному числу пациентов, отобранных согласно жестким критериям, с выраженными рефлекторными синкопе. Для имплантации ЭКС*** следует рассматривать пациентов старшего возраста с анамнезом начала рецидивирующих синкопе в среднем и старшем возрасте и с частыми травмами, вероятно, вследствие отсутствия предвестников. У небольшого числа пациентов рецидивы синкопе возможны, несмотря на электрокардиостимуляцию.

Ответ при проведении тилт-теста является самым сильным предиктором эффективности электрокардиостимуляции. У пациентов с отрицательным ответом на тилт-тест ожидается низкий риск рецидивов синкопе, сопоставимый с таковым у пациентов с имплантированными ЭКС*** в связи с идиопатической ПЖБ. Дальнейшие исследования с низкой вероятностью могут повлиять на изменение данной оценки эффекта. Напротив, у пациентов с положительным ответом на тилт-тест отмечается более высокий риск развития рецидивов синкопе с большим доверительным интервалом, что затрудняет оценку пользы электрокардиостимуляции.

3.5. Выбор режимов кардиостимуляции

Важная задача при выборе системы для кардиостимуляции — предупреждение прогрессирования нарушений автоматизма и проводимости. Необходимо выбрать систему, которая предотвратит развитие СН, связанной со стимуляцией сердца. В связи с этим целесообразен подбор ЭКС*** с большими возможностями программирования, чем это необходимо на

момент имплантации. Так, у пациента с ДСУ и пароксизмальной ФП в дальнейшем может развиваться ПЖБ (результат прогрессирования заболевания, приема препаратов или катетерной аблации), а наличие двухкамерного ЭКС*** у такого пациента диктует необходимость функции переключения режима стимуляции.

В международной практике используется 5-буквенный номенклатурный код, который представляет собой совместную разработку рабочих групп Североамериканского общества по стимуляции и электрофизиологии (NASPE) и Британской группы по стимуляции и электрофизиологии (BPEG), известный как общий код NBG-NASPE/BPEG. Как правило, используют первые 3 буквы, а буква R (IV позиция) используется для программируемых ЭКС*** с изменяющейся частотой ритмоведения — VVIR, DDDR (адаптация по частоте). 5-я буква в коде NBG связана с антитахикардическими функциями. В октябре 2001г рабочие NASPE и BPEG приняли обновленный 5-буквенный номенклатурный код для антибрадикардических устройств (табл. 5).

Для корректной работы стимулирующей системы необходимы практические навыки врача по программированию, а также техническое оснащение стационара. После имплантации ЭКС*** врачу предстоит подбор и программирование некоторых параметров ЭКС***.

В современных однокамерных ЭКС*** программируемые параметры включают выбор режима стимуляции, нижнего уровня частоты стимуляции, амплитуды и длительности импульса, амплитуды чувствительности и рефрактерного периода.

В двухкамерных ЭКС***, кроме этого, программируется максимальный уровень частоты синхронизации, ПЖ-задержка, режим переключения в ответ на предсердные тахикардии. Частотно-адаптивные ЭКС*** содержат программу для регуляции соотношения чувствительности к физической нагрузке и частоты стимуляции, ограничения по максимальной детектируемой частоте стимуляции. С появлением более сложных систем электрокардиостимуляции оптимальное программирование становится еще более сложным и специфичным, что требует особых знаний врача (табл. 6) [12, 317-320].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Если у пациента имеется основное заболевание, то мероприятия по реабилитации должны осуществляться согласно основному заболеванию.

Специальной реабилитации пациенты после имплантации ЭКС*** и заживления раны не требуют. В отдельных случаях предполагается ограничение значительных физических нагрузок в течение 1 мес.

после имплантации ЭКС***, щадящий режим физической активности, ограничение подвижности большой амплитуды конечности на стороне имплантации. В дальнейшем проводится расширение уровня физической активности.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

После имплантации ЭКС*** рекомендуется тщательное динамическое наблюдение за пациентом. Перед выпиской пациента необходимо тестирование параметров, запрограммированных во время имплантации. Эти параметры должны быть изменены в случае необходимости при последующих визитах пациента, с учетом результатов считанных исходных статистических данных, тестирования параметров электродов и имплантированного устройства и жалоб пациента. Программирование амплитуды, длительности импульса и проведение диагностических функций, влияющих на состояние батареи ЭКС***, не должно подвергать риску безопасность пациента.

Пациентам с ЭКС*** рекомендуется регулярно посещать медицинскую организацию для клинического осмотра и инструментального исследования функции ЭКС***. Автоматические функции, например, автоматическая оценка порога стимуляции, широко используются в моделях ЭКС и облегчают наблюдение за отдаленно живущими пациентами. Однако автоматические функции не универсальны и не могут заменить индивидуальное программирование и тестирование, особенно сопровождающееся сбором анамнеза и осмотром пациента.

Наблюдение в условиях клиники включает в себя оценку клинического статуса пациента, состояния батареи, порогов стимуляции, чувствительности, целостности электродов, а также оптимизацию R-синхронизированной и сенсорной частоты сердечного ритма. Расписание осмотров в условиях клиники составляется на усмотрение врачей, наблюдающих этих пациентов.

Возможно использование в качестве метода наблюдения за пациентом транселефонного мониторинга работы ЭКС***, а частота передачи данных определяется частотой обследований в зависимости от вида ЭКС*** и клинического состояния пациента [319].

Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами с имплантированными ЭКС*:**

- Рекомендовано проводить оптимизацию работы ЭКС*** у каждого пациента индивидуально [12, 317-319].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- Взрослым пациентам с ЭКС*** после имплантации рекомендовано проводить тестирование работы ЭКС*** дважды в течение полугодия, затем ежегод-

но, пациентам с двухкамерными ЭКС*** после имплантации — дважды в течение 6 мес., затем не менее одного раза в год [12, 317-319].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, которым имплантирован ЭКС*** с возможностью беспроводного удаленного мониторинга (УМ), рекомендована телеметрия как составляющая часть стандартной стратегии длительного наблюдения [12, 317-319].

ЕОК IА (УУР С, УДД 5)

- При наблюдении за пациентами с ДСУ и имплантированным ЭКС*** рекомендовано регулярное наблюдение для раннего выявления ФП, в т.ч. бессимптомной, в связи с необходимостью своевременного назначения антикоагулянтной терапии [12, 317-319].

ЕОК IА (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с персистирующей ДСУ, которым при установленном диагнозе не рекомендована имплантация ЭКС***, рекомендовано избегать назначения или назначать с осторожностью лекарственные препараты, угнетающие функцию СПУ (гипотензивные препараты, бета-адреноблокаторы, психоаналептики и др.) [12, 317-319].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с персистирующей ПЖБ I и II степени, которым при установленном диагнозе не рекомендована имплантация ЭКС***, рекомендовано избегать назначения или назначать с осторожностью лекарственные препараты, угнетающие функцию ПЖ-проведения (гипотензивные препараты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, блокаторы “медленных” кальциевых каналов, психоаналептики и др.) [318, 319].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Частота и способ наблюдения зависят от множества факторов, в т.ч. от различных сердечно-сосудистых заболеваний и медицинских проблем, возраста ЭКС***, географической отдаленности пациента от медицинского центра. Некоторые центры предпочитают использование транселефонного мониторингирования для общего наблюдения с эпизодическим исследованием клинических данных. Другие центры выполняют большинство манипуляций для наблюдения за пациентами очно в условиях клиники.

6. Организация оказания медицинской помощи

Вид помощи и порядок ее оказания зависят от вида БА и сопутствующей патологии. Структурная или функциональная патология сердца, ее прогрессирование могут являться основным показанием для госпитализации.

Медицинская помощь пациентам с БА ограничивается случаями:

- пациенты с БА, требующими обследования или лечения сопутствующей или основной патологии;

- обследование пациентов с БА, связанными с приемом медикаментозных препаратов;

- пациентов с острыми БА, требующими неотложной помощи;

- наблюдение за пациентами после имплантации постоянного ЭКС***.

Экстренные профилактические мероприятия или медикаментозная терапия должны быть начаты бригадой скорой медицинской помощи пациентам с БА, остановкой кровообращения/обмороками.

Госпитализация пациента должна быть осуществлена в лечебное учреждение, которое имеет возможность оказания реаниматологической помощи и непрерывного мониторингового наблюдения. Оптимальна госпитализация в стационар, располагающий возможностями и опытом установки временной и постоянной кардиостимуляции.

Имплантация ЭКС*** при наличии показаний или, при отсутствии технической возможности, направление в учреждение, где проводится имплантация ЭКС***.

Полное выполнение стандарта клинического обследования, инструментального обследования, обоснованное назначение, выполнение и анализ дополнительных методов обследования, в т.ч. и инвазивных, и установка развернутого клинического диагноза, соответствующего МКБ-10, с указанием определенного или подтвержденного основного заболевания. Диагноз должен быть установлен своевременно как этиологический, так и клинко-ЭКГ.

Необходимо проведение комплекса неотложных и плановых мероприятий для купирования острого или нормализации хронического состояния, связанного с БА, коррекция оптимальной терапии основного заболевания, а также определение показаний и выполнение временной или постоянной кардиостимуляции.

После имплантации необходимо проведение оптимизации программы имплантированного электронного устройства для персонализации его функционирования, снижения энергозатрат, профилактики осложнений, проведение регулярного программирования устройства и использование возможности удаленного телемониторинга устройства (если возможно).

Показания для плановой госпитализации

1. Появление симптоматики, потенциально ассоциированной с брадикардией (обморок, предобморочное состояние, слабость, головокружение и др.).

2. Ухудшение состояния и нарастание симптоматики, связанной с БА.

3. Плановая имплантация постоянного ЭКС***.

4. Плановая замена имплантированного ЭКС***.

5. Дисфункция имплантированного ЭКС***, требующая хирургического вмешательства.

6. Инфекционные осложнения, связанные с системой стимуляции.

7. Подбор антиаритмической терапии, когда это невозможно в амбулаторных условиях или сопряжено с высоким риском осложнений.

Показания для экстренной госпитализации

1. Островозникшая БА, требующая неотложной помощи.
2. Состояния, требующие временной стимуляции сердца.
3. Нарушения гемодинамики, связанные с БА или дисфункциями ЭКС***.
4. Острая дисфункция ЭКС***, требующая хирургической коррекции.
5. Состояние после остановки кровообращения и восстановления нормальной сердечной деятельности.

Показания для выписки пациента из стационара

1. Пациенты с имплантированными ЭКС***, которым дальнейшее стационарное лечение не требуется.
2. Стабилизация состояния пациентов при обратимых или медикаментозных БА.
3. Успешная коррекция медикаментозной терапии.

7. Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

УМ за пациентами с имплантируемыми устройствами

УМ позволяет осуществлять непрерывное наблюдение за имплантированной системой и отдельными показателями пациента, в несколько раз сокращая количество запланированных и дополнительных визитов к врачу. УМ также позволяет незамедлительно выявлять или предупреждать возникающие осложнения, что в ряде случаев помогает спасти жизнь пациента. Немаловажна экономическая выгода для здравоохранения и самого пациента путем уменьшения затрат на лечение осложнений. Информация от пациента до врача может быть доставлена всего лишь за несколько минут. Для клиник и их пациентов создана замкнутая информационная сеть “пациент — сервисный центр — врач”, которая обеспечивает новый высокотехнологичный уровень наблюдения и лечения пациента.

Экстракция электродов

В ряде случаев дисфункции системы кардиостимуляции — по причине имплантированных электродов или инфекционных осложнений — рассматривается вопрос удаления электродов из сердца. Это может быть выполнено трансвенозно, с использованием специального инструментария, или на открытом сердце путем открытой торакотомии.

Причины экстракции электродов — инфекционные, обусловленные системной инфекцией: клапанный эндокардит, электрод-ассоциированный эндокардит, сепсис или инфицирование ложа, венозный тромбоз или стеноз, хроническая боль и дисфункции электродов (дислокации, переломы, нарушения изоляции).

Во всех случаях показания к экстракции и метод ее выполнения обсуждаются индивидуально, а проблема удаления ЭЭ выделяется как отдельное направление в аритмологии.

Рекомендации к экстракции электродов при инфекционных осложнениях:

- При верифицированной системной инфекции — клапанный эндокардит, электрод-ассоциированный эндокардит, сепсис — рекомендовано полное удаление системы стимуляции и всех ранее имплантированных эпикардальных электродов [160, 320-332].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- При верифицированной инфекции, связанной с местом имплантированной системы ЭКС*** — абсцесс ложа, пролежень, кожная эрозия, свищ, — даже при отсутствии клинических доказательств вовлечения в процесс внутрисосудистой порции ЭЭ рекомендовано полное удаление системы стимуляции [160, 320-332].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- При подтвержденной инфекции внутригрудной части эпикардальной системы стимуляции рекомендовано полное удаление ЭЭ и/или пластин [160, 320-332].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- При клинической манифестации (бактериемия) латентной грамположительной инфекции рекомендовано полное удаление системы стимуляции и всех ранее имплантированных ЭЭ [160, 323-332].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- При сохраняющейся бактериемии, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, рекомендовано полное удаление системы стимуляции и всех ранее имплантированных ЭЭ [323-324].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- При поверхностном инфицировании послеоперационной раны в области имплантации рекомендовано удаление системы стимуляции и ее компонентов [160, 323-332].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- При длительной антибактериальной терапии хронической бактериемии в случаях, когда доказан другой источник инфекции, удаление системы стимуляции и ее компонентов не рекомендовано [160, 320-332].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

Рекомендации к экстракции электродов при неинфекционных осложнениях:

- Пациентам с выраженной хронической болью в области имплантированного устройства, когда ее проявления невозможно устранить медикаментозным или хирургическим путем и отсутствует какая-либо альтернатива разрешения проблемы, рекомендовано удаление системы стимуляции или ее компонентов [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

- Пациентам с клинически значимыми проявлениями тромбоэмболического синдрома, связан-

ного с образованием тромбов на электроде или фрагменте электрода, рекомендовано удаление ЭЭ [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с двусторонними тромбозами подключичных вен или тромбозом верхней полой вены (ВПВ), препятствующими имплантации необходимого для пациента ЭЭ, рекомендовано удаление ЭЭ [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

• При необходимости стентирования вены, уже использованной для доставки ЭЭ к сердцу (содержащей ЭЭ), рекомендовано удаление ЭЭ [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

• При окклюзии или стенозе ВПВ, имеющих значимые клинические проявления, рекомендовано удаление ЭЭ [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

• При наличии четырех и более ЭЭ на одной из сторон — или через ВПВ проведено пять и более ЭЭ — рекомендовано удаление ЭЭ [350-364].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с тромбозом подключичной вены на стороне ранее имплантированного устройства в случаях, когда есть необходимость в имплантации дополнительного ЭЭ, но имеются противопоказания к использованию противоположной подключичной вены — артериовенозная фистула, сосудистый протез, постоянный венозный порт, перенесенная мастэктомия и др., — рекомендовано удаление ЭЭ [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Удаление ЭЭ рекомендовано пациентам с жизнеугрожающими аритмиями, причиной которых являются сами электроды [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Удаление ЭЭ рекомендовано в случаях, когда ЭЭ из-за их дизайна или нарушения целостности представляют собой непосредственную угрозу (например, перелом и протрузия стилета в J-образных электродах) [160, 287, 331-364].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Удаление ЭЭ рекомендовано в случаях, когда они препятствуют проведению противоопухолевого лечения (радиационная терапия, реконструктивная хирургия) [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Удаление ЭЭ рекомендовано в случаях, когда диагностика состояния пациента требует безальтернативного использования магнитно-резонансной томографии [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

• Удаление ЭЭ не рекомендовано пациентам с прогнозируемой длительностью жизни <1 года [160, 287, 321, 327-364].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

• Удаление ЭЭ не рекомендовано в ситуациях, когда установлено аномальное позиционирование ЭЭ (имплантирован через подключичную артерию, аорту, плевру, средостение, стенку предсердия или желудочка). В случаях клинической необходимости используются дополнительные методики с обязательной хирургической страховкой [287, 333-364].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	УУР	УДД	ЕОК	Да/нет
1	Проведено физикальное обследование пациента для диагностики основного заболевания, вызвавшего БА, с особым вниманием к выявлению преходящих, обратимых причин БА, в т.ч. определяемых проводимым лечением.	A	3	нет	
2	Проведена ЭКГ в 12 отведениях для документации характера ритма, ЧСС, проводимости, а также для верификации структурных и системных заболеваний сердца у пациентов с подозрением на брадикардию или нарушения проводимости.	A	3	нет	
3	Для выявления брадикардии и нарушений проводимости, клинко-ЭКГ корреляции с симптомами рекомендуется проведение длительного мониторирования сердечного ритма.	C	4	нет	
4	Выполнен длительный мониторинг сердечного ритма у пациентов с документированной или подозреваемой брадикардией или нарушением проводимости для установления корреляции между ЧСС или нарушениями проводимости с симптомами с использованием кардиомонитора, выбранного на основе частоты, характера симптомов, а также предпочтения пациента.	C	4	нет	
5	Выполнена транссторакальная ЭхоКГ пациентам с брадикардией или нарушениями проводимости БЛНПГ и ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени или ПЖБ III степени при подозрении на структурное заболевание сердца.	B	3	нет	
6	Имплантирован постоянный ЭКС*** пациентам с симптомной брадикардией, обусловленной ДСУ для увеличения ЧСС и улучшения симптоматики.	C	4	IB	
7	Выполнена двухкамерная или однокамерная предсердная кардиостимуляция пациентам с симптомной ДСУ и нормальной АВ-проводимостью.	B	3	IB	
8	Выполнена постоянная стимуляция пациентам с приобретенной ПЖБ II степени Мобитц II, ПЖБ высокой степени или ПЖБ III степени, не относящейся к обратимым или физиологическим причинам, независимо от наличия симптомов.	A	3	IC	
9	Выполнена постоянная стимуляция пациентам с постоянной ФП и симптомной брадикардией.	C	4	IC	
10	Взрослым пациентам с ЭКС*** после имплантации проведено тестирование работы ЭКС*** дважды в течение полугодия, затем ежегодно, пациентам с двухкамерными ЭКС*** после имплантации — дважды в течение 6 мес., затем не менее одного раза в год.	C	5	нет	

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, БА — брадиаритмия, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДСУ — дисфункция синусового узла, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ПЖБ — предсердно-желудочковая блокада, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Литература/References

- Howick JH. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN: 978-1-4443-4266-6.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312:71-2.
- Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 03.04.2017) "On the basics of public health protection in the Russian Federation". (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>.
- Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last for the International Epidemiological Association. 4th ed. Moscow, 2009. p. 316. (In Russ.) Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. 4-е изд. Москва, 2009. с.316.
- Federal Agency for technical regulation and Metrology. National standard of the Russian Federation. GOST R 52379-2005. Good clinical practice. Moscow, 2005. (In Russ.) Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005. <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2014/10/20/1413792833.82951-1-20391.rtf>.
- Federal law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016) "On circulation of medicinal products". (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
- Malaya meditsinskaya enciklopediya. M.: Meditsinskaya enciklopediya. 1991-96. (In Russ.) Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия. 1991-96 гг. http://www.rubricon.com/mme_1.asp.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for evaluating the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technology. Evaluation and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
- Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel Ph, et al. Definition of terms related to cardiac rhythm. WHO/ISFC Task Force. Eur J Cardiol. 1978;8:127-44.
- Egorov DF, Gordeev OL. Diagnosis and treatment of patients with implanted antiarrhythmic devices. Saint Petersburg: Chelovek, 2005. p. 256. (In Russ.) Егоров Д.Ф., Гордеев О.Л. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами. СПб.: Человек, 2005. с.256.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019;74(7):e51-e156. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.044. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019;74(7):1016-8.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal. 2013;34:2281-329.
- Bokeria LA, Revishvili ASH, Levant AD, et al. Recommendations for implantation of pacemakers in bradycardia. Cardiology. 1993;33(7):61-9. (In Russ.) Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Левант А.Д. и др. Рекомендации для имплантации электрокардиостимуляторов при брадикардиях. Кардиология. 1993;33(7):61-9.
- Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. Heart. 2008;94:1620-6.
- Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, et al. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 1997;126:989-96.
- Perez-Rodon J, Martinez-Alday J, Baron-Esquivias G, et al. Prognostic value of the electrocardiogram in patients with syncope: data from the group for syncope study in the emergency room (GESINUR). Heart Rhythm. 2014;11:2035-44.
- Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Turko E, et al. Defining abnormal electrocardiography in adult emergency department syncope patients: the Ottawa Electrocardiographic Criteria. CJEM. 2012;14:248-58.
- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2017;136:e60-122.
- Chon SB, Kwak YH, Hwang SS, et al. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective cross-sectional study. J Crit Care. 2013;28:1112.e7-13.
- Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 1987;17:126-41.
- Nakayama Y, Ohno M, Yonemura S, et al. A case of transient 2:1 atrioventricular block, resolved by thyroxine supplementation for subclinical hypothyroidism. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29:106-8.
- Noble K, Isles C. Hyperkalaemia causing profound bradycardia. Heart. 2006;92:1063.
- Wan D, Blakely C, Branscombe P, et al. Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. Am J Cardiol. 2018;121:1102-4.
- Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. Am J Med. 2014;127:95.e11-7.
- Brown AP, Dawkins KD, Davies JG. Detection of arrhythmias: use of a patient-activated ambulatory electrocardiogram device with a solid-state memory loop. Br Heart J. 1987;58:251-3.
- Cumbee SR, Pryor RE, Linzer M. Cardiac loop ECG recording: a new noninvasive diagnostic test in recurrent syncope. South Med J. 1990;83:39-43.
- Gibson TC, Heitzman MR. Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. Am J Cardiol. 1984;53:1013-7.
- Joshi AK, Kowey PR, Prystowsky EN, et al. First experience with a Mobile Cardiac Outpatient Telemetry (MCOT) system for the diagnosis and management of cardiac arrhythmia. Am J Cardiol. 2005;95:878-81.
- Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, et al. Diagnosing syncope. Part 2: unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 1997;127:76-86.
- Locati ET, Moya A, Oliveira M, et al. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. Europace. 2016;18:1265-72.
- Reiffel JA, Schwarzberg R, Murry M. Comparison of autotriggered memory loop recorders versus standard loop recorders versus 24-hour Holter monitors for arrhythmia detection. Am J Cardiol. 2005;95:1055-9.
- Rosenberg MA, Samuel M, Thosani A, et al. Use of a noninvasive continuous monitoring device in the management of atrial fibrillation: a pilot study. Pacing Clin Electrophysiol. 2013;36:328-33.
- Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18:241-7.
- Sivakumaran S, Krahn AD, Klein GJ, et al. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope. Am J Med. 2003;115:1-5.
- Turakhia MP, Hoang DD, Zimetbaum P, et al. Diagnostic utility of a novel leadless arrhythmia monitoring device. Am J Cardiol. 2013;112:520-4.
- Revishvili ASH, Boitsov SA, Davtyan KV, et al. Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation, and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow, 2017. 702 p. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, 2017. 702 с.
- Dagres N, Bongioni MG, Dobeanu D, et al. Current investigation and management of patients with syncope: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace. 2013;15:1812-5.
- Schneider JF, Thomas HE Jr, Keger BE, et al. Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study. Ann Intern Med. 1979;90:303-10.
- Schneider JF, Thomas HE Jr, Sorlie P, et al. Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study. Am J Cardiol. 1981;47:931-40.
- Talreja D, Gruver C, Sklenar J, et al. Efficient utilization of echocardiography for the assessment of left ventricular systolic function. Am Heart J. 2000;139:394-8.
- Dhingra R, Ho Nam B, Benjamin EJ, et al. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions: the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2005;45:685-9.
- Dhingra R, Pencina MJ, Wang TJ, et al. Electrocardiographic QRS duration and the risk of congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2006;47:861-7.
- Badheka AO, Singh V, Patel NJ, et al. QRS duration on electrocardiography and cardiovascular mortality (from the National Health and Nutrition Examination Survey-III). Am J Cardiol. 2013;112:671-7.
- Bogale N, Orn S, James M, et al. Usefulness of either or both left and right bundle branch block at baseline or during follow-up for predicting death in patients following acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2007;99:647-50.
- Eriksson P, Hansson PO, Eriksson B, et al. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. Circulation. 1998;98:2494-500.
- Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, et al. Natural history of isolated bundle branch block. Am J Cardiol. 1996;77:1185-90.
- Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, et al. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period. Am J Cardiol. 2006;98:644-8.
- Chiu DT, Shapiro NI, Sun BC, et al. Are echocardiography, telemetry, ambulatory electrocardiography monitoring, and cardiac enzymes in emergency department patients presenting with syncope useful tests? A preliminary investigation. J Emerg Med. 2014;47:113-8.

49. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR. 2011 Appropriate use criteria for echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:229-67.
50. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol*. 1998;82:1205-9.
51. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*. 2008;118:586-606.
52. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:195-201.
53. Cheong B, Huber S, Muthupillai R, et al. Evaluation of myocardial iron overload by T(2)* cardiovascular magnetic resonance imaging. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:448-9.
54. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132:1570-9.
55. Franco A, Javidi S, Ruehm SG. Delayed myocardial enhancement in cardiac magnetic resonance imaging. *J Radiol Case Rep*. 2015;9:6-18.
56. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:501-11.
57. Haq M, Pawar S, Berk JL, et al. Can 99mTc-pyrophosphate aid in early detection of cardiac involvement in asymptomatic variant TTR amyloidosis? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:713-4.
58. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010;122:e525-55.
59. Mendu ML, McAvay G, Lampert R, et al. Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. *Arch Intern Med*. 2009;169:1299-305.
60. Recchia D, Barzilai B. Echocardiography in the evaluation of patients with syncope. *J Gen Intern Med*. 1995;10:649-55.
61. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med*. 1977;63:348-58.
62. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490-4.
63. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;88:335-40.
64. Shepard JW Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am*. 1985;69:1243-64.
65. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106:466-71.
66. Boudoulas H, Schmidt HS, Clark RW, et al. Anthropometric characteristics, cardiac abnormalities and adrenergic activity in patients with primary disorders of sleep. *J Med*. 1983;14:223-38.
67. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910-6.
68. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med*. 1982;73:317-21.
69. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:618-21.
70. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19:899-904.
71. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115:1703-9.
72. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, et al. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:215-8.
73. Koehler U, Fus E, Grimm W, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J*. 1998;11:434-9.
74. Grimm W, Koehler U, Fus E, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:688-92.
75. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000;118:591-5.
76. Daccarett M, Segerson NM, Hamdan AL, et al. Relation of daytime bradyarrhythmias with high risk features of sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2008;101:1147-50.
77. Bjerregaard P. Premature beats in healthy subjects 40-79 years of age. *Eur Heart J*. 1982;3:493-503.
78. Clarke JM, Hamer J, Shelton JR, et al. The rhythm of the normal human heart. *Lancet*. 1976;1:508-12.
79. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest*. 1982;81:302-7.
80. Brodsky M, Wu D, Denes P, et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol*. 1977;39:390-5.
81. Meytes I, Kaplinsky E, Yahini JH, et al. Wenckebach A-V block: a frequent feature following heavy physical training. *Am Heart J*. 1975;90:426-30.
82. Northcote RJ, Canning GP, Ballantyne D. Electrocardiographic findings in male veteran endurance athletes. *Br Heart J*. 1989;61:155-60.
83. Viitasalo MT, Kala R, Eisalo A. Ambulatory electrocardiographic recording in endurance athletes. *Br Heart J*. 1982;47:213-20.
84. Brubaker H, Kitzman DW. Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences, and Management. *Circulation*. 2011;123:1010-20.
85. Morise A. Exercise Testing in Nonatherosclerotic Heart Disease, Hypertrophic Cardiomyopathy, Valvular Heart Disease, and Arrhythmias. *Circulation*. 2011;123:216-225.
86. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke AN. Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2004;25:1257-63.
87. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*. 2001;104:46-51.
88. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, et al. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:546-52.
89. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. *American Journal of Cardiology*. 1998;82:A8-A9.
90. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, et al.; EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11:671-87.
91. Assar M, Krahn A, Klein G, et al. Optimal duration of monitoring in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 2003;92:1231-3.
92. Farwell D, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J*. 2006;27:351-6.
93. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006;27:1085-92.
94. Brignole M, Menozzi C, Maggi R, et al. The usage and diagnostic yield of the implantable loop recorder in detection of the mechanism of syncope and in guiding effective antiarrhythmic therapy in older people. *Europace*. 2005;7:273-9.
95. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):495-501.
96. Solano A, Menozzi C, Maggi R, et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J*. 2004;25:1116-9.
97. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, et al. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(1):67-71. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02133.x.
98. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS); Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71. doi:10.1093/eurheartj/ehp298.
99. Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):181-4. doi:10.1016/s0735-1097(00)00700-2.
100. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiologic test. *Circulation*. 2001;104(17):2045-50. doi:10.1161/hc4201.097837.
101. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation*. 2002;105(23):2741-5. doi:10.1161/01.cir.0000018125.31973.87.

102. DiMarco JP, Garan H, Ruskin JN. Approach to the patient with recurrent syncope of unknown cause. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1983;52:11-6.
103. Fisher JD. Role of electrophysiologic testing in the diagnosis and treatment of patients with known and suspected bradycardias and tachycardias. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981;24:25-90.
104. Gulamhusein S, Naccarelli GV, Ko PT, et al. Value and limitations of clinical electrophysiologic study in assessment of patients with unexplained syncope. *Am J Med.* 1982;73:A53.
105. Krol RB, Morady F, Flaker GC, et al. Electrophysiologic testing in patients with unexplained syncope: clinical and noninvasive predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:358-63.
106. Denniss AR, Ross DL, Richards DA, et al. Electrophysiologic studies in patients with unexplained syncope. *Int J Cardiol.* 1992;35:211-7.
107. Altschuler H, Fisher JD, Furman S. Significance of isolated H-V interval prolongation in symptomatic patients without documented heart block. *Am Heart J.* 1979;97:19-26.
108. Fujimura O, Yee R, Klein GJ, et al. The diagnostic sensitivity of electrophysiologic testing in patients with syncope caused by transient bradycardia. *N Engl J Med.* 1989;321:1703-7.
109. Strauss HC, Biggar JT Jr, Saroff AL, Giardina EG. Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation.* 1976;53:763-76.
110. Strauss HC, Saroff AL, Biggar JT Jr, Giardina EG. Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man: presentation of data and critical review of the literature. *Circulation.* 1973;47:86-93.
111. Breithardt G, Seipel L, Loogen F. Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction. *Circulation.* 1977;56:43-50.
112. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. *Ann Intern Med.* 1979;90:24-9.
113. Damato AN, Lau SH, Helfant R, et al. A study of heart block in man using His bundle recordings. *Circulation.* 1969;39(3):297-305. doi:10.1161/01.cir.39.3.297.
114. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 2001;104:2118-50.
115. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1020-8.
116. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations, a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *Circulation.* 1999;100:886-93.
117. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al.; 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2016;133(14):e506-74. doi:10.1161/CIR.0000000000000311. Erratum in: *Circulation.* 2016;134(11):e234-5. doi:10.1161/CIR.0000000000000311.
118. Jackson LR 2nd, Rathakrishnan B, Campbell K, et al. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:442-50. doi:10.1111/pace.13030.
119. Aghamohammadi H, Mehrabi S, Mohammad Ali Beigi F. Prevention of bradycardia by atropine sulfate during urological laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Urol J.* 2009;6:92-5.
120. Grmec S, Strnad M, Podgorsek D. Comparison of the characteristics and outcome among patients suffering from out-of-hospital primary cardiac arrest and drowning victims in cardiac arrest. *Int J Emerg Med.* 2009;2:7-12.
121. Cunha BA. The diagnostic significance of relative bradycardia in infectious disease. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6:633-4.
122. Herman SC, Zhou J. Isoproterenol infusion for treatment of refractory symptomatic bradycardia in parturients with congenital complete heart block. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(4):361-3; author reply 363. doi:10.1016/j.ijoa.2011.05.003.
123. Mandel WJ, Hayakawa H, Allen HN, et al. Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation.* 1972;46:761-9.
124. Ogawa H, Inoue T, Miwa S, et al. Heart rate responses to autonomic drugs in sick sinus syndrome-correlation with syncope and electrophysiologic data. *Jpn Circ J.* 1991;55:15-23.
125. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation.* 2007;73:96-102.
126. Morrison LJ, Long J, Vermeulen M, et al. A randomized controlled feasibility trial comparing safety and effectiveness of prehospital pacing versus conventional treatment: "PrePACE". *Resuscitation.* 2008;76:341-9.
127. Bernheim A, Fatio R, Kiowski W, et al. Atropine often results in complete atrioventricular block or sinus arrest after cardiac transplantation: an unpredictable and dose-independent phenomenon. *Transplantation.* 2004;77:1181-5.
128. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2015;132:S444-64.
129. Dhinra RC, Deedwania PC, Cummings JM, et al. Electrophysiologic effects of lidocaine on sinus node and atrium in patients with and without sinoatrial dysfunction. *Circulation.* 1978;57:448-54.
130. Meyer EC, Sommers DK, Schoeman HS, et al. The effect of atropine on heart-rate: a comparison between two ethnic groups. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;25:776-7.
131. Brady WJ, Swart G, DeBehnke DJ, et al. The efficacy of atropine in the treatment of hemodynamically unstable bradycardia and atrioventricular block: prehospital and emergency department considerations. *Resuscitation.* 1999;41:47-55.
132. Feigl D, Ashkenazy J, Kishon Y. Early and late atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4:35-8.
133. Chihirin SM, Mohamed U, Yee R, et al. Utility of isoproterenol in unmasking latent escape rhythm in pacemaker dependent patients undergoing pacemaker replacement. *Am J Cardiol.* 2008;101(5):631-3. doi:10.1016/j.amjcard.2007.10.022.
134. Dhinra RC, Winslow E, Pouget JM, et al. The effect of isoproterenol on atrioventricular and intraventricular conduction. *Am J Cardiol.* 1973;32:629-36.
135. Hatle L, Rokseth R. Conservative treatment of AV block in acute myocardial infarction. Results in 105 consecutive patients. *Br Heart J.* 1971;33:595-600.
136. Hedges JR, Feero S, Shultz B, et al. Prehospital transcutaneous cardiac pacing for symptomatic bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14:1473-8.
137. Gallagher JJ, Smith WM, Kerr CR, et al. Esophageal pacing: a diagnostic and therapeutic tool. *Circulation.* 1982;65:336-41.
138. Smith I, Monk TG, White PF. Comparison of transesophageal atrial pacing with anticholinergic drugs for the treatment of intraoperative bradycardia. *Anesth Analg.* 1994;78:245-52.
139. López Ayerbe J, VilluendasSabaté R, García García C, et al. Temporary pacemakers: current use and complications. *Revista Española de Cardiología (Engl Ed).* 2004;57:1045-52.
140. Ferguson JD, Banning AP, Bashir Y. Randomised trial of temporary cardiac pacing with emirigid and balloon-flotation electrode catheters. *Lancet.* 1997;349:1883.
141. Austin JL, Preis LK, Crampton RS, et al. Analysis of pacemaker malfunction and complications of temporary pacing in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 1982;49:301-6.
142. Betts TR. Regional survey of temporary transvenous pacing procedures and complications. *Postgrad Med J.* 2003;79:463-5.
143. Bjørnstad CC, Gjertsen E, Thorup F, et al. Temporary cardiac pacemaker treatment in five Norwegian regional hospitals. *Scand Cardiovasc J.* 2012;46:137-43.
144. García Guerrero JJ, Fernández de la Concha Castañeda J, López Quero D, et al. Lower incidence of venous thrombosis with temporary active-fixation lead implantation in mobile patients. *Europace.* 2010;12:1604-7.
145. Hynes JK, Holmes DR Jr, Harrison CE. Five-year experience with temporary pacemaker therapy in the coronary care unit. *Mayo Clin Proc.* 1983;58:122-6.
146. Jou YL, Hsu HP, Tuan TC, et al. Trends of temporary pacemaker implant and underlying disease substrate. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:1475-84.
147. Jowett NI, Thompson DR, Pohl JE. Temporary transvenous cardiac pacing: 6 years experience in one coronary care unit. *Postgrad Med J.* 1989;65:211-5.
148. McCann P. A review of temporary cardiac pacing wires. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2007;7:40-9.
149. Muñoz Bono J, Prieto Palomino MA, Macías Guarasa I, et al. Efficacy and safety of nonpermanent transvenous pacemaker implantation in an intensive care unit. *Medicina Intensiva (Engl Ed).* 2011;35:410-6.
150. Nolewajka AJ, Goddard MD, Brown TC. Temporary transvenous pacing and femoral vein thrombosis. *Circulation.* 1980;62:646-50.
151. Weinstein J, Gnoj J, Mazzara JT, et al. Temporary transvenous pacing via the percutaneous femoral vein approach. A prospective study of 100 cases. *Am Heart J.* 1973;85:695-705.
152. Bektas F, Soyuncu S. The efficacy of transcutaneous cardiac pacing in ED. *Am J Emerg Med.* 2016;34:2090-3.
153. Clinton JE, Zoll PM, Zoll R, et al. Emergency noninvasive external cardiac pacing. *J Emerg Med.* 1985;2:155-62.
154. Sherbino J, Verbeek PR, MacDonald RD, et al. Prehospital transcutaneous cardiac pacing for symptomatic bradycardia or bradyasystolic cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation.* 2006;70:193-200.
155. Zoll PM, Zoll RH, Falk RH, et al. External noninvasive temporary cardiac pacing: clinical trials. *Circulation.* 1985;71:937-44.
156. Murphy JJ. Current practice and complications of temporary transvenous cardiac pacing. *BMJ.* 1996;312:1134.
157. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008;117:e350-408.
158. Silver MD, Goldschlager N. Temporary transvenous cardiac pacing in the critical care setting. *Chest.* 1988;93:607-13.
159. McLeod AA, Jokhi PP. Pacemaker induced ventricular fibrillation in coronary care units. *BMJ.* 2004;328:1249-50.

160. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, et al. Percutaneous lead implantation connected to an external device in stimulation-dependent patients with systemic infection — a prospective and controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:875-9.
161. Lang R, David D, Klein HO, et al. The use of the balloon-tipped floating catheter in temporary transvenous cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1981;4:491-6.
162. Chihrin SM, Mohammed U, Yee R, et al. Utility and cost effectiveness of temporary pacing using active fixation leads and an externally placed reusable permanent pacemaker. *Am J Cardiol.* 2006;98:1613-5.
163. De Cock CC, Van Campen CM, In't Veld JA, et al. Utility and safety of prolonged temporary transvenous pacing using an active-fixation lead: comparison with a conventional lead. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:1245-8.
164. Kawata H, Pretorius V, Phan H, et al. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace.* 2013;15:1287-91.
165. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, et al. Bridge to recovery or permanent system implantation: an eight-year single-center experience in transvenous semipermanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:1096-103.
166. Lever N, Ferguson JD, Bashir Y, et al. Prolonged temporary cardiac pacing using subcutaneous tunnelled active-fixation permanent pacing leads. *Heart.* 2003;89:209-10.
167. Zei PC, Eckart RE, Epstein LM. Modified temporary cardiac pacing using transvenous active fixation leads and external re-sterilized pulse generators. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1487-9.
168. Hwang YM, Kim CM, Moon KW. Periprocedural temporary pacing in primary percutaneous coronary intervention for patients with acute inferior myocardial infarction. *Clin Interv Aging.* 2016;11:287-92.
169. Bocka JJ. External transcutaneous pacemakers. *Ann Emerg Med.* 1989;18:1280-6.
170. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm.* 2005;2:830-4.
171. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:282-8.
172. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation.* 1997;96:260-6.
173. Saito D, Matsubara K, Yamanari H, et al. Effects of oral theophylline on sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1199-204.
174. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2016;134:e282-93.
175. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240-327.
176. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation.* 1974;49:638-46.
177. Ector H, Rolies L, De Geest H. Dynamic electrocardiography and ventricular pauses of 3 seconds and more: etiology and therapeutic implications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1983;6:548-51.
178. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand.* 1976;200:457-63.
179. Shaw DB, Eraut D. Prevalence and morbidity of heart block in Devon. *Br Med J.* 1970;1:144-7.
180. Shaw DB, Kekwick CA, Veale D, et al. Survival in second degree atrioventricular block. *Br Heart J.* 1985;53:587-93.
181. Simon AB, Zlot AE. Atrioventricular block: natural history after permanent ventricular pacing. *Am J Cardiol.* 1978;41:500-7.
182. Strasberg B, Amat YLF, Dhingra RC, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation.* 1981;63:1043-9.
183. Bhakta D, Shen C, Kron J, et al. Pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1369-75.
184. Facenda-Lorenzo M, Hernandez-Afonso J, Rodriguez-Esteban M, et al. Cardiac manifestations in myotonic dystrophy type 1 patients followed using a standard protocol in a specialized unit. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66:193-7.
185. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm.* 2012;9:1890-5.
186. Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med.* 2008;358:2688-97.
187. Ha AH, Tamopolsky MA, Bergstra TG, et al. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:1262-9.
188. Bhakunga P, Lau AK, Phan K, et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. *Int J Cardiol.* 2015;181:303-10.
189. Lazarus A, Varin J, Babuty D, et al. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1645-52.
190. Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA.* 2012;307:1292-301.
191. Hilgard J, Ezri MD, Denes P. Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on twenty-four-hour Holter recordings. *Am J Cardiol.* 1985;55:1005-8.
192. Saxon LA, Albert BH, Uretz EF, et al. Permanent pacemaker placement in chronic atrial fibrillation associated with intermittent AV block and cerebral symptoms. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990;13:724-9.
193. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:e362-425.
194. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:e344-426.
195. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Rationale, design and organization of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomized trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7:435-41.
196. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
197. Dargie HJ. Design and methodology of the CAPRICORN trial — a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:325-32.
198. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003;107:2932-7.
199. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm.* 2016;13:2272-8.
200. Kato Y, Morimoto S, Uemura A, et al. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20:133-7.
201. Reisinger J, Dubrey SW, Lavallee M, et al. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1046-51.
202. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, et al. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2013;29:1034-41.
203. Sayed RH, Rogers D, Khan F, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J.* 2015;36:1098-105.
204. Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, et al. Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2015;115:505-9.
205. Zhou Y, Lower EE, Li HP, et al. Cardiac sarcoidosis: the impact of age and implanted devices on survival. *Chest.* 2017;151:139-48.
206. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:981-90.
207. Anselme F, Moubarak G, Savoure A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *HeartRhythm.* 2013;10:1492-8.
208. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol.* 1982;50:1316-22.
209. Morady F, Higgins J, Peters RW, et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 1984;54:587-91.
210. Kubis M, Svejda J. Indication of permanent pacing after acute myocardial infarction complicated by combined intraventricular block. *Cor Vasa.* 1982;24:295-301.
211. Witt CM, Wu G, Yang D, et al. Outcomes with left bundle branch block and mildly to moderately reduced left ventricular function. *JACC Heart Fail.* 2016;4:897-903.
212. Chung ES, Katra RP, Ghio S, et al. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction >35%: a PROSPECT trial substudy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:581-7.
213. Peters RW, Scheinman MM, Modin C, et al. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med.* 1979;66:978-85.
214. DePasquale NP, Bruno MS. Natural history of combined right bundle branch block and left anterior hemiblock (bilateral bundle branch block). *Am J Med.* 1973;54:297-303.
215. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. *Europace.* 2015;17:69-77.
216. Armaganjian LV, Toff WD, Nielsen JC, et al. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:131-4.

217. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14:e503-51.
218. Lee JZ, Ling J, Diehl NN, et al. Mortality and cerebrovascular events after heart rhythm disorder management procedures. *Circulation*. 2018;137:24-33.
219. Bougioukas I, Jebran AF, Grossmann M, et al. Is there a correlation between late reexploration after cardiac surgery and removal of epicardial pacemaker wires? *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:3.
220. Gordon RS, Ivanov J, Cohen G, et al. Permanent cardiac pacing after a cardiac operation: predicting the use of permanent pacemakers. *AnnThoracSurg*. 1998;66:1698-704.
221. Caspi Y, Safadi T, Ammar R, et al. The significance of bundle branch block in the immediate postoperative electrocardiograms of patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93:442-6.
222. Cook DJ, Bailon JM, Douglas TT, et al. Changing incidence, type, and natural history of conduction defects after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1732-7.
223. Mackstaller LL, Alpert JS. Atrial fibrillation: a review of mechanism, etiology, and therapy. *Clin Cardiol*. 1997;20:640-50.
224. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:182-9.
225. Puskas JD, Sharoni E, Williams WH, et al. Is routine use of temporary epicardial pacing wires necessary after either OPCAB or conventional CABG/CPB? *Heart Surg Forum*. 2003;6:E103-6.
226. Satinsky JD, Collins JJ Jr, Dalen JE. Conduction defects after cardiac surgery. *Circulation*. 1974;50:ii170-4.
227. Tuzcu EM, Emre A, Goormastic M, et al. Incidence and prognostic significance of intraventricular conduction abnormalities after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:607-10.
228. Yesil M, Bayata S, Arian E, et al. Should we revascularize before implanting a pacemaker? *Clin Cardiol*. 2008;31:498-501.
229. Zeldis SM, Morganroth J, Horowitz LN, et al. Fascicular conduction disturbances after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol*. 1978;41:860-4.
230. Bethea BT, Salazar JD, Grega MA, et al. Determining the utility of temporary pacing wires after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:104-7.
231. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:909-14.
232. Gillinov AM, Gelljns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399-409.
233. Phan K, Xie A, La Meir M, et al. Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014;100:722-30.
234. Saint LL, Damiano RJ Jr, Cuculich PS, et al. Incremental risk of the Cox-maze IV procedure for patients with atrial fibrillation undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1072-7.
235. Lee R, McCarthy PM, Wang EC, et al. Midterm survival in patients treated for atrial fibrillation: a propensity-matched comparison to patients without a history of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:1341-51; discussion 50-1.
236. Ad N, Suri RM, Gammie JS, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1051-60.
237. Bagur R, Manazzoni JM, Dumont É, et al. Permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement in a large cohort of elderly patients with severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97:1687-94.
238. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, et al. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:108-12.
239. Limongelli G, Ducceschi V, D'Andrea A, et al. Risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement: a single centre experience. *Heart*. 2003;89:901-4.
240. Baraki H, Al Ahmad A, Jeng-Singh S, et al. Pacemaker dependency after isolated aortic valve replacement: do conduction disorders recover over time? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16:476-81.
241. Greason KL, Lahr BD, Stulak JM, et al. Long-Term Mortality Effect of Early Pacemaker Implantation After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:1259-64.
242. Schurr UP, Berli J, Berdajs D, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11:556-60.
243. Berdajs D, Schurr UP, Wagner A, et al. Incidence and pathophysiology of atrioventricular block following mitral valve replacement and ring annuloplasty. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:55-61.
244. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelljns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:344-53.
245. Levin R, Leacche M, Petracek MR, et al. Extending the use of the pacing pulmonary artery catheter for safe minimally invasive cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:568-73.
246. Melzer C, Dreger H. Chronotropic incompetence: a never-ending story. *Europace*. 2010;12(4):464-5. doi:10.1093/europace/euq016.
247. Adornato E, Adornato EMF. Chronotropic Incompetence: How to Diagnose and Treat It? In: Raviele A. (eds) *Cardiac Arrhythmias 1997*. Springer, Milano, 2018. doi:10.1007/978-88-470-2288-1_62.
248. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, et al. Impact of concomitant tricuspid annuloplasty on tricuspid regurgitation, right ventricular function, and pulmonary artery hypertension after repair of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1931-8.
249. Jokinen JJ, Turpeinen AK, Pitkanen O, et al. Pacemaker therapy after tricuspid valve operations: implications on mortality, morbidity, and quality of life. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1806-14.
250. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:674-85.
251. Scully HE, Armstrong CS. Tricuspid valve replacement. Fifteen years of experience with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:1035-41.
252. De Cock CC, Vinkers M, Van Campe LC, et al. Long-term outcome of patients with multiple (>or=3) noninfected transvenous leads: a clinical and echocardiographic study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:423-6.
253. Piazza N, Onuma Y, Jessurun E, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:310-6.
254. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:129-40.
255. Boerlage-Van Dijk K, Kooiman KM, Yong ZY, et al. Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1520-9.
256. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, et al. Impact of new-onset left bundle branch block and periprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003635.
257. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, et al. Pre-existing right bundle branch block increases risk for death after transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2210-6.
258. Egger F, Nurnberg M, Rohla M, et al. High-degree atrioventricular block in patients with preexisting bundle branch block or bundle branch block occurring during transcatheter aortic valve implantation. *Heart Rhythm*. 2014;11:2176-82.
259. Roten L, Wenaweser P, Delacretaz E, et al. Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2010;106:1473-80.
260. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:60-9.
261. Urena M, Mok M, Serra V, et al. Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1743-52.
262. Testa L, Latib A, De Marco F, et al. Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve Revalving System. *Circulation*. 2013;127:1300-7.
263. Franzoni I, Latib A, Maisano F, et al. Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve versus the Edwards valve. *Am J Cardiol*. 2013;112:554-9.
264. Toggweiler S, Stortecky S, Holy E, et al. The electrocardiogram after transcatheter aortic valve replacement determines the risk for post-procedural high-degree AV block and the need for telemetry monitoring. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1269-76.
265. Van der Boon RM, Van Mieghem NM, Theuns DA, et al. Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Medtronic Core Valve System. *Int J Cardiol*. 2013;168:1269-73.
266. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, et al. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101:1665-71.
267. Mauri V, Reimann A, Stern D, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2200-9.
268. Schymik G, Tzamalīs P, Bramlage P, et al. Clinical impact of a new left bundle branch block following TAVI implantation: 1-year results of the TAVIK cohort. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:351-62.
269. Urena M, Webb JG, Elchaninoff H, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:437-48.
270. Albin G, Hayes DL, Holmes DR Jr. Sinus node dysfunction in pediatric and young adult patients: treatment by implantation of a permanent pacemaker in 39 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985;60:667-72.
271. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1250-6.

272. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, et al. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:80-6.
273. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:194-201.
274. Helbing WA, Hansen B, Ottenkamp J, et al. Long-term results of atrial correction for transposition of the great arteries. Comparison of Mustard and Senning operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:363-72.
275. Sanders P, Morton JB, Kistler PM, et al. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation.* 2004;109:1514-22.
276. Connelly MS, Liu PP, Williams WG, et al. Congenitally corrected transposition of the great arteries in the adult: functional status and complications. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1238-43.
277. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:255-61.
278. Lundstrom U, Bull C, Wyse RK, et al. The natural and "unnatural" history of congenitally corrected transposition. *Am J Cardiol.* 1990;65:1222-9.
279. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med.* 1987;316:835-9.
280. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation.* 1995;92:442-9.
281. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, et al. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1997;80:1309-13.
282. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol.* 2001;87:649-51.
283. Rhodes LA, Walsh EP, Gamble WJ, et al. Benefits and potential risks of atrial antitachycardia pacing after repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995;18(5 Pt 1):1005-16. doi:10.1111/j.1540-8159.1995.tb04741.x.
284. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:871-6.
285. Janousek J, Paul T, Luhmer I, et al. Atrial baffle procedures for complete transposition of the great arteries: natural course of sinus node dysfunction and risk factors for dysrhythmias and sudden death. *Z Kardiol.* 1994;83:933-8.
286. DeSimone CV, Friedman PA, Noheria A, et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation.* 2013;128:1433-41.
287. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation.* 2006;113:2391-7.
288. Auffret V, Loirat A, Leurent G, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Heart.* 2016;102:40-9.
289. Kim HL, Kim SH, Seo JB, et al. Influence of second- and third-degree heart block on 30-day outcome following acute myocardial infarction in the drug-eluting stent era. *Am J Cardiol.* 2014;114:1658-62.
290. Ginks WR, Sutton R, Oh W, et al. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J.* 1977;39:186-9.
291. Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, et al. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2015;36:976-83.
292. Watson RD, Glover DR, Page AJ, et al. The Birmingham trial of permanent pacing inpatients with intraventricular conduction disorders after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1984;108:496-501.
293. Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, et al. Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1976;38:205-8.
294. Scheinman MM, Thorburn D, Abbott JA. Use of atropine in patients with acute myocardial infarction and sinus bradycardia. *Circulation.* 1975;52:627-33.
295. Swart G, Brady WJ Jr, DeBehnke DJ, et al. Acute myocardial infarction complicated by hemodynamically unstable bradyarrhythmia: prehospital and ED treatment with atropine. *Am J Emerg Med.* 1999;17:647-52.
296. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace.* 2012;14:1639-45.
297. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1972;29:344-50.
298. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation.* 1978;58:689-99.
299. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. *Circulation.* 1978;58:679-88.
300. Alsasra H, Ben-Avraham B, Gottlieb S, et al. High-grade atrioventricular block in patients with acute myocardial infarction. Insights from a contemporary multi-center survey. *J Electrocardiol.* 2018;51:386-91.
301. Kosmidou I, Redfors B, Dordi R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-grade atrioventricular block in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol.* 2017;119:1295-301.
302. Melgarejo-Moreno A, Gálceras-Tomas J, Consuegra-Sanchez L, et al. Relation of new permanent right or left bundle branch block on short- and long-term mortality in acute myocardial infarction bundle branch block and myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015;116:1003-9.
303. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation.* 2012;125:2566-71.
304. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, et al. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace.* 2007;9:312-8.
305. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al., Syncope Unit Project 2 (SUP 2) investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace.* 2016;18:1427-33.
306. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". *Am J Cardiol.* 2002;89:599-601.
307. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace.* 2011;13:462-4.
308. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation.* 2000;102:294-9.
309. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al. Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation.* 2001;104:52-7.
310. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1720-8.
311. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: longterm follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:167-73.
312. Flammang D, Church TR, De Roy L, et al., ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation.* 2012;125:31-6.
313. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, et al. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 2017;14:234-9.
314. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al., VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA.* 2003;289:2224-9.
315. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al., Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J.* 2004;25:1741-8.
316. Brignole M, Deharo JC, Menozzi C, et al. The benefit of pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: a meta-analysis of implantable loop recorder studies. *Europace.* 2018;20(8):1362-6. doi:10.1093/eurpace/eux321.
317. Hayes DL, Barold SS, Camm AJ, Goldschlager NF. Evolving indications for permanent cardiac pacing: an appraisal of the 1998 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines. *Am J Cardiol.* 1998;82:1082-6.
318. Epstein A, DiMarco J, Ellenbogen K, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008;117:2820-40.
319. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm.* 2015;12(7):e69-100. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.008.
320. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-9.
321. Baddour LM, IDSA's Emerging Infections Network. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci.* 2001;322:209-12.
322. Chamsi AM, Peterson GE, Cabell CH, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 2001;104:1029-33.
323. Dy Chua J, Abdul-Karim A, Mawhorter S, et al. The role of swab and tissue culture in the diagnosis of implantable cardiac device infection. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:1276-81.

324. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*. 1997;95:2098-107.
325. Mansur AJ, Grinberg M, Costa R, et al. Dura mater valve endocarditis related to retained fragment of postoperative temporary epicardial pacemaker lead. *Am Heart J*. 1984;108:1049-52.
326. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, et al., Heart Rhythm Society; American Heart Association. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009;6:1085-104.
327. Rusanov A, Spotnitz HM. A 15-year experience with permanent pacemaker and defibrillator lead and patch extractions. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:44-50.
328. Riaz T, Nienaber JJ, Baddour LM, et al. Cardiovascular implantable electronic device infections in left ventricular assist device recipients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:225-30.
329. Viola GM, Awan LL, Ostrosky-Zeichner L, et al. Infections of cardiac implantable electronic devices: a retrospective multicenter observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:123-30.
330. Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, et al., ACT Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator prescription in the elderly. *Heart Rhythm*. 2009;6:1136-43.
331. Kang J, Simpson CS, Campbell D, et al. Case Report: Cardiac rhythm device contact dermatitis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18:79-83.
332. Citerne O, Gomes S, Scanu P, Milliez P. Painful eczema mimicking pocket infection in a patient with an ICD. *Circulation*. 2011;123:1241-2.
333. Bode K, Breithardt OA, Kreuzhuber M, et al. Patient discomfort following catheter ablation and rhythm device surgery. *Europace*. 2015;17:1129-35.
334. Celikyurt U, Agacdiken A, Bozyel S, et al. Assessment of shoulder pain and shoulder disability in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;36:91-4.
335. Larsen JM, Theuns DA, Thøgersen AM. Paradoxical thromboembolic stroke during extraction of a recalled St Jude Medical Riata defibrillator lead with conductor externalization. *Europace*. 2014;16:240.
336. Noheria A, Ponamgi SP, Desimone CV, et al. Pulmonary embolism in patients with transvenous cardiac implantable electronic device leads. *Europace*. 2016;18:246-52.
337. Fu HX, Huang XM, Zhong L, et al. Outcome and management of pacemaker-induced superior vena cava syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1470-6.
338. Riley RF, Petersen SE, Ferguson JD, Bashir Y. Managing superior vena cava syndrome as a complication of pacemaker implantation: a pooled analysis of clinical practice. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:420-5.
339. Sohal M, Williams S, Akhtar M, et al. Laser lead extraction to facilitate cardiac implantable electronic device upgrade and revision in the presence of central venous obstruction. *Europace*. 2014;16:81-7.
340. Gula LJ, Ames A, Woodburn A, et al. Central venous occlusion is not an obstacle to device upgrade with the assistance of laser extraction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:661-6.
341. Glikson M, Suleiman M, Luria DM, et al. Do abandoned leads pose risk to implantable cardioverter-defibrillator patients? *Heart Rhythm*. 2009;6:65-8.
342. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2017;14:e97-e153.
343. Mollerus M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Magnetic resonance imaging of pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators without specific absorption rate restrictions. *Europace*. 2010;12:947-51.
344. Lee JC, Epstein LM, Huffer LL, et al. ICD lead proarrhythmia cured by lead extraction. *Heart Rhythm*. 2009;6:613-8.
345. Valentino V, Greenberg YJ, Saunders P, Yang F. An unusual interaction between an abandoned pacing lead and an ICD lead. *Heart Rhythm*. 2015;12:1400-1.
346. Landolina M, Gasparini M, Lunati M, et al. Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database. *Circulation*. 2011;123:2526-35.
347. Worley SJ, Gohn DC, Pulliam RW, et al. Subclavian venoplasty by the implanting physicians in 373 patients over 11 years. *Heart Rhythm*. 2011;8:526-33.
348. Cohen JD, Costa HS, Russo RJ. Determining the risks of magnetic resonance imaging at 1.5 tesla for patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol*. 2012;110:1631-6.
349. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, et al. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med*. 2017;376:755-64.
350. Nazarian S, Roguin A, Zviman MM, et al. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable-cardioverter defibrillators at 1.5 tesla. *Circulation*. 2006;114:1277-84.
351. Ji SY, Gundewar S, Palma EC. Subclavian venoplasty may reduce implant times and implant failures in the era of increasing device upgrades. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:444-8.
352. Worley SJ, Gohn DC, Pulliam RW. Excimer laser to open refractory subclavian occlusion in 12 consecutive patients. *Heart Rhythm*. 2010;7:634-8.
353. Wazni O, Epstein LM, Carrillo RG, et al. Lead extraction in the contemporary setting: theLELxCon study: an observational retrospective study of consecutive laser lead extractions. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:579-86.
354. Huang XM, Fu H, Osborn MJ, et al. Extraction of superfluous device leads: A comparison with removal of infected leads. *Heart Rhythm*. 2015;12:1177-82.
355. Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, et al. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm*. 2011;8:65-73.
356. Naehle CP, Meyer C, Thomas D, et al. Safety of brain 3-T MR imaging with transmit-receive head coil in patients with cardiac pacemakers: pilot prospective study with 51 examinations. *Radiology*. 2008;249:991-1001.
357. Polewicz A, Kutarski A, Tomaszewski A, et al. Lead dependent tricuspid dysfunction: analysis of the mechanism and management in patients referred for transvenous lead extraction. *Cardiol J*. 2013;20:402-10.
358. Padmanabhan D, Kella DK, Mehta R, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with legacy pacemakers and defibrillators and abandoned leads. *Heart Rhythm*. 2017;14 (Suppl.):S105.
359. Austin CO, Landolfo K, Parikh PP, et al. Retained cardiac implantable electronic device fragments are not associated with magnetic resonance imaging safety issues, morbidity, or mortality after orthotopic heart transplant. *Am Heart J*. 2017;190:46-53.
360. Lin G, Nishimura RA, Connolly HM, et al. Severe symptomatic tricuspid valve regurgitation due to permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator leads. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1672-5.
361. Postaci N, Ekşi K, Bayata S, Yeşil M. Effect of the number of ventricular leads on right ventricular hemodynamics in patients with permanent pacemaker. *Angiology*. 1995;46:421-4.
362. Suga C, Hayes DL, Hyberger LK, Lloyd MA. Is there an adverse outcome from abandoned pacing leads? *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4:493-9.
363. Franceschi F, Thuny F, Giorgi R, et al. Incidence, risk factors, and outcome of traumatic tricuspid regurgitation after percutaneous ventricular lead removal. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2168-74.
364. Atallah J, Erickson CC, Cecchin F, et al. A multi-institutional study of implantable defibrillator lead performance in children and young adults: Results of the pediatric lead extractability and survival evaluation (PLEASE) study. *Circulation*. 2013;127:2393-402.
365. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:578-81.
366. Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. *J Electrocardiol*. 1994;27:339-42.
367. Aste M, Oddone D, Donato P, et al. Syncope in patients paced for atrioventricular block. *Europace*. 2016;18:1735-9.
368. Sumiyoshi M, Nakata Y, Yasuda M, et al. Clinical and electrophysiologic features of exercise-induced atrioventricular block. *Am Heart J*. 1996;132:1277-81.
369. Wissocq L, Ennezat PV, Mouquet F. Exercise-induced high-degree atrioventricular block. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:733-5.
370. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology*. 2006;67:28-32.
371. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*. 1986;1:1352-5.
372. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000;2:339-42.
373. Kenny RA, O'Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart*. 2000;83:564-9.
374. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:263-75.
375. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J*. 1995;129:901-6.
376. Parry SW, Gray JC, Newton JL, et al. 'Front-loaded' head-up tilt table testing: validation of a rapid first line nitrate-provoked tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing*. 2008;37:411-5.
377. Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, et al. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113:329-37.
378. Nilsson D, Sutton R, Tas W, et al. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS One*. 2015;10:e0128962.
379. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:352-8.
380. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *QJM*. 1995;88:209-13.
381. Tannemaat MR, van Niekkerk J, Reijntjes RH, et al. The semiology of tilt-induced psychogenic pseudosyncope. *Neurology*. 2013;81:752-8.
382. Blad H, Lamberts RJ, van Dijk GJ, Thijs RD. Tilt-induced vasovagal syncope and psychogenic pseudosyncope: Overlapping clinical entities. *Neurology*. 2015;85:2006-10.
383. Moya A, Perner-Solari D, Maggi R, et al. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the 'method of symptoms'. *Europace*. 2014;16:928-34.

384. Solari D, Maggi R, Oddone D, et al. Assessment of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:505-10.
385. Brignole M, Ungar A, Casagrande I, et al., Syncope Unit Project (SUP) investigators. Prospective multicenter systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace.* 2010;12:109-18.
386. Guieu R, Deharo JC, Ruf J, et al. Adenosine and clinical forms of neurally-mediated syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:204-5.
387. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation.* 1997;96:3921-7.
388. Warren JV, Lewis RP. Beneficial effects of atropine in the pre-hospital phase of coronary care. *Am J Cardiol.* 1976;37:68-72.
389. Gee SW, Karsies TJ. Listeria meningitis-associated bradyarrhythmia treated with isoproterenol. *Am J Emerg Med.* 2015;33:306.
390. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet.* 1997;350:1210-6.
391. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1385-91.
392. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med.* 2002;346:1854-62.
393. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:1097-104.
394. Brandt NH, Kirkfeldt RE, Nielsen JC, et al. Single lead atrial vs. dual chamber pacing in sick sinus syndrome: extended register-based follow-up in the DANPACE trial. *Europace.* 2017;19(12):1981-7. doi:10.1093/europace/euw364.
395. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1000-8.
396. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:682-703.
397. Dretzke J, Toff WD, Lip GY, et al. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD003710.
398. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation.* 1998;98:1315-21.
399. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T, et al. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:633-9.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Члены Рабочей группы: Ревиншвили А. Ш. (председатель), Артюхина Е. А. (секретарь), Глезер М. Г., Базаев В. А., Баталов Р. Е., Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Давтян К. В., Иваницкий Э. А., Ковалев А. С., Криволапов С. Н., Лебедев Д. С., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Мамчур С. Е., Михайлов Е. Н., Неминуший Н. М., Попов С. В., Рзаев Ф. Г., Романов А. Б., Сергуладзе С. Ю., Сопов О. В., Филатов А. Г.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные рекомендации разработаны на основе:

- Клинических рекомендаций по проведению ЭФИ, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) (2017г);
- Клинических рекомендаций “Брадиаритмии” Минздрава России (2017г);
- Руководства по оценке и ведению пациентов с брадикардией и нарушениями сердечной проводимости ACC/АНА/HRS (2018г);
- Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний (2018г);
- Консенсусного заключения экспертов HRS 2017г по управлению сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами и экстракции электродов;
- Консенсусного заключения EHRA 2018г по экстракции электродов;
- Рекомендации ЕОК по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2013г);
- Рекомендации ЕОК по ведению инфекционного эндокардита (2015г).

В рекомендациях представлены основные принципы диагностики и современные подходы к лечению БА и нарушений проводимости на основе обобщенного и систематизированного анализа имеющихся клинических исследований по профилактике, диагностике и лечению пациентов с БА.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики.
4. Врач-сердечно-сосудистый хирург.
5. Врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения.

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения и доступности медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Можно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 2

УДД согласно рекомендациям ЕОК

	УДД ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 4

**Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации
(профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 5

**Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация/отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Сокращение: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

**Медицинские препараты, зарегистрированные в России,
для медикаментозного тестирования БАу пациентов с синкопальными состояниями**

Препарат (класс)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Нежелательные побочные эффекты	Межлекарственные взаимодействия
Атропин**	1-2 мг (до 0,04 мг/кг), в/в	Медикаментозный тест при обследовании пациентов с синкопальными состояниями	Функциональная синусовая брадикардия и АВБ I степени. Увеличение частоты синусового ритма более чем на 25% от исходной или >90 имп/мин свидетельствует о вагусной природе ДСУ. Исчезновение нарушений АВ-проводимости указывает на их вагусную природу и локализацию нарушения на уровне АВУ	Сухость во рту, расширение зрачка, парез аккомодации, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишечника, головокружение, головная боль	Со средствами, обладающими антихолинергической активностью — усиление антихолинергического действия. С фенилэфрином** — повышение АД. С органическими нитратами — повышение внутриглазного давления. С прокаинамидом** — усиление антихолинергического действия

Примечание: не рекомендовано выполнение медикаментозного тестирования пациентам с нарушением функции почек и печени, пожилым и беременным.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АД — артериальное давление, АВБ — атриовентрикулярная блокада, в/в — внутривенно, ДСУ — дисфункция синусового узла, ЭКГ — электрокардиограмма.

Медицинские препараты, зарегистрированные в России, для острого медикаментозного лечения БА

Препарат (класс)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Нежелательные побочные эффекты	Межлекарственные взаимодействия
Атропин**	Начало — 0,5-1 мг. Повторное введение — каждые 3-5 мин. до максимальной дозы 3 мг, в/в	Острое медикаментозное лечение ДСУ и АВБ	Увеличение ЧСС	Сухость во рту, расширение зрачка, парез аккомодации, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишечника, головокружение, головная боль	С антихолинэргическими средствами и средствами, обладающими антихолинэргической активностью — усиление антихолинэргического действия. С фенилэфрином** — повышение АД. С органическими нитратами — повышение внутриглазного давления. С прокаинамидом** — усиление антихолинэргического действия
#Допамин**	5-20 мкг/кг/мин. Начало с 5 мкг/кг/мин и увеличение на 5 мкг/кг/мин каждые 2 мин, в/в	Острое медикаментозное лечение ДСУ и АВБ	Увеличение ЧСС	Головная боль, тревожность, двигательное беспокойство, тремор пальцев рук, снижение АД, нарушение проводимости, расширение комплекса QRS, вазоспазм, тошнота, рвота	С диуретиками — усиливается мочегонное действие #допамина**. С некоторыми препаратами — фуразолидоном, прокарбазином, селегилином), — усиление интенсивности и длительности кардиостимулирующего и прессорного эффектов #допамина**. С бета-адреноблокаторами — уменьшение действия. С метилэргометрином**, окситоцином** — увеличение вазоконстрикторного эффекта, риск возникновения ишемии и гангрены, а также тяжелой артериальной гипертензии, вплоть до внутричерепного кровоизлияния. С сердечными гликозидами возможно: повышение риска развития нарушений сердечного ритма, аддитивный положительный инотропный эффект

Примечание: не рекомендовано введение препаратов пациентам с нарушением функции почек и печени, пожилым и беременным.

Сокращения: АД — артериальное давление, АВБ — атриовентрикулярная блокада, в/в — внутривенно, ДСУ — дисфункция синусового узла, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Связанные документы

Стандарт медицинской помощи пациентам с ФП и трепетанием предсердий (при оказании специализированной помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012г № 1622н.

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

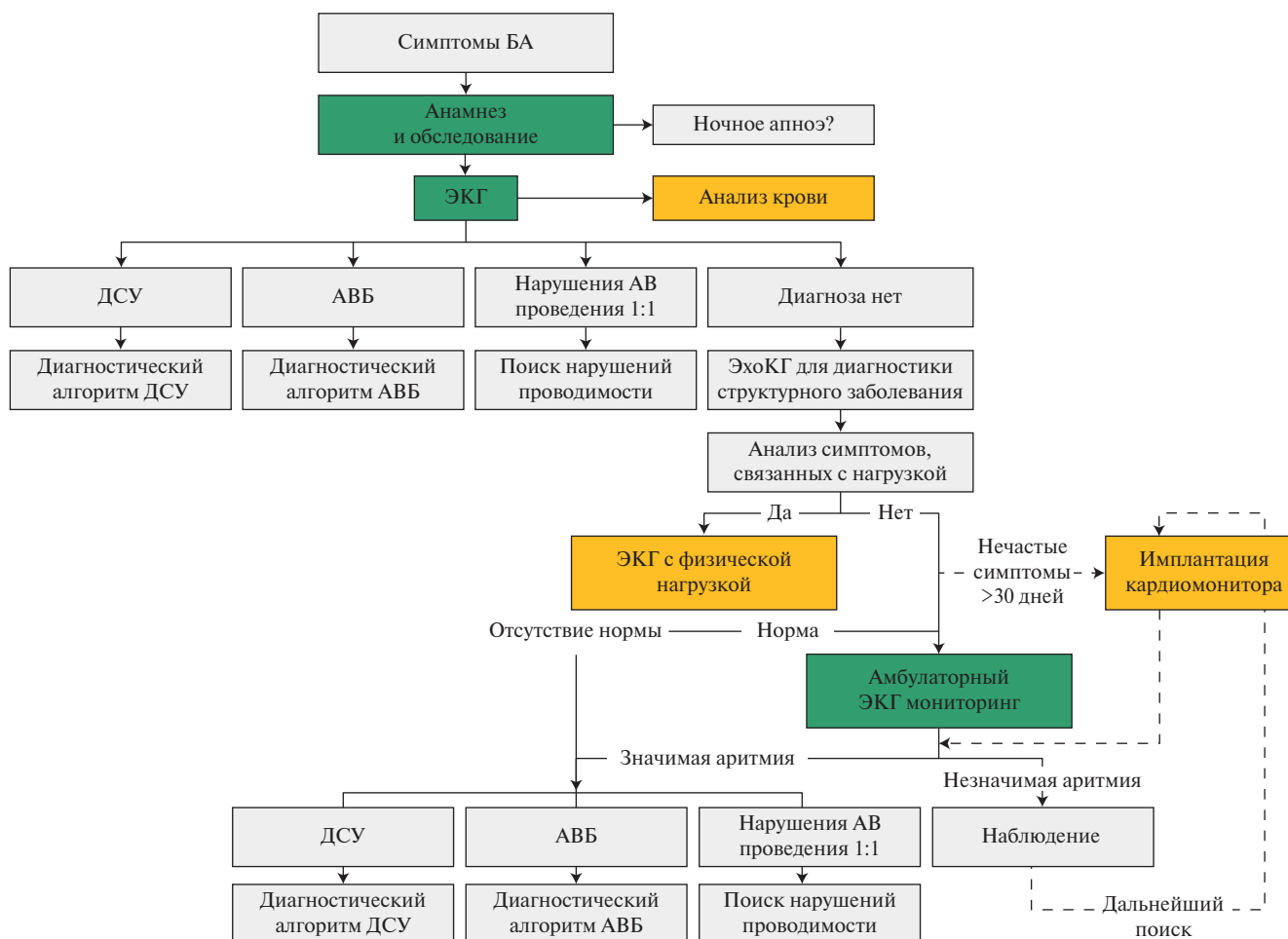
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016г № 520н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Таблица 1

Алгоритм оценки состояния пациента при подозрении на брадикардию и нарушения проводимости



Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВБ — атриовентрикулярная блокада, БА — брадиаритмия, ДСУ — дисфункция синусового узла, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 2

Острое медикаментозное лечение брадикардии при симптомной ДСУ и АВБ

Атропин**	в/в Начало 0,5-1 мг Повторное введение каждые 3-5 мин до максимальной дозы 3 мг
Адрено- и допамин-стимуляторы #Допамин**	в/в 5-20 мкг/кг/мин Начало с 5 мкг/кг/мин и увеличение на 5 мкг/кг/мин каждые 2 мин

Сокращение: в/в — внутривенно.

Таблица 3

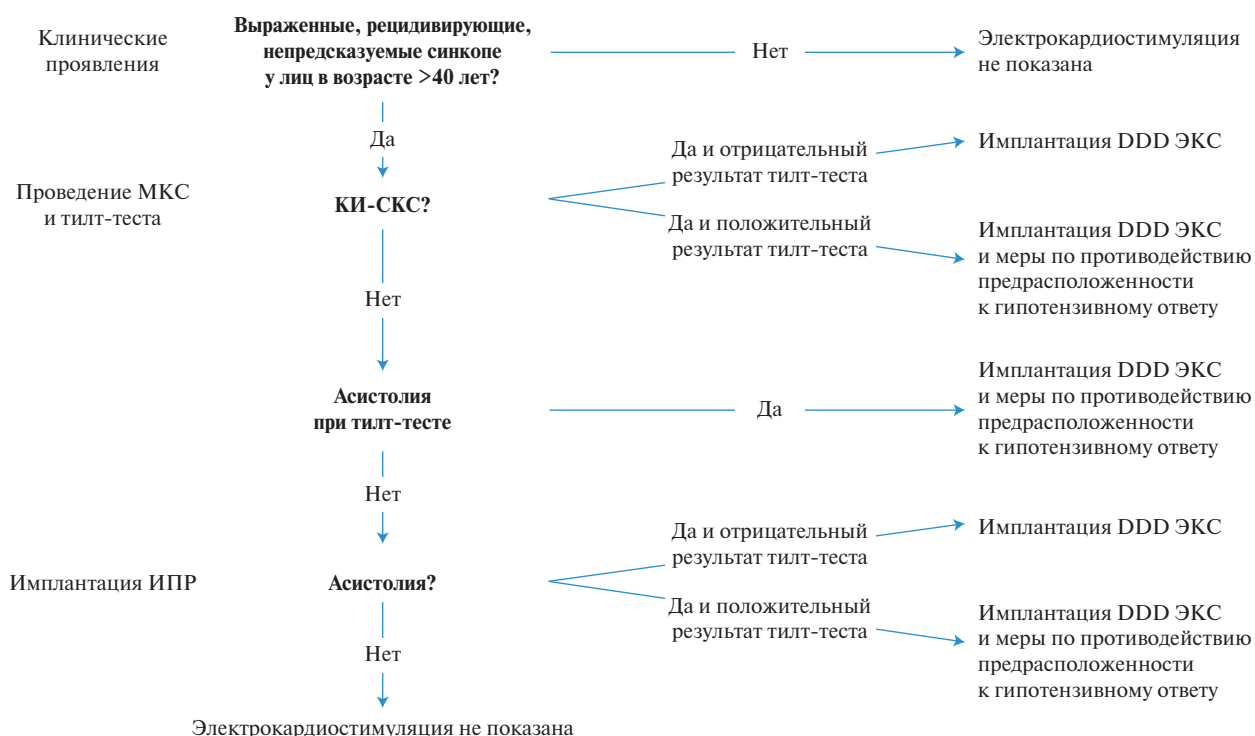
Алгоритм действий при острой брадикардии



Сокращение: ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 4

Алгоритм принятия решения при рефлекторном синкопе



Сокращения: ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, КИ-СКС — кардиоингибиторный синдром каротидного синуса, МКС — массаж каротидного синуса, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 5

Единый Код ЭКС*** — номенклатура NBG-NASPE/BPEG (2001г)

Позиция букв в номенклатуре кода				
I	II	III	IV	V
Функциональное значение букв в номенклатуре кода				
Камера(ы) стимулируемая(ые)	Камера(ы) воспринимаемая(ые)	Вид ответа на собственную активность	Наличие частотной адаптации	Многокамерная стимуляция
0 — нет A — предсердие V — желудочек D — обе камеры (A+V)	0 — нет A — предсердие V — желудочек D — обе камеры (A+V)	0 — нет T — триггер I — подавление D — обе функции (T+I)	0 — нет R — частотная адаптация	0 — нет A — предсердная V — желудочковая D — двойная функция (A+V)
S — однокамерная (A или V)	S — однокамерная (A или V)			

Таблица 6

Рекомендации по выбору модели ЭКС***
согласно определенным показаниям электрокардиостимуляции

	Дисфункция СПУ	АВ-блокада	Рефлекторные синкопе
Однокамерная предсердная стимуляция (AAI)	<p>Интактность АВ-проведения и отсутствие риска развития АВ-блокады в будущем.</p> <p>Поддержание АВ-синхронизации во время стимуляции.</p> <p>Наличие частотной адаптации (при необходимости).</p>	Неприемлема	Неприемлема
Однокамерная желудочковая стимуляция (VVI)	<p>Нет необходимости поддержания АВ-синхронизации во время стимуляции.</p> <p>Наличие частотной адаптации (при необходимости).</p>	<p>Хроническая фибрилляция предсердий или другие предсердные тахикардии или нет необходимости поддержания АВ-синхронизации.</p> <p>Наличие частотной адаптации (при необходимости).</p>	<p>Хроническая фибрилляция предсердий или другие предсердные тахикардии.</p> <p>Наличие частотной адаптации (при необходимости).</p>
Двухкамерная стимуляция (DDD)	<p>Поддержание АВ-синхронизации.</p> <p>Подозрение на нарушение АВ-проведения или высокий риск развития АВ-блокады в будущем.</p> <p>Наличие частотной адаптации (при необходимости).</p>	<p>Наличие частотной адаптации (при желании).</p> <p>Поддержание АВ-синхронизации.</p> <p>Стимуляция предсердий.</p>	<p>Наличие синусового ритма.</p> <p>Наличие частотной адаптации (при необходимости).</p>
Моноэлектродные желудочковые ЭКС с детекцией предсердной активности (VDD)	Неприемлема	<p>Нормальная функция СПУ и нет необходимости в стимуляции предсердий.</p> <p>Желание ограничить количество эндокардиальных электродов.</p>	Неприемлема

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, СПУ — синусно-предсердный узел, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Алгоритм наблюдения за пациентами с имплантированными ЭКС*:**

1. Первое программирование ЭКС*** — интраоперационно.
2. Повторное программирование ЭКС*** — перед выпиской пациента из стационара (при необходимости раньше).
3. Через 3–4 мес. после имплантации ЭКС*** пациент должен быть осмотрен в кабинете программирования.
4. Поддерживающий период наблюдения пациента при отсутствии нарушений работы ЭКС*** проводится через 3–4 мес. после имплантации с периодичностью последующих осмотров 1 раз в 6–12 мес.
5. Период интенсивного наблюдения пациента — по достижении времени рекомендуемой замены ЭКС***.

Алгоритмы программирования пациентов с имплантированными ЭКС*:**

- Первое программирование ЭКС*** осуществляется специалистами, непосредственно принимающими участие в процедуре имплантации ЭКС***.
 - Интраоперационно: внесение данных пациента, клинических показаний к имплантации, референтных и серийных номеров имплантируемых электродов, измерение порогов стимуляции предсердного и/или желудочкового электродов, амплитуды предсердной и/или желудочковой эндограммы, сопротивления (импеданса) и полярности электродов. Устанавливаются базовые параметры стимуляции: режимы AAI(R), VVI(R), DDD(R) или другие применительно к конкретной клинической ситуации.
 - Частота базового и максимального ритма электрокардиостимуляции, длительность детектируемой и стимулированной АВ-задержки, чувствительность по предсердному и/или желудочковому электродам. Данные тестов и параметры первичного программирования заносятся в протокол операции. Повторное программирование ЭКС*** осуществляется перед выпиской пациента из стационара (при необходимости раньше) специалистами кабинета программирования ЭКС***.
 - Проводится подробное информирование пациента об имплантированном ему устройстве, характере его работы, правилах безопасности.
 - На руки необходимо выдать заполненный паспорт ЭКС***.
 - Назначается срок повторного осмотра.
- Через 3–4 мес. после имплантации ЭКС*** пациент должен быть осмотрен в кабинете программирования.
- Во время посещения проводится регистрация ЭКГ в 12 отведениях и контроль всех параметров кардиостимулятора по протоколу.
- Период интенсивного наблюдения пациента:
- По достижении времени рекомендуемой замены ЭКС***.
 - В течение 3-х мес. данного периода должна быть выполнена реимплантация ЭКС***.
 - При невозможности быстрой замены ЭКС*** осмотр осуществляется не реже чем 1 раз в мес. — проводится оценка эффективности стимуляции.
 - При достижении периода экстренной замены батареи заменить ЭКС*** немедленно.

Протокол программирования ЭКС:

- Клиническая оценка состояния пациента (жалобы, субъективная оценка пациентом самочувствия, качества жизни, переносимости физических нагрузок; наличие таких симптомов, как обмороки, слабость, одышка, отеки, головокружения и т.д.). Сравнение клинической картины в динамике относительно предыдущего визита.
 - Оценка данных диагностических исследований, проведенных в период после предыдущего визита (ЭКГ, холтеровское мониторирование, нагрузочные тесты, ЭхоКГ, рентгенография, данные программирования интеллектуального электронного устройства, выполненного в других медицинских учреждениях, и т.д.):
1. Регистрация поверхностной ЭКГ (оценка эффективности стимуляции/детекции и нарушения работы ЭКС***).
 2. Оценка клинического состояния пациента на момент осмотра и сравнение со статусом до имплантации (уточнение субъективного состояния и предъявляемых жалоб, толерантность к физическим нагрузкам).
 3. Внешний осмотр ложа ЭКС*** (состояние кожных покровов в области ЭКС***, исключение синдрома вертуна).
 - Регистрация эндограммы с имплантированных электродов, аннотированной эндограммы или ЭКГ (маркер-канала) при наличии подобных функций в ЭКС.
 4. Оценка сопротивления электродов.

5. Оценка порогов стимуляции по активным электродам.
6. Оценка порога чувствительности по электродам.
7. Проба с отключением ЭКС или временным переводом на минимальную частоту электростимуляции 30 имп/мин для оценки времени восстановления спонтанного ритма, его вида, устойчивости и частоты, наличия желудочковых аритмий, симптоматики и степени зависимости пациента от ЭКС.
8. Проведение магнитного теста, прогнозирование времени истощения батареи, определение сроков замены ЭКС***.
9. Программирование основных параметров кардиостимуляции:
 - режим стимуляции (VVI(R), DDI(R), DDD(R) и др.);
 - базовая частота стимуляции;
 - максимальная частота стимуляции;
 - длительность детектируемой и стимулированной предсердно-желудочковых задержек;
 - функция автозахвата (autocapture);
 - полярность электродов;
 - амплитуда импульса, длительность импульса и порог чувствительности для предсердного и/или желудочкового электрода.
10. Программирование расширенных параметров кардиостимуляции (для DDI(R), DDD(R)):
 - активация алгоритма “поиск собственного проведения”;
 - активация алгоритма “поиск положительного/отрицательного гистерезиса”;
 - активация алгоритма автоматического переключения режима стимуляции;
 - включение желудочкового периода безопасности;
 - включение алгоритмов предупреждения и купирования пейсмекерной тахикардии (PVC options, PMT options).
11. Программирование функции частотной адаптации (в зависимости от доступности в ЭКС; по показаниям):
 - частотно-адаптивная предсердно-желудочковая задержка (rateresponsive AV/PV delay);
 - активация сенсора.
12. Оценка стабильности контакта электродов с миокардом и корпусом ЭКС*** (респираторный тест, изменение положения тела, надавливание на область корпуса ЭКС*** и др.).
13. Диагностика и устранение нарушений работы ЭКС*** (низкая/высокая чувствительность, низкий/высокий порог стимуляции, миопотенциальное ингибирование, перекрестная детекция (crosstalk, far-field), ЭКС*** — опосредованные тахикардии, стимуляция скелетных мышц и диафрагмы и др.).
 - Оценка эффективности проводимой медикаментозной терапии, при необходимости — ее коррекция.
 - Оценка сопутствующих аритмий и при необходимости — определение показаний к возможному оперативному лечению.
 - При необходимости — экстренная госпитализация в палату интенсивной терапии, рекомендации о плановой госпитализации в кардиологический стационар или консультации соответствующих специалистов.
 - Введение результатов обследования и программирования ЭКС в компьютерную базу данных.
 - Подробное информирование пациента и родственников о медицинском состоянии его организма, работе имплантированной системы, произведенных изменениях программируемых параметров и терапии, правилах поведения.
14. Выдача справки о результатах визита, проведенных обследований и диагностических тестов, программированных параметрах работы.

Приложение В. Информация для пациента

ЧТО ТАКОЕ БРАДИКАРДИЯ?

Брадикардия — это состояние, при котором сердце бьется слишком медленно. Здоровое сердце бьется с частотой 60–100 уд./мин, перекачивая приблизительно 284 л крови каждый час. При брадикардии сердце бьется с частотой <60 уд./мин. При такой скорости сердце не может перекачивать достаточное количество обогащенной кислородом крови в организме при обычной деятельности или физических нагрузках. В результате вы можете испытывать головокружение, усталость, одышку или приступы потери сознания.

ЧТО ВЫЗЫВАЕТ БРАДИКАРДИЮ?

Брадикардия может развиваться по целому ряду причин. К наиболее частым относятся:

- наследственная болезнь сердца (состояние, с которым вы родились);
- определенные заболевания или прием некоторых лекарственных препаратов;
- естественный процесс старения;
- рубцы на сердце после сердечного приступа;
- СССУ, также называемый ДСУ (нарушение работы естественного кардиостимулятора);
- блокада сердца (нерегулярность или блокирование прохождения электрического импульса из верхней камеры сердца в нижнюю).

СИМПТОМЫ БРАДИКАРДИИ

Когда ваше сердце бьется слишком медленно, вы можете испытывать различные симптомы:

- головокружение или обморочное состояние,
- хроническую слабость,
- одышку.

Эти симптомы помогут вашему врачу оценить степень тяжести вашего состояния и определить подходящее лечение.

ДИАГНОСТИКА БРАДИКАРДИИ

Только врач может диагностировать брадикардию и степень ее тяжести. Чтобы исключить или подтвердить диагноз брадикардия, могут потребоваться определенные тесты, в зависимости от предполагаемого нарушения сердечного ритма. К ним относятся:

- ЭКГ,
- нагрузочный ЭКГ-тест (измеряет сердечный ритм во время физических упражнений),
- холтеровское или суточное мониторирование,
- наружный петлевой регистратор,
- ИКМ,
- пассивная ортостатическая проба,
- ЭФИ.

ЛЕЧЕНИЕ БРАДИКАРДИИ

Лечение брадикардии зависит от ее причины. Брадикардия может быть вызвана недостаточностью функции щитовидной железы (гипотиреоз), электролитным дисбалансом или лекарственными препаратами, принимаемыми для лечения определенных состояний. Замена данных препаратов на аналоги или коррекция дозы могут восстановить нормальное сердцебиение. Если лекарственная терапия не помогает или замедленное сердцебиение вызвано повреждением электрической системы сердца, вам может быть показана установка или имплантация кардиостимулятора.

ЧТО ТАКОЕ КАРДИОСТИМУЛЯТОР?

Когда говорят о традиционном кардиостимуляторе, обычно имеют в виду систему кардиостимуляции, состоящую из кардиостимулятора и электродов. Кардиостимулятор — это небольшое устройство, имплантируемое подкожно, как правило, в подключичной области. Данное устройство помогает регулировать неравномерное, прерывистое или замедленное сердцебиение. Электроды — это тонкие, мягкие, изолированные провода диаметром около 2 мм. Электроды передают электрический импульс от кардиостимулятора к сердцу и возвращают информацию о естественной активности сердца обратно в кардиостимулятор.

КАК РАБОТАЕТ КАРДИОСТИМУЛЯТОР?

Кардиостимулятор разработан как аналог естественного кардиостимулятора — СУ. У кардиостимулятора есть две основные задачи: стимуляция и контроль.

СТИМУЛЯЦИЯ: Кардиостимулятор передает электрический импульс в сердце через электрод, когда собственный ритм сердца замедлен или прерывается. Электрический импульс стимулирует сердцебиение.

КОНТРОЛЬ: Кардиостимулятор также “чувствует” (контролирует) естественную электрическую активность сердца. Когда кардиостимулятор регистрирует нормальный сердечный ритм, он не отправляет стимулирующий сигнал.

ИМПЛАНТАЦИЯ ТРАДИЦИОННОГО КАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Процедура имплантации кардиостимулятора не требует операции на открытом сердце, и большинство пациентов отправляются домой в течение 24 ч. Перед хирургической операцией вам будет назначен лекарственный препарат, обладающий снотворным и успокаивающим действием. Как правило, процедура проводится под местной анестезией.

СТАНДАРТНЫЕ ЭТАПЫ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОСТИМУЛЯТОРА:

В верхней части грудной клетки под ключицей делают небольшой надрез длиной приблизительно 5-10 см. Один или два электрода проводят через вену к сердцу, электроды подключают к кардиостимулятору. Программируют настройки кардиостимулятора, проводят проверку кардиостимулятора, чтобы убедиться в его правильной работе, кардиостимулятор устанавливают подкожно, после чего зашивают надрез.

ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ

Последующее наблюдение позволит проверить работу кардиостимулятора. В ходе проверки врач может:

- проконтролировать состояние батареи кардиостимулятора;
- проверить электроды, чтобы определить их взаимодействие с кардиостимулятором и сердцем;
- проверить настройки кардиостимулятора, чтобы убедиться, что они соответствуют вашим потребностям;
- скорректировать настройки кардиостимулятора помимо контроля во время очного визита к врачу.

Ваша клиника может осуществлять удаленный контроль работы кардиостимулятора. Удаленный контроль может заменить некоторые (но не все) визиты к врачу. Вашему доктору может потребоваться провести физический осмотр или корректировку настроек кардиостимулятора или лекарственной терапии.

ЕСЛИ СИСТЕМА ОСНАЩЕНА УДАЛЕННЫМ КОНТРОЛЕМ

Система позволяет отправлять информацию, хранящуюся в имплантируемом кардиостимуляторе, в клинику согласно инструкциям врача при помощи монитора пациента с мобильным интернетом или через ваш смартфон. Затем информация с вашего кардиостимулятора передается на безопасный интернет-сайт, где ваша клиника получает к ней доступ для проверки информации о состоянии сердца и работе кардиостимулятора. Система предоставляет вашему врачу ту же информацию с кардиостимулятора, что он может получить во время визита в клинику. Обсудите с врачом оптимальные варианты лечения при вашем состоянии.

ПОКАЗАНИЯ К ВНЕОЧЕРЕДНОМУ ОБРАЩЕНИЮ К ВРАЧУ

1. Возобновление жалоб, в т.ч. появление головокружений, предобморочных состояний, потерь сознания.
2. Появление неэффективной стимуляции, по данным ЭКГ.
3. Стимуляция мышц плечевого пояса, диафрагмы.
4. Травма области расположения кардиостимулятора (удар, падение).
5. Перед проведением и после проведения медицинских процедур, которые могут оказать влияние на работу ЭКС.
6. Электротравма.
7. Внешние изменения кожных покровов (покраснение, цианоз, истончение кожи над аппаратом), болезненные ощущения, отделяемое в области шва или ложа ЭКС.

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

МОГУ ЛИ Я ПОЛЬЗОВАТЬСЯ МОБИЛЬНЫМ ТЕЛЕФОНОМ?

Да. Во время разговора по мобильному телефону держите антенну телефона на расстоянии не <16 см от кардиостимулятора и держите телефон у уха с противоположной стороны от кардиостимулятора. Мы также рекомендуем не класть мобильный телефон в карман рядом с кардиостимулятором.

БЕЗОПАСНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ БЫТОВУЮ ТЕХНИКУ?

Да. Бытовая техника преимущественно безопасна для использования при надлежащем обслуживании и в хорошем рабочем состоянии. Это относится к микроволновым печам, крупной бытовой технике, одеялам с электрообогревом и электрогрелкам.

ВЛИЯЮТ ЛИ НА МОЕ УСТРОЙСТВО МАГНИТЫ?

Предметы, содержащие магниты, включая продукцию для магнитотерапии, стереоколонки и ручные массажеры, могут оказывать временное воздействие на работу кардиостимулятора. Поэтому рекомендуется держать предметы, содержащие магниты, на расстоянии не <16 см от имплантируемого кардиостимулятора. Мы не рекомендуем использовать магнитные матрасы и подушки, поскольку при их использовании трудно обеспечить расстояние 16 см от прибора.

СМОГУ ЛИ Я ПУТЕШЕСТВОВАТЬ?

Учитывая короткую продолжительность досмотра, маловероятно, что детекторы металла (ворота и переносные детекторы), а также сканеры тела (именуемые сканерами миллиметрового диапазона и 3D-сканерами), которые имеются в аэропортах, судах и тюрьмах, повлияют на работу кардиостимулятора. Детектор металла может отреагировать на металлический корпус вашего кардиостимулятора. Для минимизации риска временного воздействия на кардиостимулятор в ходе досмотра не прикасайтесь к металлическим поверхностям оборудования. Не останавливайтесь и не задерживайтесь в воротах, просто пройдите через ворота обычным шагом. При использовании переносного детектора попросите оператора не держать его в области кардиостимулятора и не проводить им рядом с кардиостимулятором. Возможно, в качестве альтернативы вас попросят пройти ручной метод досмотра. Если вас беспокоят методы досмотра, покажите идентификационную карточку кардиостимулятора и попросите осуществить альтернативный досмотр, после чего следуйте указаниям персонала.

СМОГУ ЛИ Я ЗАНИМАТЬСЯ СПОРТОМ?

СМОГУ ЛИ Я ЗАНИМАТЬСЯ ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ?

Вы сможете вернуться к обычной деятельности, если она не превышает текущую физическую нагрузку.

ЖИЗНЬ С КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

Многие люди с кардиостимулятором продолжают обычную повседневную деятельность после восстановления от процедуры имплантации. Врач может попросить вас избегать определенных ситуаций. Обсудите с врачом вашу активность и образ жизни, чтобы разработать оптимальный для вас план.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович





Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

2–3 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА | БЕЛГОРОД

28–29 МАЯ 2021 ГОДА | КРЫМ

24–25 ИЮНЯ 2021 ГОДА | ПЯТИГОРСК

24–25 СЕНТЯБРЯ 2021 ГОДА | КРАСНОЯРСК

