

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Роль дистанционных методик в достижении контроля АД у пациентов с АГ диспансерной группы: пилотный проект в городской поликлинике

Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование

Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией

Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромом

Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбозом лёгочной артерии

АГ у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций

Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью

Ассоциации показателей обеспеченности квалифицированными кадрами и исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях



Рис. 1. Развитие кадрового потенциала и компетенций кадровых ресурсов — как факторов, играющих ключевую роль в обеспечении доступности и качества медицинской помощи при ССЗ. См. на стр. 64.



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 (2018) 3,054
импакт-фактор (2018) 1,082

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 ОБРАЗОВАНИЕ

№25 (S4) 2020
издается с 1996 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И СОВЕТА

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Виллевалде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

Загидуллин Н. Ш. (Уфа) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Джигоева О. Н. (Москва) к.м.н.

Муллова И. С. (Самара) к.м.н.

Намигозов А. М. (Краснодар) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аверков О. В. (Москва) д.м.н., профессор

Гиляревский С. Р. (Москва) д.м.н., профессор

Губарева И. В. (Самара) д.м.н., доцент

Жиров И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

Киселев А. Р. (Саратов) д.м.н., доцент

Коротовцева Л. С. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Мензоров М. В. (Ульяновск) д.м.н., доцент

Стародубцева И. А. (Воронеж) д.м.н., доцент

Стрюк Р. И. (Москва) д.м.н., профессор

Чулков В. С. (Челябинск) д.м.н., доцент

Хашиева Л. А. (Ростов-на-Дону) д.м.н., доцент

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиця-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белан И. А. (Краснодар)

Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Гарькина С. В. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Затейщиков Д. А. (Москва) д.м.н., профессор

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

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

Лебедев Д. И. (Томск) к.м.н.

Макцелишвили С. Т. (Москва) д.м.н., профессор,
чл. -корр. РАН

Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Сергиенко И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Соловьева А. Е. (С.-Петербург) к.м.н., доцент

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

Шварц Ю. Г. (Саратов) д.м.н., профессор

Энгиноев С. Т. (Астрахань)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Riccardo Asteggiano (Италия) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Норвегия) MD, PhD

Paulus Kirchhof (Великобритания) MD, PhD

Piotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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 (2018) 3,054
Impact-factor (2018) 1,082

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, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

№ 25 (S4) 2020

founded in 1996

CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

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

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Svetlana V. Villevalde (St-Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Olga N. Dzhhioeva (Moscow) PhD

Irina S. Mullova (Samara) PhD

Alim M. Namitokov (Krasnodar) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St-Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St-Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St-Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

Larisa A. Khaisheva (Rostov-na-Donu) MScD

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

Editorial office:

119049, Москва,
ул. 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

Inna A. Belan (Krasnodar)

Tatiana V. Vavilova (St-Petersburg) Professor

Svetlana V. Garkina (St-Petersburg) PhD

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Yulia V. Kotovskaya (Moscow) Professor

Denis I. Lebedev (Tomsk) PhD

Simon Matskeplishvili (Moscow) Professor,
Corresponding member of RAS

Daria V. Ryzhkova (St-Petersburg) Professor RAS

Igor V. Sergienko (Moscow) Professor

Anzhela E. Soloveva (St-Petersburg) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

Yury G. Shvarts (Saratov) Professor

Soslan T. Enginoyev (Astrahan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Riccardo Asteggiano (Italy) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Norway) MD, PhD

Paulus Kirchhof (United Kingdom) MD, PhD

Pyotr Platonov (Sweden) MD, PhD

Elena Surkova (United Kingdom) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Greece) MD, PhD

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шарапова Ю. А., Стародубцева И. А., Виллеальде С. В.
Роль дистанционных методик в достижении контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией диспансерной группы: пилотный проект в городской поликлинике

Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Комаров Р. Н., Базылев В. В., Тарасов Д. Г., Кадыралиев К. Б., Тунгусов Д. С., Арутюнян А. В., Чрагян А. В., Батраков П. А., Исмаилбаев А. М., Тлисов Б. М., Вайман А., Помпеу М., Жигалов К.
Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование

Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В.
Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией

Naumova K. V., Davydkin I. L., Lomaia E. G., Stepanova T. Yu., Kuzmina T. P., Zammoieva D. B.
Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Заславская Е. Л., Заславский Л. Г., Баранова Е. И., Алексеева А. М., Марков Н. В., Загидуллин Н. Ш.
Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромом

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Подлипаева А. А., Муллова И. С., Павлова Т. В., Ушакова Е. В., Дупляков Д. В.
Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии

Чулков В. С., Мартынов А. И., Кокорин В. А.
Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций

Чаулин А. М., Дупляков Д. В.
Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью

Виллеальде С. В., Звартау Н. Э., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Неплюева Г. А., Зайцев В. В., Авдонина Н. Г., Федоренко А. А., Ендубаева Г. В., Ерастов А. М., Карлина В. А., Панарина С. А., Соловьев А. Е., Павлюк Е. И., Дубинина М. В., Медведева Е. А., Шляхто Е. В.
Ассоциации показателей обеспеченности квалифицированными кадрами и исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях

ORIGINAL ARTICLES

6 Sharapova Yu. A., Starodubtseva I. A., Villevalde S. V.
Efficiency of remote blood pressure monitoring in outpatients with hypertension: a pilot project in a city ambulatory care clinic

13 Chernov I. I., Enginoev S. T., Komarov R. N., Bazylev V. V., Tarasov D. G., Kadyraliev K. B., Tungusov D. S., Arutyunyan A. V., Chragyan A. V., Batrakov P. A., Ismailbaev A. M., Tlilov B. M., Weymann A., Pompeu M. B. O. Sá, Zhigalov K.
Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study

19 Erlikh A. D., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V.
SIRENA score for in-hospital mortality risk assessment in patients with acute pulmonary embolism

25 Наумова К. В., Давыдкин И. Л., Ломая Е. Г., Степанова Т. Ю., Кузьмина Т. П., Заммоева Д. Б.
Изменение концентрации биомаркеров дисфункции эндотелия при приеме ингибиторов тирозинкиназы I и II поколений у пациентов с хроническим миелолейкозом как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений

CLINICAL CASE

32 Zaslavskaya E. L., Zaslavsky L. G., Baranova E. I., Alekseeva A. M., Markov N. V., Zagidullin N. Sh.
Coronavirus disease 2019 in a patient with CADASIL syndrome: a case report

LITERATURE REVIEWS

38 Podlipaeva A. A., Mullova I. S., Pavlova T. V., Ushakova E. V., Duplyakov D. V.
Novel biological markers for the diagnosis and prediction of mortality risk in patients with pulmonary embolism

46 Chulkov V. S., Martynov A. I., Kokorin V. A.
Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines

55 Chaulin A. M., Duplyakov D. V.
Increased natriuretic peptides not associated with heart failure

62 Villevalde S. V., Zvartau N. E., Yakovlev A. N., Solovyeva A. E., Neplyueva G. A., Zaitsev V. V., Avdonina N. G., Fedorenko A. A., Endubaeve G. V., Erastov A. M., Karlina V. A., Panarina S. A., Soloviev A. E., Pavlyuk E. I., Dubinina M. V., Medvedeva E. A., Shlyakhto E. V.
Association of medical staffing and outcomes in cardiovascular diseases

Роль дистанционных методик в достижении контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией диспансерной группы: пилотный проект в городской поликлинике

Шарапова Ю. А.¹, Стародубцева И. А.¹, Виллеальде С. В.²

Цель. В пилотном проекте оценить эффективность дистанционного мониторинга артериального давления (АД) у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. 1121 пациент (707 женщин и 414 мужчин) с АГ включен в пилотный проект, средний возраст $52,0 \pm 12,0$ лет, АД $151,4 \pm 9,1/96,9 \pm 10,3$ мм рт.ст. Пациенты самостоятельно измеряли АД и вносили значения в дневники самоконтроля в бумажном варианте ($n=886$), в электронном виде в личный кабинет ($n=200$), либо передавали данные с тонометра через установленное мобильное приложение ($n=35$). В каждой из трех групп оценивалось исходно и через 6 мес. достижение целевых показателей АД, приверженность к лечению по шкале Мориски-Грина, динамика количества больных с фиксированной антигипертензивной терапией и частота вызовов неотложной медицинской помощи. Решение о разделении пациентов на группы принималось с учетом наличия смартфонов, поддерживающих приложение к тонометрам AND UA-911BT, наличия компьютера и согласием пациента вводить данные в личном кабинете сети Интернет.

Результаты. До исследования 15,2% ($n=171$) пациентов с АГ осуществляли регулярный контроль АД. Через 6 мес. средний уровень систолического АД снизился с $151,4 \pm 9,1$ до $135,5 \pm 10,1$ мм рт.ст. ($p<0,01$), диастолического АД — с $96,9 \pm 10,3$ до $85,8 \pm 6,3$ мм рт.ст. ($p<0,01$). Доля пациентов, приверженных к лечению (4 балла по шкале Мориски-Грина), увеличилась с 17,9 до 55,4%, частота назначения двухкомпонентной антигипертензивной терапии — с 25,8 до 43,3%, трехкомпонентной — с 11,5 до 22,9%, фиксированных комбинаций — с 25,4 до 51,6%. При этом доля пациентов, достигших целевых значений АД, увеличилась с 14,5 до 43,1%, а доля пациентов, к которым осуществлялись вызовы неотложной медицинской помощи по поводу повышения АД, снизилась с 19,3 до 16,9%.

Заключение. Применение методов дистанционного контроля АД, в т.ч. с использованием тонометров с функцией дистанционной передачи данных, способствует росту частоты назначения комбинированной антигипертензивной терапии, увеличению доли пациентов, достигших целевых показателей АД, и снижению нагрузки на бригады неотложной медицинской помощи.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дистанционный мониторинг, артериальное давление, диспансерное наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; ²ФГБУ Научно-медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шарапова Ю. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-4269-2143, Стародубцева И. А. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4665-2966, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации, ORCID 0000-0001-7652-2962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shajulia2007@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, МИС — медицинская информационная система, САД — систолическое артериальное давление, СКАД — самоконтроль артериального давления.

Рукопись получена 16.10.2020

Рецензия получена 12.11.2020

Принята к публикации 15.12.2020



Для цитирования: Шарапова Ю. А., Стародубцева И. А., Виллеальде С. В. Роль дистанционных методик в достижении контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией диспансерной группы: пилотный проект в городской поликлинике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4149. doi:10.15829/1560-4071-2020-4149

Efficiency of remote blood pressure monitoring in outpatients with hypertension: a pilot project in a city ambulatory care clinic

Sharapova Yu. A.¹, Starodubtseva I. A.¹, Villevalde S. V.²

Aim. In a pilot project, to evaluate the effectiveness of remote blood pressure (BP) monitoring in outpatients followed up for hypertension (HTN).

Material and methods. A total of 1,121 patients (707 women and 414 men) with hypertension were included in the pilot project (mean age, $52,0 \pm 12,0$ years; BP, $151,4 \pm 9,1/96,9 \pm 10,3$ mm Hg). Patients independently measured BP and entered the values into self-management paper diaries ($n=886$), in digital form to their personal account ($n=200$), or transmitted data from BP monitor using installed mobile application ($n=35$). Each of the three groups was assessed at baseline and after 6 months. We assessed achievement of BP targets, medication adherence using the Morisky Green scale, the prevalence of patients with fixed-dose antihypertensive therapy, and the ambulance call rate.

Results. Prior to the study, 15,2% ($n=171$) of hypertensive patients regularly monitored their BP. After 6 months, the mean systolic BP decreased from $151,4 \pm 9,1$ to $135,5 \pm 10,1$ mm Hg ($p<0,01$), diastolic BP — from $96,9 \pm 10,3$ to $85,8 \pm 6,3$ mm Hg ($p<0,01$). The proportion of patients adhering to treatment (Morisky Green score of 4) increased from 17,9 to 55,4%, the frequency of prescribing dual antihypertensive therapy — from 25,8 to 43,3%, triple therapy — from 11,5 to 22,9%, fixed-dose combinations — from 25,4 to 51,6%. At the same time, the proportion of patients who achieved the target BP values increased from 14,5 to 43,1%, while the ambulance call rate decreased from 19,3 to 16,9%.

Conclusion. The use of remote BP monitoring methods, including BP monitors with automated data transmission, increases the prescription rate of combined

antihypertensive therapy and proportion of patients who achieved the target BP, as well as decreases the ambulance call rate.

*Corresponding author:
shajulia2007@yandex.ru

Key words: hypertension, remote monitoring, blood pressure, follow-up monitoring.

Received: 16.10.2020 **Revision Received:** 12.11.2020 **Accepted:** 15.12.2020

Relationships and Activities: none.

¹N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Sharapova Yu. A. * ORCID: 0000-0002-4269-2143, Starodubtseva I. A. ORCID: 0000-0002-4665-2966, Villevalde S. V. ORCID 0000-0001-7652-2962.

For citation: Sharapova Yu. A., Starodubtseva I. A., Villevalde S. V. Efficiency of remote blood pressure monitoring in outpatients with hypertension: a pilot project in a city ambulatory care clinic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4149. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4149

Артериальная гипертензия (АГ) вносит основной вклад (~42%) в структуру заболеваемости сердечно-сосудистой системы, являясь одновременно не только одним из основных факторов риска развития осложнений, но и занимая первое место среди причин снижения продолжительности жизни из-за преждевременной утраты трудоспособности [1].

Снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт.ст. ассоциировано со статистически значимым снижением риска развития коронарной болезни сердца на 20%, инсульта на 17%, сердечной недостаточности и смерти от любой причины на 27% и 13%, соответственно [2]. Согласно метаанализу Thomopoulos C, et al. различия в уровнях САД 12 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) 5 мм рт.ст. ассоциированы с достоверным снижением всех исходов, включая смертность. Снижение уровня артериального давления (АД), независимо от класса принимаемых антигипертензивных препаратов (АГП), связано со снижением риска инсульта и большинства сердечно-сосудистых осложнений [3].

В настоящее время общепризнанно, что эффективность лечения АГ зависит не только от правильной и своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии и тактики лечения, но и от соблюдения пациентами предписанного режима терапии [4].

Показатели АД, полученные при проведении самоконтроля АД (СКАД), могут стать ценным дополнением к клиническому АД при диагностике АГ и контроле за эффективностью лечения. Величина АД, зарегистрированная при СКАД, сильнее коррелирует с поражением органов-мишеней и прогнозом заболевания, чем клиническое АД, а его прогностическая ценность сопоставима с данными, полученными при суточном мониторинге АД, после поправки на пол и возраст [5]. Доказано, что метод СКАД повышает приверженность пациентов к лечению [6].

Согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества 2020г, утвержденным Научно-практическим Советом Минздрава России, пациентам с АГ для повышения эффектив-

ности и приверженности проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) рекомендуется проведение телемониторинга показателей системной гемодинамики с телеметрической передачей результатов измерения АД непосредственно в лечебное учреждение для оперативной обработки информации и оперативного принятия решения (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 1) [7].

В пилотном проекте на базе городской поликлиники цель исследования — оценить эффективность дистанционного мониторинга АД в отношении достижения целевых значений АД, приверженности пациентов к назначению АГТ, динамики назначения фиксированных комбинаций и количества вызовов бригад неотложной медицинской помощи.

Материал и методы

Для проведения дистанционного мониторинга АД, в т.ч. с применением автоматических тонометров с функцией дистанционной передачи данных, на базе бюджетного учреждения здравоохранения “Городская клиническая поликлиника № 1” (БУЗ “ГКП № 1”) г. Воронежа определены 3 пилотных участка с общей численностью прикрепленного населения 5475 человек, из них на диспансерном наблюдении по всем заболеваниям состояло 2063 человека (37,7% от общей численности населения пилотных участков). В наблюдательное проспективное несравнительное исследование включен 1121 пациент с АГ в соответствии с критериями включения, что составило 54,3% от численности всей диспансерной группы и 20,5% от общей численности прикрепленного населения участков. Исследование одобрено этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко.

Критерии включения в пилотный проект: пациенты с АГ старше 18 лет, подписанное информированное согласие, диспансерное наблюдение по АГ, регулярный прием АГТ, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет с уровнем гликированного гемоглобина >9%, цирроз печени класс В и С по шкале Чайлд-Пью, хроническая бо-

лезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², тяжелая бронхиальная астма, активно протекающие злокачественные заболевания, психические заболевания). Пациенты были ознакомлены с условиями проведения исследования, подписали информированное согласие на участие в нем. Клиническая характеристика включенных в пилотный проект пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты были распределены на 3 группы: группа мониторинга АД тонометрами с возможностью дистанционной передачи данных через Bluetooth (группа 1, n=35), группа внесения показателей СКАД в электронном виде в дневник самоконтроля

в личном кабинете пациента в сети Интернет (группа 2, n=200), группа внесения данных СКАД в бумажные дневники самоконтроля (группа 3, n=886) (рис. 1). Решение о разделении пациентов на группы принималось с учетом наличия смартфонов, поддерживающих приложение к тонометрам, наличия компьютера и согласием пациента вводить данные в личном кабинете сети Интернет.

Все пациенты были обучены методике СКАД, рекомендовалось самостоятельно измерять АД 2 раза/сут. Целевым считали значения АД при домашнем измерении ниже 135 мм рт.ст. для САД и 85 мм рт.ст. для ДАД.

Пациентам группы 1 в медицинской организации были предоставлены тонометры AND UA-911BT (Япония) с возможностью дистанционной передачи данных (АД и частота сердечных сокращений) через установленные на смартфонах мобильные приложения производителя. Каждый тонометр имел внутренний номер, позволяющий идентифицировать пациента в медицинской информационной системе (МИС). Пациенты группы 2 до достижения целевых значений АД вносили показатели в личный кабинет 2 раза/сут., после достижения — 1 раз/сут. Данные, внесенные пациентом в дневник самоконтроля или переданные со смартфона, попадали в МИС на сервер медицинской организации и отражались в персональной электронной медицинской карте пациента. Лечащий врач и врач кабинета неотложной медицинской помощи с автоматизированного рабочего места видели результаты измерения АД в модуле “Тонометрия”. В МИС автоматически

Таблица 1
Клинико-демографические характеристики пациентов группы дистанционного мониторинга АД

Показатель	Исходно
Общее количество пациентов с АГ (n)	1121
Мужчины, n (%)	414 (37,1)
Возраст, лет, M±σ	52±12,0
Индекс массы тела >25 кг/м ² , n (%)	774 (69,1)
Курение >20 сигарет в день, n (%)	260 (23,2)
Глюкоза в капиллярной крови $>6,1$ ммоль/л, n (%)	41 (3,7)
Триглицериды $>1,7$ ммоль/л, n (%)	341 (30,4)
Общий холестерин $>4,9$ ммоль/л, n (%)	334 (29,8)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	18 (1,6)
ИБС, n (%)	114 (10,2)
Сахарный диабет, n (%)	47 (4,2)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

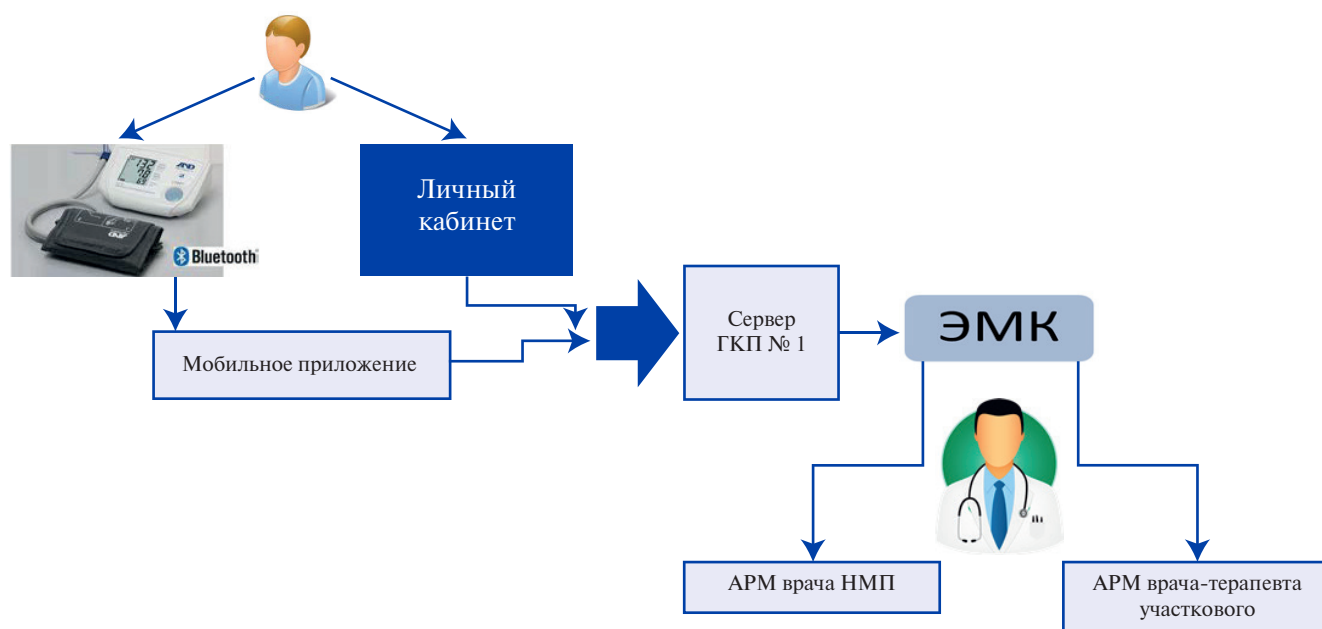


Рис. 1. Модель дистанционной передачи данных АД.

Сокращения: АРМ — автоматизированное рабочее место, ГКП № 1 — городская клиническая поликлиника № 1, НМП — неотложная медицинская помощь, ЭМК — электронная медицинская карта.

рассчитывалось среднее значение САД с формированием графика измерений АД и частоты сердечных сокращений за определенный временной интервал. При уровне САД >150 мм рт.ст. врачу поступало сигнальное сообщение, что обеспечивало оперативное принятие решений о корректировке лечения — осуществлялась запись на прием к лечащему врачу. При повышении САД >170 мм рт.ст. после предварительного телефонного звонка принималось решение о необходимости оказания неотложной медицинской помощи (выезд на дом бригады неотложной медицинской помощи).

Пациентам группы 3 дневники самоконтроля выдавались при заполнении информированного согласия на участие в исследовании. Пациентам следовало при повышении цифр АД выше допустимых значений (индивидуальных для каждого пациента) связаться по телефону с лечащим врачом. До достижения пациентами целевых показателей АД медицинская сестра осуществляла структурированный телефонный контакт не реже одного раза в неделю, уточняла показатели АД, при необходимости назначалась дата и время визита к врачу. Оценка достижения контроля АД осуществлялась по данным СКАД, в т.ч. на промежуточных визитах в кабинете врача.

Приверженность к лечению оценивали по шкале Мориски-Грина на очных визитах [8]. Шкала Мориски-Грина состоит из четырех пунктов, касающихся отношения пациента к приему препаратов, заполняется самим пациентом. В качестве альтернативы врач может зачитывать вопросы и отмечать ответы на них. В оригинальной шкале каждый пункт оценивается по принципу ответов на вопрос “да” или “нет”, при этом ответ “да” оценивается в 0 баллов, а ответ “нет” — в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, <4 баллов — не приверженными к лечению.

Через 6 мес. наблюдения анализировали следующие показатели: достижение целевых значений САД (<135 мм рт.ст.), корректировка терапии и количество препаратов у пациента, необходимых для достижения целевых значений АД, а также приверженность к лечению, изменение количества вызовов неотложной медицинской помощи с поводом “повышение АД”.

Анализ результатов проводили с применением статистического пакета Statistica 10 (Dell Software Company, США). Использованы методы описательной статистики с расчетом средних величин (M), стандартного отклонения, стандартной ошибки (m). Проверку соответствия полученных выборок нормальному закону распределения и их анализ проводили с помощью графического метода построения гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса, а также определения асимметрии, эксцесса и их стандартных ошибок. В качестве ме-

Таблица 2

Динамика основных показателей эффективности дистанционного мониторинга АД за 6 мес. в общей группе (n=1121)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.
САД, мм рт.ст.	151,4±9,1	135,5±10,1**
ДАД, мм рт.ст.	96,9±10,3	85,8±6,3**
Достижение целевых значений АД, n (%)	162 (14,5)	484 (43,1)*
Привержены к лечению, n (%)	201 (17,9)	621 (55,4)*
Доля больных, которым назначены:		
— два АГП, n (%)	290 (25,8)	486 (43,3)*
— три АГП, n (%)	129 (11,5)	257 (22,9)*
— более трех АГП, n (%)	27 (2,4)	67 (5,9)*
— фиксированные комбинации АГП	285 (25,4)	579 (51,6)
Количество пациентов, к которым осуществлялись вызовы бригады неотложной медицинской помощи с поводом “повышение АД”, n (%)	216 (19,3)	189 (16,9)*

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, достоверность различий между исходными и достигнутыми показателями.

Сокращения: АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

тодов статистического анализа для выявления различий между средними значениями, полученными с помощью аппарата описательной статистики, были использованы одномерный и многомерный дисперсионный анализ. Пороговым уровнем статистической значимости p считали значения 0,05.

Результаты

Из исследования за 6 мес. выбыли 13 (1,1%) пациентов (8 мужчин и 5 женщин), 11 из которых трудоспособного возраста. 5 пациентов отказались от участия в проекте по техническим причинам (сложности внесения данных) в течение первого месяца, 5 — по причине занятости уже после достижения целевых значений АД. С 4 пациентами был потерян контакт (не отвечали на телефонные звонки).

Согласно опросу, до начала исследования самоконтроль АД осуществляли только 15,2% ($n=171$) пациентов. Исходно целевые значения АД (<140/<90 мм рт.ст.) зарегистрированы у 14,5% ($n=162$) человек по данным медицинских карт амбулаторного больного. За 6 мес. исследования наблюдалось статистически значимое снижение АД в группе пациентов с дистанционным мониторингом АД в целом, при этом доля пациентов, достигших целевых значений АД, возросла в 3 раза, что произошло на фоне увеличения частоты назначения двухкомпонентной АГТ в 1,7 раза, трехкомпонентной терапии — в 2 раза, фиксированных комбинаций — в 2,5 раза (табл. 2). Лидирующую позицию среди назначаемых АГП занимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Вместе с тем отмечался рост назначения

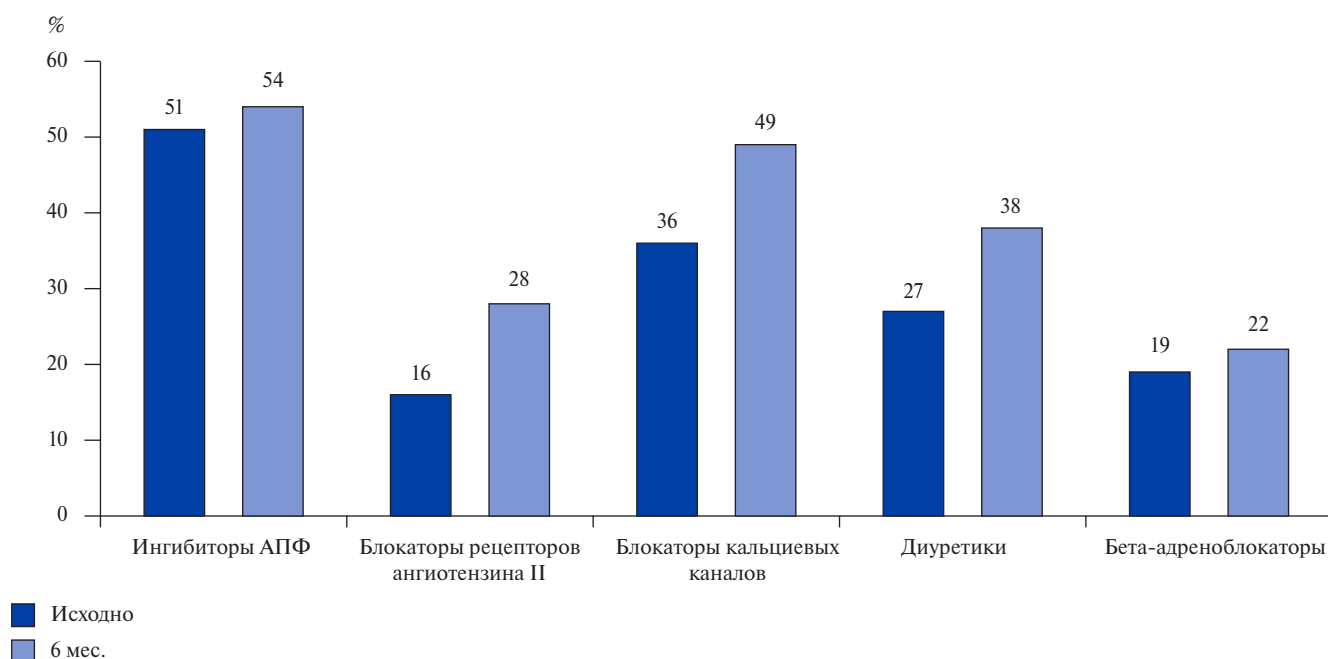


Рис. 2. Динамика назначения групп АГП.

Сокращение: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 3

Динамика основных показателей эффективности дистанционного мониторинга АД за 6 мес. в различных группах наблюдения

Показатель	1 группа (n=35)		2 группа (n=200)		3 группа (n=886)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Систолическое АД, мм рт.ст.	152±5,2	131,2±8,9	151,3±7,1	132,4±9,2	151,8±6,3	136,8±10,2
Диастолическое АД, мм рт.ст.	95,8±10,1	83,1±5,9	96,2±8,8	84,2±6,1	96,5±7,6	86,7±5,9
Достижение целевых значений АД, n (%)	5 (14,2)	27 (77,1)	29 (14,5)	92 (46,0)*	128 (14,4)	365 (41,1)*
Привержены к лечению, n (%)	6 (17,1)	29 (82,9)*	36 (18)	118 (59,0)*	159 (17,9)	474 (53,4)*
Доля больных, которым назначены фиксированные комбинации АГП, n (%)	8 (25,0)	21 (60,0)*	50 (25,0)*	101 (52,0)*	227 (25,6)	459 (51,8)*
Количество пациентов, к которым осуществлялись вызовы бригады неотложной медицинской помощи с поводом "повышение артериального давления", n (%)	7 (20,0)	4 (11,4)	38 (19,0)	32 (16,0)	171 (19,3)	153 (17,3)*

Примечание: * — $p < 0,01$, достоверность различий между исходными и достигнутыми показателями внутри групп.

Сокращения: АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление.

блокаторов кальциевых каналов на 13%, антагонистов рецепторов ангиотензина II на 12%, диуретиков на 11% (рис. 2). Через 6 мес. количество баллов по шкале Мориски-Грина увеличилось от 2,15 до 3,18, а доля приверженных к АГТ пациентов — в 3,1 раза (табл. 2). В целом дистанционный мониторинг АД способствовал более агрессивному подходу к назначению комбинированной АГТ, но даже при такой стратегии только 43,1% пациентов достигали целевых значений АД.

Применение автоматических тонометров с возможностью дистанционной передачи данных в группе 1 ассоциировалось с увеличением доли пациентов, достигших целевых значений АД, в 5,4 раза (до

77,1%), получающих АГТ в фиксированных комбинациях — в 2,4 раза (до 60,0%), приверженных к терапии — в 4,9 раза (до 82,9%) (табл. 3).

За период наблюдения у 11 человек (все заполняли дневники самоконтроля в бумажном варианте) имели место сердечно-сосудистые осложнения: у 8 пациентов диагностирован нефатальный ишемический инсульт, у 3 — нефатальный инфаркт миокарда. Из 8 пациентов, перенесших ишемический инсульт, 5 пациентов нерегулярно измеряли АД и принимали комбинированную АГТ. 6 пациентов перенесли осложнения на фоне коморбидной патологии (сахарный диабет, хроническая болезнь почек). Из 11 пациентов 7 человек после перенесенных событий

продолжали заполнять дневники самоконтроля и наблюдались у врачей-специалистов и участкового терапевта, у 3 человек после перенесенного ишемического инсульта имелись выраженные когнитивные нарушения.

За 6 мес. исследования по сравнению с аналогичным периодом до начала реализации проекта количество вызовов бригады неотложной медицинской помощи с поводом «повышение АД» сократилось на 14,8% (табл. 2).

Таким образом, использование дистанционного мониторинга АД, в т.ч. с применением тонометров с функцией дистанционной передачи данных, за 6 мес. ассоциировалось с улучшением показателей эффективности диспансерного наблюдения пациентов с АГ.

Обсуждение

Модель дистанционного наблюдения за пациентами — наиболее актуальная и приемлемая, направленная на единовременный анализ большого количества пациентов с использованием автоматических или полуавтоматических механизмов обобщения информации. Дистанционное диспансерное наблюдение пациентов теоретически может способствовать снижению количества визитов, связанных с обострением заболеваний, а также неблагоприятных жизнеугрожающих последствий [9]. Исходя из экономического анализа целесообразности применения дистанционного мониторинга АД в Российской Федерации можно сделать вывод, что проект следует рассматривать как не только эффективный, но и быстрокупаемый, в полной мере реализуемый силами регионального уровня [10].

В метаанализе эффективности дистанционного мониторинга АД у пациентов с АГ обобщены результаты 46 рандомизированных контролируемых исследований, которые суммарно включали 13875 пациентов. Метаанализ показал, что по сравнению с обычной практикой лечения при дистанционном мониторинге клиническое САД и ДАД снижались на 3,99 мм рт.ст. ($p<0,001$) и 1,99 мм рт.ст. ($p<0,001$), соответственно. Использование телемониторинга способствовало нормализации АД (относительный риск 1,16; $p<0,001$) [11]. Вместе с тем в систематическом обзоре Milevski M, et al. отражен ряд недостатков при использовании дистанционного мониторинга АД. Авторы отмечают малый размер доказательной базы мониторинга АД у пациентов с АГ. Сомнению также подвергаются результаты, полученные при использовании приложений к смартфонам. Ошибки, допущенные при измерении АД пациентами, а также снижение приверженности из-за отсутствия должного внимания персонала к полученным результатам, по мнению авторов, играет не в пользу применения телемедицины в мониторинге АД [12].

В Саратовском НИИ кардиологии в 2012г была разработана технология дистанционного мониторинга АД на основе текстовых сообщений мобильной телефонной связи, где проводилась оценка эффективности технологии дистанционного мониторинга АД у больных АГ на основе показателей выполнения клинических рекомендаций. Оценка внедрения технологии дистанционного мониторинга АД у больных АГ позволила определить насколько улучшилось исполнение наиболее значимых лечебных мероприятий после ее внедрения [13]. Так, все больные АГ ($n=97$) стали регулярно сообщать результаты измерения АД своему лечащему врачу, а врачи, в свою очередь, стали чаще назначать комбинированную АГТ (рост с 70% до 82%, $p<0,05$) при не контролируемом АД, что сопровождалось значительным увеличением частоты достижения целевого АД. По завершении исследования через 12 мес. средние значения САД и ДАД составили $130,5\pm 10,4$ и $81,8\pm 7,3$ мм рт.ст. ($p<0,05$). Согласно исследованиям американских ученых, двусторонний автоматизированный обмен текстовыми сообщениями является эффективным способом сбора данных АД пациента. Только напоминания на основе текстовых сообщений — эффективный способ стимулирования пациентов для регистрации измерений АД [14–16].

Значимое снижение САД и ДАД в среднем на 15 мм рт.ст. и 11 мм рт.ст. ($p<0,05$) по результатам шестимесячного мониторинга в рамках настоящего исследования демонстрирует эффекты дистанционного контроля и ассоциированных с ним изменений тактики АГТ — увеличение доли пациентов с назначением двухкомпонентной АГТ в 1,7 раза, трехкомпонентной терапии — в 2 раза, фиксированных комбинаций — в 2,5 раза. В исследовании на базе Саратовского НИИ кардиологии доля пациентов на комбинированной АГТ через год наблюдения увеличилась на 17,1%, при этом доля пациентов, получавших комбинированную терапию исходно, значительно отличалась (39,2% и 70%), что, возможно, отразилось на достигнутых значениях САД и ДАД [13].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что применение дистанционного мониторинга АД в течение 6 мес. ассоциируется с увеличением приверженности терапии АГП в 3,1 раза. Кроме того, отмечено снижение нагрузки на бригаду неотложной медицинской помощи: уменьшение количества вызовов на 12,5% (табл. 2).

Основные проблемные вопросы, с которыми мы столкнулись при реализации настоящего пилотного проекта — не соблюдение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни и недостаточная приверженность к лечению именно после достижения целевых уровней АД, особенно среди работающих пациентов. К перспективным направлениям, спо-

способным решить проблемы приверженности больных к соблюдению врачебных рекомендаций, относятся долгосрочная стратегия управления сердечно-сосудистыми рисками, предусматривающая реализацию трехуровневой модели взаимодействия с пациентом. Особую роль в функционировании проекта занимают информационные технологии (обмен данными, телемедицина), обучение медицинского персонала и пациентов [17].

Вопросы приверженности к лечению и мотивации пациентов к изменению образа жизни в рамках использования дистанционного мониторинга АД требуют дальнейшего исследования.

Ограничением исследования является его нерандомизированный несравнительный характер.

Заключение

Реализация мероприятий в рамках пилотного проекта показала, что применение современных методов дистанционного контроля АД, в т.ч. с использованием тонометров с функцией дистанционной

передачи данных, у пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу АД в городской поликлинике, ассоциируется с увеличением частоты назначения двухкомпонентной АГТ с 25,8 до 43,3%, трехкомпонентной — с 11,5 до 22,9%, фиксированных комбинаций — с 25,4 до 51,6%, доли приверженных к терапии пациентов — с 17,9 до 55,4%. При этом доля пациентов, достигших целевых значений АД, увеличилась с 14,5 до 43,1%, а доля пациентов, к которым осуществлялись вызовы неотложной медицинской помощи по поводу повышения АД, снизилась с 19,3 до 16,9%.

Дальнейшая реализация проекта в течение 12 мес. позволит оценить экономическую эффективность дистанционного мониторинга АД, в т.ч. за счет уменьшения количества вызовов неотложной медицинской помощи.

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

Литература/References

- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- 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*. 2015;418-25. doi:10.17116/dokkardio2015418-25.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertension*. 2015;33(2):195–211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
- Machlinskaya OV. Factors determining adherence to treatment of patients with arterial hypertension (literature review). *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2016;3:355–65. (In Russ.) Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;3:355–65. doi:10.17116/kardio20169355-65.
- Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:1289–99. doi:10.1097/HJH.0b013e3283531eaf.
- Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002389. doi:10.1371/journal.pmed.1002389.
- 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.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
- Oleynikov V.E., Chizhova OV, Dzhazovskaya IN, et al. Economic justification for the use of an automatic system for remote monitoring of blood pressure. *Healthcare Of The Russian Federation*. 2019;63(1):14–21. (In Russ.) Олейников В.Э., Чижова О.В., Джазовская И.Н. и др. Экономическое обоснование применения автоматической системы дистанционного мониторинга артериального давления. Здравоохранение Российской Федерации. 2019;63(1):14–21. doi:10.18821/0044-197X-2019-63-1-14-21.
- Kontsevaya AV, Komkov DS, Boitsov SA. The modeling as a technique of evaluation of expediency of remote monitoring of arterial tension at the regional level. *Healthcare Of The Russian Federation*. 2017;61(1):10–16. (In Russ.) Концевая А.В., Комков Д.С., Бойцов С.А. Моделирование как метод оценки экономической целесообразности дистанционного мониторинга артериального давления на региональном уровне. Здравоохранение в Российской Федерации. 2017;61(1):10–16. doi:10.18821/0044-197X-2017-61-1-10-16.
- Duan Y, Xie Z, Dong F, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31:427–37. doi:10.1038/jhh.2016.99.
- Mileski M, Kruse CS, Catalani J, Haderer T. Adopting Telemedicine for the Self-Management of Hypertension: Systematic Review. *JMIR Med Inform*. 2017;5(4):e41. doi:10.2196/medinform.6603.
- Posnenkova OM, Korotin AS, Kiselev AR, Gridnev VI. Evaluation of the effectiveness of technology for remote monitoring of blood pressure in patients with arterial hypertension based on indicators of clinical recommendations. *Cardio-IT*. 2015;2(2):e0203. (In Russ.) Посненкова О.М., Коротин А.С., Киселев А.Р., Гринев В.И. Оценка эффективности технологии дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией на основе показателей выполнения клинических рекомендаций. Кардио-ИТ. 2015;2(2):e0203. doi:10.15275/cardioit.2015.0203.
- Anthony CA, Polgreen LA, Chounramany J, et al. Outpatient blood pressure monitoring using bi-directional text messaging. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(5):375–81. doi:10.1016/j.jash.2015.01.008.
- Gandapur Y, Kianoush S, Kelli HM, et al. The role of mHealth for improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(4):237–44. doi:10.1093/ehjqcco/qcw018.
- McInnes DK, Petrakis BA, Gifford AL, et al. Retaining homeless veterans in outpatient care: a pilot study of mobile phone text message appointment reminders. *Am J Public Health*. 2014;104 Suppl 4(Suppl 4):S588–94. doi:10.2105/AJPH.2014.302061.
- 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(1):69–82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллеальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. Российский кардиологический журнал. 2019;11(1):69–82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.

Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование

Чернов И. И.¹, Энгиноев С. Т.^{1,2}, Комаров Р. Н.³, Базылев В. В.⁴, Тарасов Д. Г.¹, Кадыралиев К. Б.⁵, Тунгусов Д. С.⁴, Арутюнян А. В.³, Чрагян А. В.⁶, Батраков П. А.⁴, Исмаилбаев А. М.³, Тлисов Б. М.³, Вайман А.⁷, Помпеу М.⁸, Жигалов К.⁷

Цель. Проанализировать непосредственные результаты операции Ozaki.

Материал и методы. В ретро-проспективное многоцентровое исследование включено 724 больных с патологией аортального клапана (АК), которым выполнена некуспидализация АК (AVNeo) по методике Ozaki с 2015 по 2019 гг. В регистр включено — 395 (54,5%) мужчин и 329 (45,5%) женщин. Медиана возраста больных составила 63 (57-67) года, минимальный возраст 10 лет и максимальный 83 года. У 496 (68,6%) пациентов имелся аортальный стеноз, у 44 (6%) — аортальная регургитация, у 184 (25,4%) больных аортальный стеноз и аортальная регургитация. Инфекционный эндокардит в качестве причины патологии АК был диагностирован у 23 (3,2%) больных. Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA у 348 (48%) пациентов. Фибрилляция предсердий зарегистрирована до операции у 141 (19,5%) больного.

Результаты. В общей сложности 314 (43,4%) пациентам выполнялось изолированное вмешательство — AVNeo, а остальным 410 (56,6%) больным комбинированные вмешательства. Доступ к сердцу осуществлялся через срединную стернотомию у 687 (95%) больных, а у 37 (5%) через министернотомию. Медиана времени искусственного кровообращения составила 130 (110-130) мин, а время ишемии миокарда — 104 (86-122) мин. Госпитальная летальность составила 1,6%. Максимальные и средние градиенты давления на АК после операции составили 10,9 (7,4-14,8) мм рт.ст. и 5,3 (3,5-7,3) мм рт.ст., соответственно. Эффективная площадь открытия (ЭПО) АК и индексированная ЭПО после операции составили 3 (2,5-3,9) см² и 1,6 (1,3-2) см²/м², соответственно. Тринадцати (1,8%) пациентам имплантирован электрокардиостимулятор. Частота острой почечной недостаточности составила 4 (0,5%), инсульта 3 (0,4%) и стерильной инфекции 10 (1,4%).

Заключение. Операция AVNeo по методике Ozaki осуществима и воспроизводима, имеет хорошие непосредственные результаты, с отличными гемодинамическими показателями. Необходимы дальнейшие исследования для оценки отдаленных результатов.

Ключевые слова: операция Ozaki, некуспидализация аортального клапана, аортальный клапан.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава Российской Федерации, Астрахань, Россия; ²ФГБУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия; ³ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава Российской Федерации, Пенза, Россия; ⁵ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии

им. С. Г. Суханова Минздрава Российской Федерации, Пермь, Россия; ⁶АО Медицина, Москва, Россия; ⁷Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, West German Heart and Vascular Center Essen, University Hospital of Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; ⁸Division of Cardiovascular Surgery of Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco — PROCAPE, University of Pernambuco, Recife, Brazil.

Чернов И. И. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Энгиноев С. Т.* — сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Комаров Р. Н. — д.м.н., доцент, директор клиники факультетской хирургии, ORCID: 0000-0002-3904-6415, Базылев В. В. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0001-6089-9722, Тарасов Д. Г. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-0866-3939, Кадыралиев К. Б. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-4007-7665, Тунгусов Д. С. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0001-9272-7423, Арутюнян А. В. — д.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-1730-9050, Чрагян А. В. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7651-4476, Батраков П. А. — зав. кардиохирургическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-7270-4977, Исмаилбаев А. М. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии № 1, ORCID: 0000-0001-8545-3276, Тлисов Б. М. — аспирант кафедры факультетской хирургии № 1, ORCID: 0000-0003-4094-8771, Вайман А. — MD, ORCID: 0000-0003-2966-6159, Помпеу М. — MD, ORCID: 0000-0001-5356-2996, Жигалов К. — MD, ORCID: 0000-0002-6440-3736.

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

АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФК — фиброзное кольцо, ЭПО — эффективная площадь открытия, ЭхоКГ — эхокардиография, AVNeo — некуспидализация аортального клапана.

Рукопись получена 23.10.2020

Рецензия получена 23.11.2020

Принята к публикации 29.11.2020



Для цитирования: Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Комаров Р. Н., Базылев В. В., Тарасов Д. Г., Кадыралиев К. Б., Тунгусов Д. С., Арутюнян А. В., Чрагян А. В., Батраков П. А., Исмаилбаев А. М., Тлисов Б. М., Вайман А., Помпеу М., Жигалов К. Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4157. doi:10.15829/1560-4071-2020-4157

Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study

Chernov I. I.¹, Enginiev S. T.^{1,2}, Komarov R. N.³, Bazylev V. V.⁴, Tarasov D. G.¹, Kadyraliev K. B.⁵, Tungusov D. S.⁴, Arutyunyan A. V.³, Chragyan A. V.⁶, Batrakov P. A.⁴, Ismailbaev A. M.³, Tlisov B. M.³, Weymann A.⁷, Pompeu M. B. O. Sá⁸, Zhigalov K.⁷

Aim. To analyze the short-term outcomes of Ozaki procedure.

Material and methods. This retro-prospective multicenter study included 724 patients with aortic valve (AV) disease, who underwent AV neo-cuspidization (AVNeo) from 2015 to 2019. The register included 395 (54,5%) men and 329 (45,5%) women. The median age of patients was 63 (57-67) years (minimum

age, 10 years; maximum age, 83 years). A total of 496 (68,6%) patients had aortic stenosis, 44 (6%) — aortic regurgitation, 184 (25,4%) — aortic stenosis and regurgitation. Infective endocarditis as a cause of AV disease was diagnosed in 23 (3,2%) patients. NYHA class III-IV heart failure was in 348 (48%) patients. Atrial fibrillation was registered before surgery in 141 (19,5%) patients.

Results. In total, 314 (43,4%) patients underwent a single intervention (AVNeo), while the remaining 410 (56,6%) patients underwent combined operations. Access to the heart was performed through a median sternotomy in 687 (95%) patients, and in 37 (5%) patients through a ministernotomy. The median cardiopulmonary bypass time was 130 (110-130) min, while the myocardial ischemic time — 104 (86-122) min. In-hospital mortality was 1,6%. The maximum and mean pressure gradient after surgery were 10,9 (7,4-14,8) mm Hg and 5,3 (3,5-7,3) mm Hg, respectively. The AV effective orifice area (EOA) and indexed EOA after surgery were 3 (2,5-3,9) cm² and 1,6 (1,3-2) cm²/m², respectively. Thirteen (1,8%) patients received a pacemaker. Acute renal failure was recorded in 4 (0,5%) patients, stroke — in 3 (0,4%), and sternal infection — in 10 (1,4%).

Conclusion. The Ozaki procedure is feasible and reproducible, has good short-term outcomes with excellent hemodynamic parameters. Further research is needed to assess long-term results.

Key words: Ozaki procedure, aortic valve neo-cuspidization, aortic valve.

Relationships and Activities: none.

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia; ²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁴Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia; ⁵S. G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm, Russia; ⁶JSC "Medicine", Moscow, Russia; ⁷Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, West German Heart and Vascular Center Essen, University

Hospital of Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; ⁸Division of Cardiovascular Surgery of Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco — PROCAPE, University of Pernambuco, Recife, Brazil.

Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Enginiev S. T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104, Komarov R. N. ORCID: 0000-0002-3904-6415, Bazylev V. V. ORCID: 0000-0001-6089-9722, Tarasov D. G. ORCID: 0000-0002-0866-3939, Kadyraliev K. B. ORCID: 0000-0002-4007-7665, Tungusov D. S. ORCID: 0000-0001-9272-7423, Arutyunyan A. V. ORCID: 0000-0002-1730-9050, Chragyan A. V. ORCID: 0000-0002-7651-4476, Batrakov P. A. ORCID: 0000-0002-7270-4977, Ismailbaev A. M. ORCID: 0000-0001-8545-3276, Tilsov B. M. ORCID: 0000-0003-4094-8771, Weymann A. ORCID: 0000-0003-2966-6159, Pompeu M. B. O. Sá ORCID: 0000-0001-5356-2996, Zhigalov K. ORCID: 0000-0002-6440-3736.

*Corresponding author:
Soslan.Enginiev@gmail.com

Received: 23.10.2020 **Revision Received:** 23.11.2020 **Accepted:** 29.11.2020

For citation: Chernov I. I., Enginiev S. T., Komarov R. N., Bazylev V. V., Tarasov D. G., Kadyraliev K. B., Tungusov D. S., Arutyunyan A. V., Chragyan A. V., Batrakov P. A., Ismailbaev A. M., Tilsov B. M., Weymann A., Pompeu M. B. O. Sá, Zhigalov K. Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4157. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4157

Протезирование аортального клапана (АК) является золотым стандартом в лечении патологии АК. Существуют случаи, которые приводят к несоответствию "протез-пациент" после протезирования АК как механическими, так и биологическими протезами, особенно у больных с узким фиброзным кольцом (ФК) АК [1]. В 2011г Ozaki Sh, et al. [2] сообщили о своей методике некуспидализации АК (AVNeo), т.е. протезировании створок АК при помощи 0,6% глутаральдегид обработанного аутоперикарда (рис. 1), с использованием специальных шаблонов (рис. 2). Учитывая, что данная методика новая и не так много центров выполняют данную операцию, нами в 2019г был создан Российский регистр AVNeo по методике Ozaki для оценки непосредственных и отдаленных результатов. Были опубликованы наши первые непосредственные результаты 170 больных после AVNeo

[3], чуть позже доложены результаты хирургического лечения больных с узким ФК АК с хорошими непосредственными результатами [4]. В этом исследовании мы хотим проанализировать непосредственные результаты регистра, выяснить, является ли AVNeo приемлемой и воспроизводимой методикой.

Материал и методы

План исследования. Проведено ретро-проспективное многоцентровое исследование больных с патологией АК, отобранных для проведения процедуры AVNeo по методике Ozaki. Исследование было одобрено местным этическим комитетом каждого участвующего учреждения.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Всем пациентам проводилось ЭхоКГ АК до и после операции. Оценивали максимальный и средний градиент

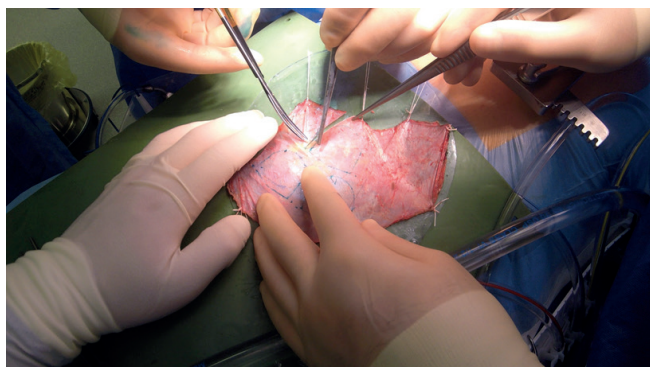


Рис. 1. Один из этапов операции Ozaki: вырезание глутаральдегид обработанного перикарда для протезирования створок АК.



Рис. 2. Шаблон и сайзеры для операции Ozaki (взято из www.avneo.net).

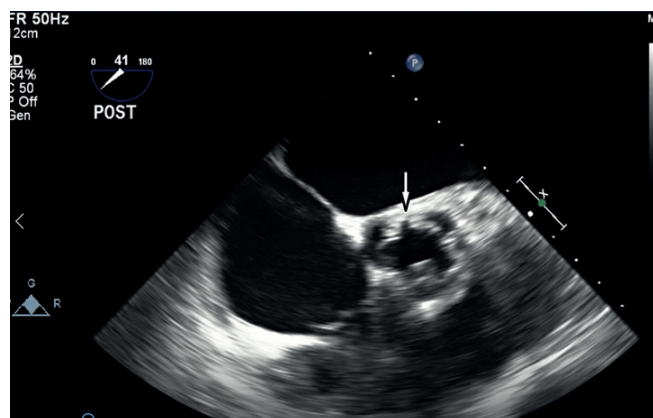


Рис. 3. Эффективная площадь открытия АК после операции Ozaki.

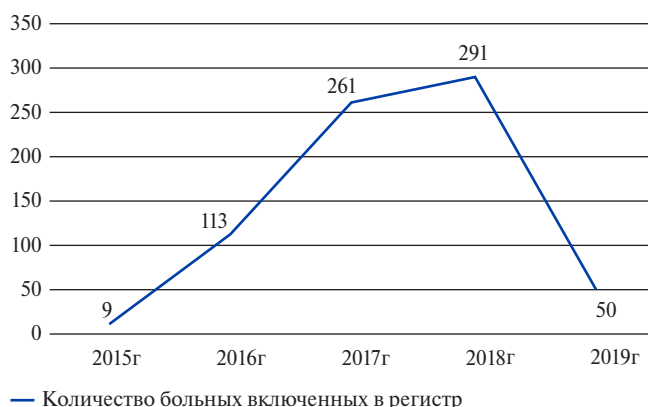


Рис. 4. Количество больных включенных в регистр.

на АК, эффективную площадь открытия (ЭПО) клапана (рис. 3), степень аортальной регургитации (АР), включая структурные, доплеровские, количественные и качественные параметры, рекомендованные Американским обществом ЭхоКГ [4], ЭПО АК и для классификации несоответствия “протез-пациент” использовали рекомендации по визуализации искусственных клапанов сердца [5].

Конечные точки. Основными конечными точками являлись: госпитальная летальность и гемодинамические показатели ЭхоКГ после AVNeo. Вторичными конечными точками были послеоперационные осложнения: нарушения ритма, потребовавшие установки постоянного электрокардиостимулятора; инсульт; инфекционные осложнения со стороны раны; острая почечная недостаточность (потребовавшая гемодиализа).

Всего в регистр было включено 724 пациента, которые были оперированы с 2015 по 2019гг (рис. 4). Среди больных, как показано в таблице 1, было 395 (54,5%) мужчин и 329 (45,5%) женщин. Медиана возраста больных составила 63 (57-67) года, минимальный возраст 10 лет и максимальный 83 года (рис. 5). Что касается возрастного распределения, то большинство пациентов были старше 60 лет.

Наиболее частыми причинами дисфункции АК был аортальный стеноз — 496 (68,6%) случаев, АР у 44 (6%), у 184 (25,4%) больных с аортальным стенозом и АР. Инфекционный эндокардит в качестве причины патологии АК был диагностирован у 23 (3,2%) больных. Клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса имела место у 348 (48%) больных. У каждого пятого пациента в анамнезе имелась фибрилляция предсердий. Количество створок было оценено у 664 больных, у 106 (16%) пациентов был диагностирован двухстворчатый АК. Предоперационная ЭхоКГ показала: медиана ФК АК составила 21 (20-24) мм, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов и факторы риска

Демографические		AVNeo-724
Возраст, лет (Me (Q1-Q3))		63 (57-67)
Мужчин/женщин, %		54,5/45,5
ИМТ, кг/м ² (Me (Q1-Q3))		29,1 (25,5-32,9)
ППТ, м ² (M±SD)		1,9±0,2
Класс ХСН по NYHA (Me (Q1-Q3))		2 (2-3)
ХСН III-IV функционального класса по NYHA, n (%)		348 (48)
Сопутствующая патология, n (%)		
ИБС		353 (48,7)
Перенесенный ранее инфаркт миокарда		75 (12,9) из 583 доступных
СД		137 (19)
ХПН		5 (0,7)
ХОБЛ		36 (5)
Заболевания периферических артерий		43 (6)
ФП		141 (19,5)
Предыдущие “открытия” операции на сердце		23 (3,2)
Чрескожные коронарные вмешательства		35 (5,4) из 643
ЭКС или АИКД		5 (0,9) из 582
Показания к операции, n (%)		
Тяжелый АС		496 (68,6)
Тяжелая АР		44 (6)
АС с регургитацией		184 (25,4)
ИЭ		23 (3,2)
Данные эхокардиографии		
ФВ ЛЖ, % (Me (Q1-Q3))		60 (53-67)
СДЛА, мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))		32 (25-40)
СДЛА >25 мм рт.ст., n (%)		521 (71)
ФК АК (Me (Q1-Q3))		21 (20-24)
Морфология аортального клапана, n (%)		
Двустворчатый		106 (16) из 664

Сокращения: АИКД — автоматический имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, АР — аортальная регургитация, АС — аортальный стеноз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИЭ — инфекционный эндокардит, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор, AVNeo — неокуспидализация аортального клапана, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

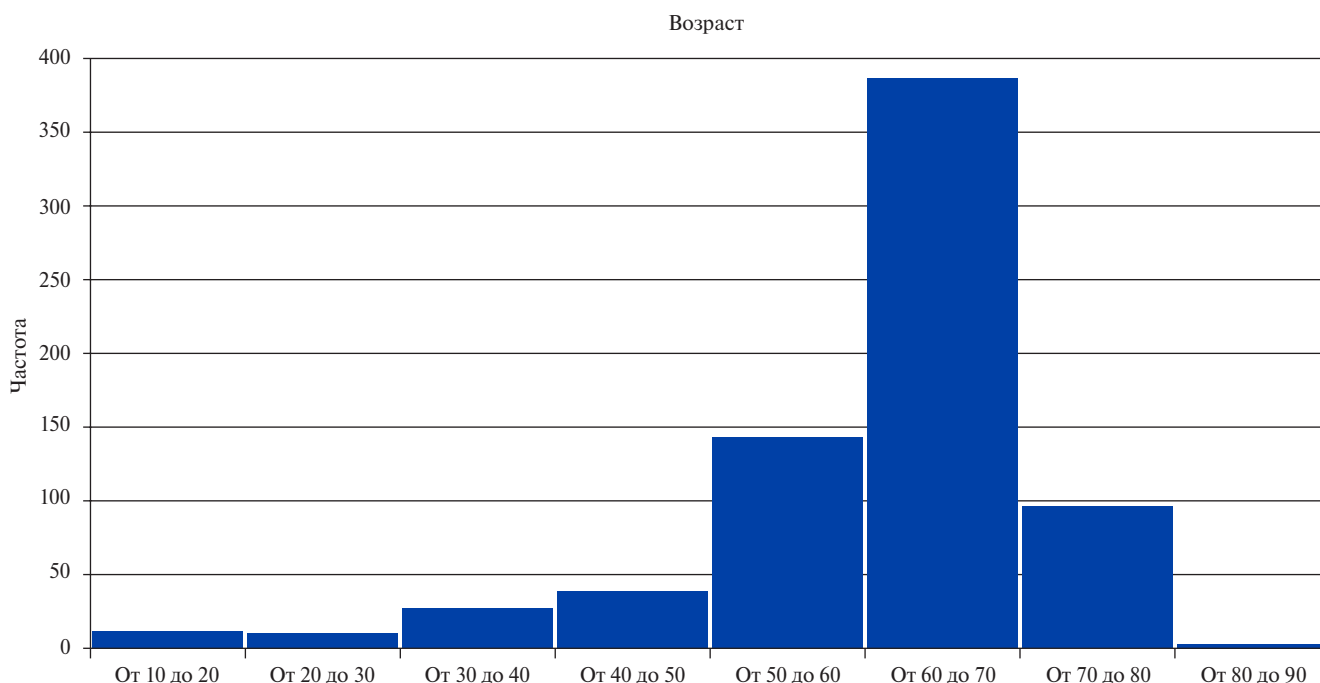


Рис. 5. Возраст больных включенных в регистр.

Таблица 2
Интраоперационные параметры

Характеристики	AVNeo
Время операции, мин (Me (Q1-Q3))	279 (243-327)
Время ИК, мин (Me (Q1-Q3))	130 (110-130)
Время ИМ, мин (Me (Q1-Q3))	104 (86-122)
Срединная стернотомия, n (%)	687 (95)
Министернотомия, n (%)	37 (5)
Изолированное вмешательство на АК, n (%)	314 (43,4)
Комбинированные вмешательства, n (%)	410 (56,6)
КШ	207 (28,6)
Протезирование восходящей аорты	184 (25,4)
Каротидная эндатерэктомия	12 (1,6)
Хирургия митрального клапана	70 (9,6)
Хирургия трехстворчатого клапана	29 (4)

Сокращения: АК — аортальный клапан, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда, КШ — коронарное шунтирование.

32 (25-40) мм рт.ст., СДЛА >25 мм рт.ст. у 521 (72%) больного, фракция выброса левого желудочка 60 (53-67)%. Исходные характеристики пациентов и факторы риска представлены в таблице 1.

Статистический анализ. Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, IL, USA). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, графически — с помощью квантильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. Центральные

тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющие приблизительно нормальное распределение, описывали в форме среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае отличного от нормального распределения — в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля), Me (Q1-Q3). В большинстве выборок выявлено непараметрическое распределение.

Результаты

Пери- и послеоперационные данные. В общей сложности 314 (43,4%) пациентам выполнялось изолированное вмешательство — AVNeo, а остальным 410 (56,6%) больным комбинированные вмешательства. Доступ к сердцу осуществлялся через срединную стернотомию у 687 (95%) больных, а у 37 (5%) через министернотомию. Медиана времени искусственного кровообращения составила 130 (110-130) мин, а время ишемии миокарда — 104 (86-122) мин (табл. 2). Госпитальная летальность составила 1,6% (табл. 3). Тринадцати (1,8%) пациентам имплантирован электрокардиостимулятор. Частота острой почечной недостаточности составила 4 (0,5%), инсульта — 3 (0,4%), стерильной инфекции — 10 (1,4%) случаев (табл. 3).

Послеоперационная ЭхоКГ. Максимальные и средние градиенты давления на АК после операции составили 10,9 (7,4-14,8) мм рт.ст. и 5,3 (3,5-7,3) мм рт.ст., соответственно. ЭПО АК и индексированная ЭПО после операции составили 3 (2,5-3,9) см² и 1,6 (1,3-2) см²/м², соответственно. У одного (0,1%) пациента наблюдалось умеренное несоответствие “паци-

Таблица 3

Послеоперационные результаты

Характеристики	AVNeo-724
Госпитальная летальность, п (%)	12 (1,6)
Пункция перикарда, п (%)	8 (1,1)
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора, п (%)	13 (1,8)
Инсульт, п (%)	3 (0,4)
ИЭ АК, п (%)	0 (0)
Поверхностная и глубокая раневая инфекция, п (%)	10 (1,4)
ОПН, п (%)	4 (0,5)
Время ИВЛ, ч (Ме (Q1-Q3))	12 (9-15)
Пребывание в стационаре, дни (Ме (Q1-Q3))	13 (10-16)

Сокращения: АК — аортальный клапан, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЭ — инфекционный эндокардит, ОПН — острая почечная недостаточность, AVNeo — неокуспидализация аортального клапана.

ент-протез” и у одного (0,1%) — выраженное. После процедуры AVNeo 11 пациентов (1,5%) имели умеренную АР и 1 (0,1%) — выраженную АР. Больному с выраженной АР было выполнено протезирование АК до выписки из стационара (табл. 4).

Обсуждение

Аутоперикард, из-за его доступности, простоты обращения и низкой стоимости, регулярно использовался с первых дней кардиохирургии. В 1963г Bjoerk VO и Hultquist G [6] выполнили протезирование АК создавая створки из аутоперикарда. В 2011г Ozaki Sh, et al. [2] сообщили о своей методике AVNeo глутаральдегид (0,6%) обработанным аутоперикардом, с использованием специальных шаблонов, согласно детальному и максимально стандартизированному операционному протоколу. Также имеется сайт www.avneo.net, где хранится полезная информация, связанная с AVNeo. AVNeo, которую можно рассматривать как привлекательный вариант из-за низкой стоимости, универсальных показаний без каких-либо ограничений, связанных с размером ФК АК, и необходимости антикоагуляции, а также потенциально отличных гемодинамических показателей после операции. Наиболее важными результатами нашего исследования была низкая операционная летальность (1,6%) (табл. 3). По данным Fallon JM, et al. [8] после протезирования АК различными протезами частота умеренного и выраженного несоответствия “протез-пациент” встречается в 54% и 11% случаях, соответственно. Этими же авторами [7] было показано, что любое несоответствие “протез-пациент” значительно снижает отдаленную выживаемость и увеличивает частоту повторных госпитализаций как по поводу сердечной недостаточности, так и по поводу повторных операций. По нашим данным только в 0,1% случаев имелось умеренное и выраженное несоответствие “протез-пациент”

Таблица 4

Послеоперационные эхокардиографические параметры

Параметры	AVNeo-724
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	10,9 (7,4-14,8)
Средний градиент на АК, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	5,3 (3,5-7,3)
АР II-III степени, п (%)	12 (1,6)
ЭПО АК, см ² (Ме (Q1-Q3))	3 (2,5-3,9)
ИЭПО АК, см ² /м ² (Ме (Q1-Q3))	1,6 (1,3-2)
Умеренное несоответствие “пациент-протез”, п (%)	1 (0,1)
Выраженное несоответствие “пациент-протез”, п (%)	1 (0,1)
ФВ ЛЖ после операции, % (Ме (Q1-Q3))	60 (52-68)

Сокращения: АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ИЭПО — индексированная эффективная площадь открытия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭПО — эффективная площадь открытия.

(табл. 4). Было опубликовано многоцентровое исследование [4] из нашего регистра: AVNeo (процедура Озаки) у пациентов с ФК ≤ 21 мм. Средний диаметр ФК составил $19,8 \pm 1,1$ мм. Максимальные и средние градиенты давления после операции составили $11,8 \pm 5,9$ мм рт.ст. и $7,3 \pm 3,5$ мм рт.ст., соответственно. ЭПО и индексированная ЭПО в среднем составляли $2,5 \pm 0,4$ см² и $1,3 \pm 0,3$ см²/м² после операции, соответственно. Эти наблюдения могут лежать в основе сохранения характеристик аортального кольца из-за отсутствия каркасных структур. По данным нашего регистра размер ФК до операции был измерен у 458 больных, из них 256 (56%) больных имели ФК ≤ 21 мм. Россейкин Е. В. и др. [8] сравнили министертотомию и полную срединную стертотомию при выполнении операции Ozaki. Длительность операции и искусственного кровообращения была дольше в группе министертотомии, но по времени ишемии миокарда группы не различались. Также не было статистически значимой разницы по другим конечным точкам: объем послеоперационной кровопотери, по длительности искусственной вентиляции легких, пребывание в реанимации и стационаре, 30-ти дневной летальности и значимым послеоперационным событиям (инфаркт миокарда, инсульт). В нашем исследовании министертотомия была выполнена в 5% случаях. В некоторых исследованиях [9, 10] были доложены отличные результаты операции Ozaki у детей. В настоящий момент в наш регистр включено 12 (1,6%) больных младше 18 лет. Shigeyuki Ozaki [11] за 12 лет с апреля 2007 по март 2019гг прооперированы >1100 пациентов. Средний возраст пациентов составил $67,7 \pm 14,9$ года. В целом отдаленная выживаемость в течении 12 лет составила 84,6%, и отсутствие реоперации в 95,8% случаях.

Ограничения исследования. Главным ограничением настоящего исследования является отсутствие среднесрочных и отдаленных результатов. Мы пла-

нируем вести наблюдение за пациентами, чтобы получить отдаленные результаты.

Заключение

Операция AVNeo по методике Ozaki осуществима и воспроизводима, имеет хорошие непосредственные результаты, с отличными гемодинамическими

показателями. Необходимы дальнейшие исследования для оценки отдаленных результатов.

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

Литература/References

1. Sá MPBO, de Carvalho MMB, Sobral Filho DC, et al. Surgical aortic valve replacement and patient-prosthesis mismatch: a meta-analysis of 108 182 patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2019;56:44-54. doi:10.1093/ejcts/ezy466.
2. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:550-3. doi:10.1510/icvts.2010.253682.
3. Arutyunyan V, Chernov I, Komarov R, et al. Immediate outcomes of aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium: A multicenter study. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2020;35(3):241-248. doi:10.21470/1678-9741-2020-0019.
4. Sá MPBO, Chernov I, Marchenko A, et al. Aortic Valve Neocuspidization (Ozaki Procedure) in Patients with Small Aortic Annulus (≤ 21 mm): A Multicenter Study. *Struct Hear.* 2020;1-7. doi:10.1080/24748706.2020.1792595.
5. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian. *Eur Hear J — Cardiovasc Imaging.* 2016;17:589-90. doi:10.1093/ehjci/jew025.
6. Bjoerk Vo, Hultquist G. Teflon and pericardial aortic valve prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1964;47:693-701.
7. Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, et al. The Incidence and Consequence of Prosthesis-Patient Mismatch After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:14-22. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.01.090.
8. Rosseikin EV, Kobzev EE, Bazylev VV. Minimally invasive Ozaki technique. *Angiol Sosud Khir.* 2019;25(3):142-55. (In Russ.) Россейкин Е.В., Кобзев Е.Е., Базылев В.В. Операция OZAKI из Мини-доступа. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(3):142-55. doi:10.33529/ANGIO2019319.
9. Wiggins LM, Mimic B, Issitt R, et al. The utility of aortic valve leaflet reconstruction techniques in children and young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159:2369-78. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.09.176.
10. Baird CW, Sefton B, Chávez M, et al. Congenital Aortic and Truncal Valve Reconstruction Utilizing the Ozaki Technique: Short term Clinical Results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.01.087.
11. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;27(4):454. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904.

Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией

Эрлих А. Д.^{1,2}, Барбараш О. Л.³, Бернс С. А.³, Шмидт Е. А.³, Дупляков Д. В.^{4,5}

Цель. Создание новой прогностической шкалы для оценки риска смерти за время госпитализации у пациентов с тромбозом лёгочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. Исследование выполнено на основании данных, полученных в ходе проведения российского регистра ТЭЛА SIRENA.

Результаты. На основе данных российского регистра ТЭЛА SIRENA (609 пациентов (женщины — 50,7%, средний возраст — 63,0±14,5 лет)) были определены независимые предикторы смерти за время госпитализации: фракция выброса левого желудочка <40%, иммобилизация за последние 12 мес., клиренс креатинина <50 мл/мин, синкопальное состояние, как симптом ТЭЛА, наличие цианоза при поступлении. Каждый из этих факторов со значением 1 балл стал составляющим компонентом новой прогностической шкалы SIRENA. При значениях шкалы SIRENA 0, 1, 2 и 3 и более баллов госпитальная летальность составила 3,1%, 7,0%, 16,7% и 40,0%, соответственно. Летальность при значениях шкалы SIRENA <2 баллов (низкий риск) составила 5,0%, а при значении ≥2 баллов (высокий риск) — 24,3% (относительный риск (RR) 4,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,97-7,98; p<0,001). Прогностические чувствительность и специфичность в отношении госпитальной летальности для шкалы SIRENA составили 62,7% и 78,5%, соответственно. Значение площади под ROC-кривой для шкалы SIRENA было 0,76 (95% ДИ 0,69-0,83) и значимо не различалось от этого показателя для индекса sPESI — 0,73 (95% ДИ 0,66-0,80). При высоком риске по sPESI и SIRENA летальность составила 27,1%, что было значимо выше по сравнению с пациентами, имеющими высокий риск только по sPESI — 13,9% (RR 1,94; 95% ДИ 1,36-2,82; p<0,001), но значимо не различалась по сравнению с пациентами с высоким риском по шкале SIRENA — 24,3% (RR 1,11; 95% ДИ 0,75-1,65; p=0,78).

Заключение. На основании результатов российского регистра ТЭЛА была разработана прогностическая шкала SIRENA, имеющая высокую точность (чувствительность 62,7% и специфичность 78,5%) в отношении предсказания смертельных исходов за время госпитализации при ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоз лёгочной артерии, регистр, шкала SIRENA, исходы, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ³ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁴ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ⁵ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия.

Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Барбараш О. Л. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Шмидт Е. А. — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ТЭЛА — тромбоз лёгочной артерии, RR — относительный риск.

Рукопись получена 23.11.2020

Рецензия получена 06.12.2020

Принята к публикации 15.12.2020



Для цитирования: Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В. Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):4231. doi:10.15829/1560-4071-2020-4231

SIRENA score for in-hospital mortality risk assessment in patients with acute pulmonary embolism

Erlikh A. D.^{1,2}, Barbarash O. L.³, Berns S. A.³, Shmidt E. A.³, Duplyakov D. V.^{4,5}

Aim. To create a new prognostic scale for in-hospital mortality risk assessment in patients with pulmonary embolism (PE).

Material and methods. The study was carried out on the basis of Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA.

Results. Based on the Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA (n=609; women — 50,7%; mean age — 63,0±1,5 years), independent predictors of in-hospital death were determined: left ventricular ejection fraction <40%, immobilization in the last 12 months, creatinine clearance <50 ml/min, syncope as a PE symptom, cyanosis at admission. Each of these factors with a value of 1 became a component of the novel SIRENA score. At the score of 0, 1, 2, 3 and more, in-hospital mortality was 3,1%, 7,0%, 16,7% and 40,0%, respectively. Mortality with a SIRENA score <2 (low risk) was 5,0%, and with a score ≥2 (high risk) — 24,3% (relative risk (RR), 4,87; 95% confidence interval (CI), 2,97-7,98; p<0,001). Predictive sensitivity and specificity for in-hospital mortality were 62,7% and 78,5%, respectively. The area under the ROC curve was 0,76 (95% CI, 0,69-0,83), which did not differ significantly from sPESI score — 0,73 (95% CI, 0,66-

0,80). With a high risk for sPESI and SIRENA, the mortality was 27,1%, which was significantly higher compared to patients with a high risk only for sPESI — 13,9% (RR, 1,94; 95% CI, 1,36-2,82; p<0,001), but did not differ significantly compared with patients at high risk according to SIRENA score — 24,3% (RR, 1,11; 95% CI, 0,75-1,65; p=0,78).

Conclusion. Based on the Russian register of acute pulmonary embolism, the SIRENA score was developed, which has a high accuracy (sensitivity, 62,7%; specificity, 78,5%) in predicting in-hospital mortality.

Key words: pulmonary embolism, register, SIRENA score, outcomes, risk stratification.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Moscow;

²Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ³Research Institute for Complex

Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; *Samara State Medical University, Samara; ⁵V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Erikh A. D.* ORCID: 0000-0003-0607-2673, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Shmidt E. A. ORCID: 0000-0003-3215-2140, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: alexey.erikh@gmail.com

Received: 23.11.2020 Revision Received: 06.12.2020 Accepted: 15.12.2020

For citation: Erlikh A. D., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V. SIRENA score for in-hospital mortality risk assessment in patients with acute pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4231. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4231

Современное лечение тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов [1] предполагает обязательную стратификацию риска. Используемая в настоящее время стратификация риска основана на клинических проявлениях заболевания, данных эхокардиографии, определении уровней маркеров некроза миокарда, а также на оценке комбинированного риска по индексу PESI или его упрощённой версии sPESI [2]. При этом практическое использование индекса PESI или sPESI показывает, что за рамками этого индекса остаются некоторые важные факторы, несомненно связанные с прогнозом, что может снижать точность оценки риска неблагоприятного исхода.

Цель настоящей работы состояла в создании новой прогностической шкалы для оценки риска смерти за время госпитализации у пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы

Исследование выполнено на основании данных, полученных в ходе проведения российского регистра ТЭЛА СИРЕНА. Особенности организации регистра, критерии включения и невключения, а также основные результаты подробно описаны в предыдущих публикациях [3]. Включение в регистр проводилось последовательно в течение 12 мес. с апреля 2018 г по апрель 2019 г в 20 стационарах из 15 городов России. Создание прогностической шкалы не было первичной целью проведения регистра, и анализ выполнялся ретроспективно.

Статистический анализ. Компонентами новой прогностической шкалы стали независимые предикторы госпитальной летальности. Выявление этих факторов проводилось путём проведения вначале однофакторного, а затем — многофакторного регрессионного анализа. Так как протокол регистра не предполагал возможность оценивать расширенный вариант шкалы PESI, прогностическое значение новой шкалы сравнивалось с прогностическим значением шкалы sPESI. Сравнение прогностических шкал проводилось путём оценки площадей под ROC-кривыми.

Результаты

Общая характеристика пациентов. В регистр было включено 609 пациентов (женщины — 50,7%,

средний возраст — $63,0 \pm 14,5$ лет, минимум-максимум — 19-94 лет). В прошлом ТЭЛА была у 56 (9,2%) пациентов, тромбоз глубоких вен — у 118 (19,4%) пациентов. В течение 12 мес., предшествовавших госпитализации, у 95 пациентов (15,6%) было выполнено хирургическое вмешательство, у 77 (12,6%) — имелся длительный период вынужденной иммобилизации, у 25 (4,1%) — переломы конечностей, 18 (3,0%) перенесли инфаркт миокарда, 19 (3,1%) — принимали оральные контрацептивы.

Известное онкологическое заболевание в анамнезе было у 104 пациентов (17,1%), из них у 36 (34,6%) были выявлены отдалённые метастазы, а 34 (32,7%) пациента на момент развития ТЭЛА получали лечение активного онкологического процесса.

У 142 пациентов (23,3%) в анамнезе была хроническая сердечная недостаточность, у 116 (19,0%) — фибрилляция предсердий, у 400 (65,7%) — артериальная гипертензия, у 90 (15,2%) — сахарный диабет, у 55 (9,0%) — известная хроническая болезнь почек, у 54 (8,9%) — известная хроническая обструктивная болезнь лёгких.

При включении в регистр доля пациентов с систолическим артериальным давлением (АД) <100 мм рт.ст. составила 11,8%, доля пациентов с тахипноэ (частота дыхательных движений >30 в мин) — 2,8%, доля пациентов с тахикардией (частота сердечных сокращений >110 в мин) — 17,7%, доля пациентов со сниженной сатурацией кислорода (SpO_2 <90%) — 20,2%.

Наличие цианоза (акроцианоза или массивного цианоза) при появлении признаков ТЭЛА было выявлено у 176 (30,2%) пациентов. Асимметрия нижних конечностей отмечалась у 217 (35,6%), а отёчность нижних конечностей — у 223 (36,6%) пациентов.

Среди проявлений ТЭЛА наиболее частым была одышка. На неё жаловались 540 (90,4%) пациентов. У 178 пациентов (29,8%) в качестве основного симптома была боль в груди, а у 179 (30,0%) — синкопальное состояние.

Значение шкалы риска sPESI удалось оценить у 586 (96,2%) пациентов, при этом низкий риск смерти (sPESI 0 баллов) был выявлен у 205 (33,7%) пациентов.

Тромболитическая терапия за время госпитализации проводилась у 152 пациентов с ТЭЛА (25,0%). Антикоагулянтную терапию в стационаре получали

Таблица 1

**Независимые предикторы смертельных исходов
за время госпитализации у пациентов, включённых в регистр SIRENA**

Факторы	ОШ	95% ДИ	P
Фракция выброса левого желудочка <40%	5,734	1,627-20,205	0,007
Иммобилизация в предыдущие 12 мес.	4,999	1,523-16,406	0,008
Клиренс креатинина <50 мл/мин	4,833	1,793-13,026	0,002
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	2,833	1,043-7,697	0,041
Цианоз при поступлении	2,330	1,106-4,911	0,026

Примечание: клиренс креатинина рассчитан по формуле Кокрофта-Гаулта.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

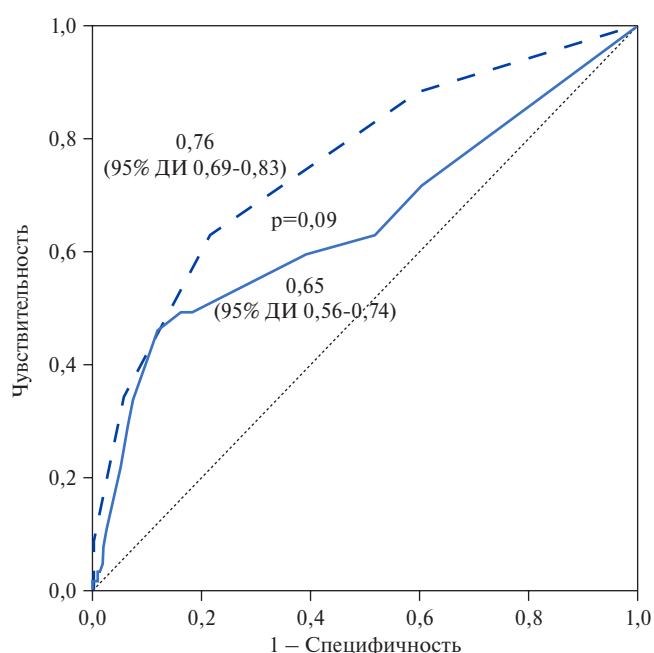
560 пациентов (92,0%), при этом парентеральные антикоагулянты — 474 (77,8%), а оральные антикоагулянты — 457 (75,0%) пациентов.

За время пребывания в стационаре (медиана 11 дней; 1-3 квартили 7-15 дней) умерло 60 пациентов, а летальность составили 9,9%.

Создание прогностической шкалы. При проведении однофакторного регрессионного анализа были выявлены 52 фактора, связанные с развитием смертельного исхода за время госпитализации, которые были изучены с помощью многофакторного регрессионного анализа. Результаты этого анализа выявили независимые предикторы госпитальной смерти (табл. 1).

В дальнейшем для создания прогностической шкалы было решено каждый из независимых предикторов смерти считать одним из компонентов новой шкалы. Было решено сопоставить по точности две возможные модели: более сложную (когда каждому из компонентов шкалы присваивалось значение, приблизительно равное его отношению шансов) и более простую (когда каждому из компонентов шкалы присваивалось значение “1”). Значения площадей под ROC-кривыми для более сложной и более простой модели достоверно не различались (рис. 1), поэтому для практики целесообразно использовать более простую модель (шкала SIRENA — таблица 2).

Прогностическое значение шкалы SIRENA. Связь различных значений прогностической шкалы SIRENA с частотой смертельных исходов во время госпитализации представлена на рисунке 2. Можно видеть, что рост числа баллов шкалы SIRENA ассоциирован с ростом показателя госпитальной летальности. Из-за малого числа пациентов с 4 и 5 баллами по шкале SIRENA на рисунке 2 данные о пациентах, имеющих ≥3 балла, объединены. При этом различие между пациентами с 0 баллов и пациентами с 1 баллом по шкале SIRENA было статистически незначимым (относительный риск (RR) 2,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93-5,39), а между пациентами с 1 и 2 баллами и между пациентами с 2 и ≥3 баллами различия по госпитальной смертности бы-



— — Более простой вариант
— Более сложный вариант
..... Линия абсолютно неинформативного теста

Рис. 1. Значение площадей под ROC-кривыми для более простого и более сложного вариантов прогностической шкалы SIRENA.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

Шкала SIRENA*

Факторы	Баллы
Фракция выброса левого желудочка <40%	1
Иммобилизация в предыдущие 12 мес.	1
Клиренс креатинина <50 мл/мин	1
Синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА	1
Цианоз при поступлении	1

Примечание: * — суммируется общее количество набранных пациентом баллов.

Сокращение: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ли достоверными — RR 2,39; 95% ДИ 1,24-4,59 и RR 2,40; 95% ДИ 1,38-4,16, соответственно.

Значение ROC-кривой для прогностической шкалы SIRENA в отношении госпитальной летальности

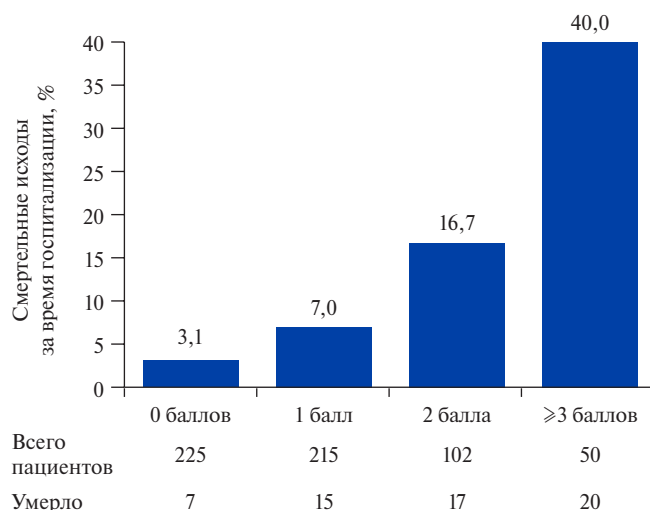


Рис. 2. Связь различных значений прогностической шкалы SIRENA с частотой смертельных исходов за время госпитализации.

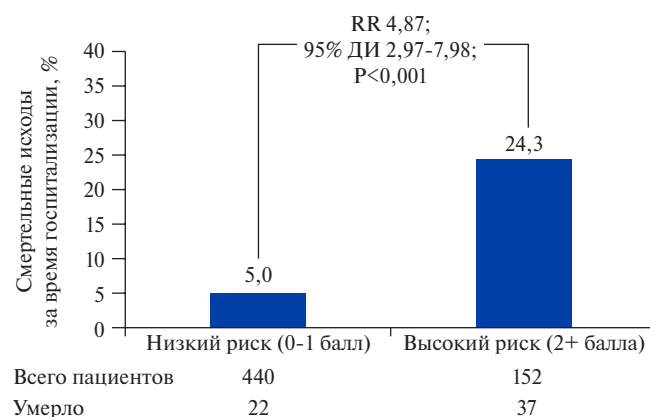


Рис. 3. Частота летальных исходов за время госпитализации в зависимости от высокого или низкого риска по шкале SIRENA.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск.

составило 0,76 (95% ДИ 0,69-0,83). Показатели прогностической чувствительности и специфичности для высокого риска по шкале SIRENA составили 62,7% и 78,5%, соответственно.

Согласно показателям ROC-кривой была найдена “отрезная точка” для разделения показателя шкалы SIRENA на категории “низкого риска” (0-1 балл) и “высокого риска” (≥2 баллов) в отношении смерти за время госпитализации. Показано почти пятикратное статистически значимое различие по частоте показателя госпитальной летальности между значениями высокого и низкого риска по шкале SIRENA — RR 4,87; 95% ДИ 2,97-7,98; P<0,001 (рис. 3).

Сравнение прогностического значения шкал SIRENA и sPESI. В исследуемой группе среди 205 пациентов с низким риском по шкале sPESI (0 баллов) за время госпитализации умерло 7 человек (3,4%), а среди 380 пациентов с высоким риском (≥1 балл) умерли 53 человека (13,9%) (RR 4,09; 95% ДИ 1,89-8,82; p<0,001). Доля пациентов, у которых рис-

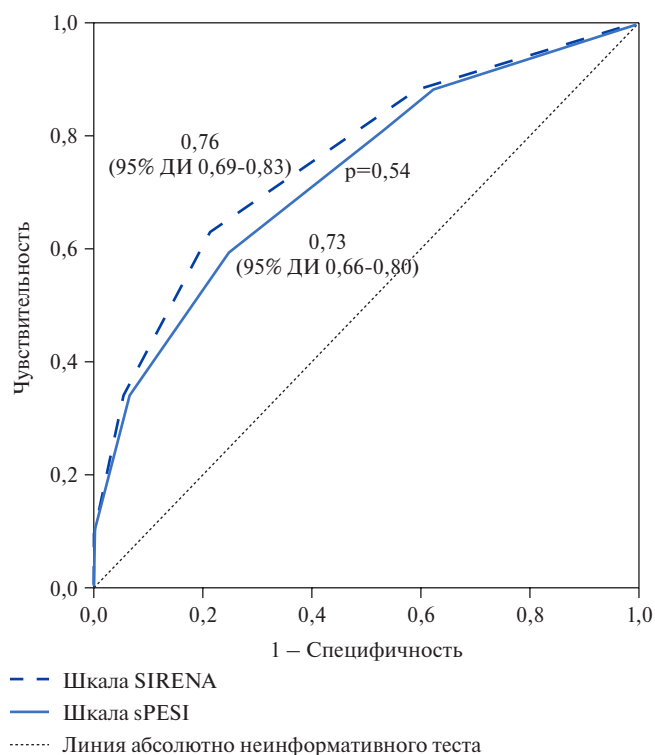


Рис. 4. Значения площадей под ROC-кривыми в отношении смерти за время госпитализации для шкалы SIRENA и индекса sPESI.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ки по шкалам SIRENA и sPESI совпадали (т.е. были или высоким, или низким по обоим шкалам) составила 55,1%. Значение площади под ROC-кривой для шкалы sPESI в отношении смерти за время госпитализации составило 0,73 (95% ДИ 0,66-0,80). Различие с аналогичным значением шкалы SIRENA было статистически незначимым (рис. 4).

У пациентов с высоким риском по обоим шкалам (sPESI+SIRENA) частота смертельных исходов за время госпитализации составила 27,1%, что было значимо выше по сравнению с пациентами, имеющими высокий риск только по sPESI — 13,9% (RR 1,94; 95% ДИ 1,36-2,82; p<0,001), но достоверно не различалась по сравнению с пациентами с высоким риском по шкале SIRENA — 24,3% (RR 1,11; 95% ДИ 0,75-1,65; p=0,78) (рис. 5).

Обсуждение

В представленной работе была предпринята попытка создания новой прогностической шкалы для определения риска смертельного исхода за время госпитализации из-за ТЭЛА. Проблема прогнозирования краткосрочных исходов при лёгочной эмболии является довольно актуальной, т.к. в рамках современных подходов к лечению понимание степени риска является не только эмпирическим знанием, но и важным звеном в определении тактики ведения пациентов.

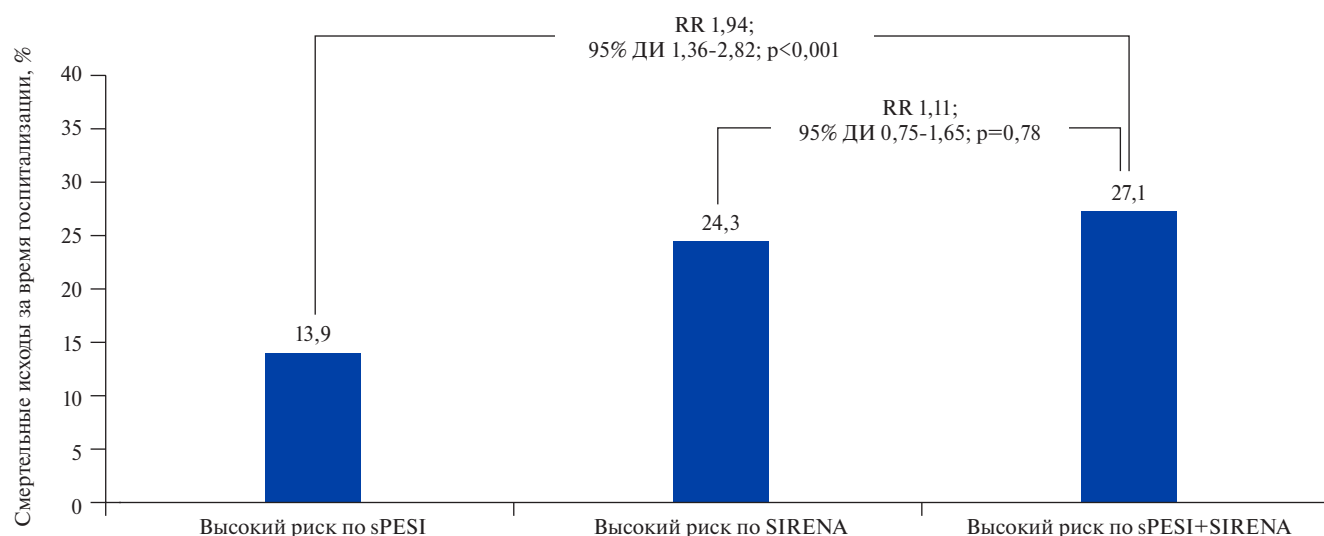


Рис. 5. Частота летальных исходов за время госпитализации у пациентов с высоким риском по sPESI, шкале SIRENA и их сочетании.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск.

В настоящее время общепринятой прогностической моделью является индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) и его упрощённый вариант — sPESI, которые в сравнении с другими прогностическими шкалами являются наиболее точными [2, 4-6]. При этом совершенно очевидно, что индекс sPESI не является идеальным и универсальным, т.к. в него (как и в любую другую шкалу) не могут быть включены все возможные факторы неблагоприятного прогноза. Поэтому поиск новых возможностей для улучшения прогнозирования у пациентов с ТЭЛА имеет важное клиническое значение.

Данные, полученные в ходе первого российского регистра СИРЕНА, являются важным источником информации об особенностях ведения пациентов с ТЭЛА в российских стационарах. Но прогностическая шкала на основании этих результатов может стать применимой не только в России, но и в других странах, т.к. основные характеристики включённых в регистр СИРЕНА пациентов были вполне типичны.

Новая прогностическая шкала сформирована традиционным способом, путём выявления независимых предикторов смертельных исходов за время госпитализации. Интересно отметить, что большинство выявленных факторов, с одной стороны, вполне традиционно могут быть связаны с плохим прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (низкая фракция выброса левого желудочка, синкопальное состояние, цианоз, почечная дисфункция). С другой же стороны, нужно отметить, что они напрямую не совпадают с теми факторами риска, которые формируют индекс sPESI (возраст, рак или сердечно-лёгочное заболевание в анамнезе, низкое АД, низкое насыщение крови кислородом, тахикардия). Совпадения между некоторыми ком-

понентами шкал SIRENA и sPESI только косвенные (“низкая сатурация” и “цианоз”, “сердечно-лёгочное заболевание” и “низкая фракция выброса левого желудочка”). Вероятно, именно поэтому в изучаемой группе совпадение показателей риска смерти между шкалами было выявлено лишь у 55% пациентов, а сочетание высокого риска по обоим шкалам было связано с достоверно большим риском смерти по сравнению с пациентами, у которых был высокий риск только по одной шкале.

Важный прогностический компонент шкалы SIRENA — синкопальное состояние, как симптом ТЭЛА. Это хорошо известный фактор плохого прогноза, косвенно отражающий как объём поражения сети лёгочной артерии, так и перегрузку правого желудочка [7], а также ранней госпитальной смерти [8]. Кроме того, синкопе является важным диагностическим маркером ТЭЛА. При этом в шкалу SIRENA не отобран такой очевидный фактор риска, как низкое АД (который есть в шкале sPESI). На первый взгляд это может показаться недостатком шкалы SIRENA, но на самом деле является её преимуществом. Ведь низкое АД при ТЭЛА практически всегда есть самостоятельный отдельный фактор очень высокого риска, и наличие низкого АД зачастую не предполагает никакой другую оценку риска. То, что значение АД не учитывается в шкале SIRENA, даёт ей потенциальную возможность быть более востребованной в клинической практике.

В целом, сочетание независимых факторов риска составило шкалу SIRENA даже без учёта числового значения отношения шансов каждого из них. Каждый из компонентов шкалы имеет одинаковый “вес”, что, несомненно, удобно для практического использования. Специально проведённый сравни-

тельный анализ показал отсутствие преимуществ более сложного варианта шкалы.

Анализ прогностической ценности шкалы SIRENA показал высокие значения чувствительности и специфичности в отношении предсказания летальных исходов за время госпитализации: 62,7% и 78,5%, соответственно. При этом значение площади под ROC-кривой для шкалы SIRENA было довольно высоким и практически совпадало с этим показателем для индекса sPESI. Важно отметить, что для исследуемой группы пациентов индекс sPESI имел высокую прогностическую ценность, и это является косвенным отражением того, что пациенты, включённые в регистр СИРЕНА, представляют собой репрезентативную выборку. Сравнение шкал SIRENA и sPESI показало, что добавление значения шкалы SIRENA к sPESI значительно повышает вероятность выявления смертельного исхода, тогда как, наоборот, добавление значения sPESI к шкале SIRENA не увеличивает ее прогностической точности. Это может говорить о несколько большей практической ценности шкалы SIRENA.

Ограничения исследования. Создание прогностической шкалы не было первичной целью регистра СИРЕНА.

Суждение о высокой прогностической ценности новой шкалы и её сравнение с индексом sPESI должно быть валидировано на независимых выборках, желательно с большим числом пациентов.

Прямое сравнение шкалы SIRENA и индекса sPESI может быть ограничено, т.к. значение sPESI

изучено для 30-дневных исходов, а шкалы SIRENA — пока для внутригоспитальных событий.

Для дальнейшего использования шкалы SIRENA необходимо понимание её прогностической ценности в отношении более отдалённых исходов (а не только госпитальных), а кроме того, определение места шкалы в принятии решений о лечении пациентов.

Заключение

На основании результатов российского регистра ТЭЛА была разработана прогностическая шкала SIRENA, имеющая высокую точность (чувствительность 62,7% и специфичность 78,5%) в отношении предсказания смертельных исходов за время госпитализации.

Новая шкала SIRENA включает в себя следующие компоненты: 1) фракция выброса левого желудочка <40%; 2) иммобилизация в предыдущие 12 мес.; 3) клиренс креатинина <50 мл/мин; 4) синкопальное состояние, как симптом ТЭЛА; 5) цианоз при поступлении в стационар. Новая шкала SIRENA не уступает по прогностической точности рекомендованному руководствами Европейского общества кардиологов индексу sPESI, а добавление значения шкалы SIRENA к индексу sPESI повышает прогностическую точность, выявляя больше пациентов с высоким риском летального исхода за время госпитализации.

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

Литература/References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-6. doi:10.1164/rccm.200506-862OC.
3. Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
4. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-9. doi:10.1001/archinternmed.2010.199.
5. Jara-Palomares L, Alfonso M, Maestre A, et al. RIETE investigators. Comparison of seven prognostic tools to identify low-risk pulmonary embolism in patients aged <50 years. *Scientific Reports* 2019;9(1):20064. doi:10.1038/s41598-019-55213-8.
6. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res*. 2012;13(1):111. doi:10.1186/1465-9921-13-111.
7. Altinsoy B, Erboy F, Tanrıverdi H, et al. Syncope as a presentation of acute pulmonary embolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1023-8. doi:10.2147/TCRM.S105722.
8. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4186-95. doi:10.1093/eurheartj/ehy631.

Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications

Naumova K. V.¹, Davydkin I. L.¹, Lomaia E. G.², Stepanova T. Yu.¹, Kuzmina T. P.¹, Zammoyeva D. B.²

Aim. Identification of interrelation of endothelial dysfunction at patients with chronic myeloid leukemia (CML), the accepting inhibitors tyrosine of kinases (TKI) I and the II generations (TKI1 and TKI2 respectively), and development of arterial hypertension.

Material and methods. Examination of 137 patients with CML in the chronic phase (CP) is conducted, the median of age — 47 years. 24 of them were with for the first time the verified diagnosis of CML and earlier did not accept TKI, they have made group of control. Other patients accepted TKI: 39 patients — imatinib 400 mg/day, 36 — dasatinib 100 mg/day, 38 — nilotinib 800 mg/day) more than 6 months. In biochemical analysis of blood indicators of lipidic range were defined. Level detection of ET-1 and VEGF was made by means of enzyme immunoassay. To all patients measurement of the heart rate (HR) and the arterial blood pressure (ABP) on both hands at an interval of 2 minutes from previous was once taken.

Results. In group of patients from CML accepting nilotinib authentically significant increase in levels of systolic and diastolic ABP ($p < 0,001$) in comparison with group of control, with group of the patients accepting imatinib and dasatinib is noted. The most serious changes of lipidic range are noted at the patients accepting nilotinib. In all groups statistically significant increase in level of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, endothelin-1 and VEGF in comparison with group of control is revealed. The most expressed changes are found in group of the patients accepting nilotinib, values of parameters of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, endothelin-1 and VEGF are changed authentically ($p < 0,001$) and statistically significantly differ in comparison with group for the first time of the revealed patients with CML and groups of reception of imatinib and dasatinib.

Conclusion. As a result of the conducted research endothelium variation of a function at patients from CML accepting TKI1 and TKI2 is revealed. The above-stated indicators can be used as additional diagnostic criteria for assessment of risk of development of arterial hypertension in patients with CML at reception of TKI.

Key words: chronic myeloid leukemia, cardiotoxicity, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Almazov National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia.

Naumova K.V.* — MD, assistant, Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, ORCID: 0000-0003-3170-1881, Davydkin I.L. — MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, Director of Research and Development Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Care, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Lomaia E.G. — MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Scientific and Research Laboratory of Oncohematology, ORCID: 0000-0003-3290-7961, Stepanova T.Yu. — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, ORCID: 0000-0002-3477-1140, Kuzmina T.P. — postgraduate, assistant, Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, ORCID: 0000-0002-5378-5687, Zammoyeva D.B. — MD, hematologist at Oncology and Hematology Department, ORCID: 0000-0002-0284-8895.

*Corresponding author: senechka.naumova@rambler.ru

Received: 03.12.2020

Revision Received: 08.12.2020

Accepted: 15.12.2020



For citation: Naumova K. V., Davydkin I. L., Lomaia E. G., Stepanova T. Yu., Kuzmina T. P., Zammoyeva D. B. Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4219. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4219

Изменение концентрации биомаркеров дисфункции эндотелия при приеме ингибиторов тирозинкиназы I и II поколений у пациентов с хроническим миелолейкозом как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Наумова К. В.¹, Давыдкин И. Л.¹, Ломая Е. Г.², Степанова Т. Ю.¹, Кузьмина Т. П.¹, Заммояева Д. Б.²

Цель. Выявление взаимосвязи эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), принимающих ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) I и II поколений, и развитием артериальной гипертензии.

Материал и методы. Проведено обследование 137 больных ХМЛ в хронической фазе (ХП) (средний возраст — 47 лет). Контрольную группу составили 24 пациента с впервые выявленным ХМЛ, еще не начавшие получать лечение. Остальные пациенты принимали ИТК более 6 месяцев: 39 пациентов — иматиниб 400 мг/сут, 36 — дазатиниб 100 мг/сут, 38 — nilotinib 800 мг/сут. В биохимическом анализе крови определялись показатели липидного спектра. Определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) производили с помощью иммуноферментного анализа. Всем пациентам было проведено однократное измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) на обеих руках с интервалом в 2 минуты от предыдущего.

Результаты. В группе пациентов с ХМЛ, принимавших nilotinib, отмечено статистически значимое повышение уровней систолического и диастолического АД ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля, а также с пациентами, принимавшими иматиниб и дазатиниб. Наиболее серьезные изменения липидного спектра отмечались у пациентов, принимавших nilotinib. Во всех группах было выявлено статистически значимое повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженные изменения были обнаружены в группе пациентов, принимавших nilotinib. Так, в данной группе значения С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF статистически значимо отличались от таковых в контрольной группе и группах с пациентами, принимавшими иматиниб и дазатиниб.

Заключение. У пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК I и II поколений, выявлено нарушение функции эндотелия. Вышеописанные показатели могут быть

использованы как дополнительные диагностические критерии для оценки риска развития артериальной гипертензии у пациентов с ХМЛ при приеме ИТК.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, кардиотоксичность, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Наумова К. В.* ORCID: 0000-0003-3170-1881, Давыдкин И. Л. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Ломая Е. Г. ORCID: 0000-0003-3290-7961, Степанова Т. Ю. ORCID: 0000-0002-3477-1140, Кузьмина Т. П. ORCID: 0000-0002-5378-5687, Заммеева Д. Б. ORCID: 0000-0002-0284-8895.

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

Рукопись получена 03.12.2020

Рецензия получена 08.12.2020

Принята к публикации 15.12.2020

Для цитирования: Наумова К. В., Давыдкин И. Л., Ломая Е. Г., Степанова Т. Ю., Кузьмина Т. П., Заммеева Д. Б. Изменение концентрации биомаркеров дисфункции эндотелия при приеме ингибиторов тирозинкиназы I и II поколений у пациентов с хроническим миелолейкозом как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4219. doi:10.15829/1560-4071-2020-4219

Within the last decades there was progress in treatment of oncological pathology, the amount of drugs for anticarcinogenic therapy which are aimed at the alarm ways connected with cellular proliferation has increased (for example, inhibitors of tyrosinekinase (TKI)). Thanks to modern chemotherapy, the considerable results concerning duration and quality of life of patients [1] are achieved. However, modern anticarcinogenic therapy leads to serious side effects, in particular from cardiovascular system — to cardiotoxicity, which can be shown by development of arterial hypertension, disturbances of rhythm, heart failure, changes on ECG, dysfunction of left ventricle [2-5].

The chronic myeloid leukemia (CML) represents the myeloproliferative new growth caused by activation of oncogene of BCR-ABL1 [6]. Frequency of CML increases with age and by estimates in the Russian Federation is 0,7 cases on 100 people [7]. TKI are basis of treatment of CML [8]. In the first line and the subsequent therapy use imatinib, nilotinib and dasatinib; bosutinib is shown for patients with resistance or intolerance to the previous therapy of TKI. Ponatinib is used at patients with mutation of T315I or at other mutations for which there is no other therapy of TKI [9]. Significant progress in development of TKI has led to increase in life expectancy and to improvement of quality of life of patients [1]. However, an important place is given to the development of adverse events (AEs) and comorbidity during therapy.

Safety of therapy is important for sick CML at constant uses of TKI that it is connected with requirement of continuous treatment [10]. In spite of the fact that the majority of AEs initially arise at early stage of treatment, emergence of some adverse events including clinically significant cardiovascular and metabolic, it is possible months or even years later has begun therapies [11]. The median of age, sick CML in the Russian Federation makes 49 years therefore these patients can have associated diseases and risk factors which increase probability of the mediated toxicity TKI during prolonged treatment [12].

Dysfunction of endothelium to which leads oxidizing stress and inflammation is the pathophysiological cornerstone of development of the majority of cardiovascular diseases: the permeability of vascular wall for lipoproteins changes, there is activation of molecules of adhesion of leukocytes and moving of leukocytes to arterial wall [13]. Reduction of products and/or availability of nitrogen oxide (NO) and also imbalance between the vasodilators and vasoconstrictors developed by endothelium is characteristic of development of endothelial dysfunction [14]. On model of endothelium of rats, it is shown that increase in NO, endothelin-1 (ET-1) and other inflammatory markers can be induced by hyperhomocysteinemia [15]. Homocysteine is minor product of numerous biological processes in human body and, being raised, can be connected with heavy atherosclerosis and thrombotic occlusion [16]. ET-1 is the most powerful vasoconstrictor identified today, making extremely strong reduction of number of blood vessels of mammals of *in vitro*, including arteries and veins of the person [17]. The vascular endothelial growth factor (VEGF) has pro-angiogenic activity and also increases permeability of vessels and is necessary in human body for forming and maintenance of endothelial permeability [18].

However, the problem of diagnostics of endothelial dysfunction as predictor of arterial hypertension at oncohematological patients remains poorly studied that is of special interest for scientists.

Purpose of the study. To reveal interrelation of endothelial dysfunction at patients with CML, the accepting TKI I and the II generations, and development of arterial hypertension.

Material and methods

Examination of 137 patients with CML in chronic phase aged from 30 till 50 years on the basis of hematology unit of clinic of Samara State Medical University, the Institute of Experimental Medicine and Biotechnologies Samara State Medical University,

Almazov National medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. The diagnosis of CML (ICD X C92.1 code) has been established according to the recommendations of the European Society LeukemiaNet (2013) on the basis of results of clinical laboratory researches and detection of Ph-chromosome and/or gene of BCR-ABL [19]. On the basis of the above-stated criteria also the disease phase has been established.

Inclusion Criteria:

1. Patients with Ph-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase prior to treatment or the accepting inhibitors of tyrosinekinase of I (TKI1) imatinib and the II (TKI2) generations (dasatinib, nilotinib).

2. Existence of the informed consent of the patient to participation in research.

3. Patients aged 30 to 50 years.

Exclusion Criteria:

1. Acute disorder of cerebral circulation within 6 months before inspection.

2. The postponed myocardial infarction.

3. Existence of diabetes mellitus of I, II types.

4. Existence of chronic disease of kidneys of the I-V stage

5. Existence of coronary heart disease with its clinical manifestations (the II-IV functional class).

6. Existence of idiopathic hypertension of the III degree prior to therapy of TKI.

7. Existence of other oncological diseases.

8. Inflammatory diseases in aggravation stage.

The number of men has made — 64 (47%), women — 73 (53%). The median of age of patients has made 47 years (30-50). All patients have been divided into four groups. 39 patients accepting imatinib in dose of 400 mg/day have entered into the first group; in the second — 36 patients accepting dasatinib in dose of 100 mg/day; in the third — 38 patients accepting nilotinib in dose of 800 mg/day; in the fourth (group of control) — the patients with for the first time the revealed diagnosis of CML who have not begun to accept TKI. The median of reception of TKI has made $25 \pm 5,84$ months.

At all patients the anamnesis of course of disease, its duration, duration of reception of TKI in detail became clear. For calculation of the index of body weight (BMI) growth and weight was measured. To all patients routine researches were carried out: the bulk analysis of blood (BAB) on Sysmex KX-21N hemanalyzer (Roche Diagnostics, Switzerland), the biochemical analysis of blood including research of lipidic range, markers of system inflammation — the C-reactive Protein (CRP), fibrinogen, markers of endothelial dysfunction — homocysteine, endothelin-1 (ET-1), angiogenesis marker — vascular endothelial growth factor (VEGF). Level detection of ET-1 and VEGF was made by means of enzyme immunoassay. For definition of ET-1 set (BIOMEDICA GRUPPE) for quantitative definition of human big endothelin (1-38) in blood serum,

measurement range has been used: 0,02-3 pmol/L. The VEGF level was determined by set (eBioscience) for quantitative definition of human soluble receptor of 1 vascular endothelial growth factor (sVEGFR1) in serum samples by method of enzyme immunoassay.

To all patients measured the heart rate (HR). Measurement of the arterial blood pressure (ABP) was taken once by means of the auscultatory sphygmomanometer on both hands, repeated measurement of the ABP was taken in 2 minutes from previous.

The data obtained during the research processed, using the standard Microsoft Excel program and package of the certified SPSS 13.0 and Stat Soft Statistica 6.1 programs, the following mathematical-statistical methods have been applied: Kolmogorov-Smirnov's criterion for assessment of normality of distribution of values, standard descriptive statistics (average, standard error of average, median, minimum, maximum), non-parametric Mann-Whitney U-test for comparison of quantitative indices, rank correlation coefficient of Spearman's for interrelation research between quantitative characters. Distinctions considered statistically significant at $p < 0,05$ [20].

The research has been executed according to standards of appropriate clinical practice (Good Clinical Practice) and the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the ethical committee of Samara State Medical University.

Results

The specified groups of patients have been inspected. It is most characteristic of the patients accepting nilotinib 800 mg/day there was periodic increase in arterial blood pressure (mainly in the morning). In detail clinical and demographic characteristics of sick CML are provided in table 1. In the relation of the gender and age characteristic it should be noted bigger number of women in each group, than men without statistically significant distinctions on age. Among patients in the groups receiving TKI statistically significant distinctions on BMI, duration of disease and reception of therapy of TKI were not observed (Table 1).

At the patients accepting imatinib 400 mg us statistically significant differences in the values of P_{sys} and P_{dias} , the values of the lipid profile from the control group.

In the group of patients with CML receiving dasatinib at a dose of 100 mg/day a statistically significant increase in systolic blood pressure values was found (P_{sys} $132,41 \pm 5,19$ mm Hg, $p < 0,05$) compared with the control group and the group of patients taking imatinib 400 mg/day.

Significant changes in the lipid profile were also detected: an increase in the level of VLDL ($0,72 \pm 0,08$ mmol/l, $p < 0,05$) compared with the control group and the first group, an increase in the level of TGs ($1,38 \pm 0,11$ mmol/l, $p < 0,05$) compared with the control

Table 1

Clinical and demographic parameters of patients with CML

Indicators	1st group (CML + Ima 400 mg, n=39)	2nd group (CML + Dasa 100 mg, n=36)	3rd group (CML + Nilo 800 mg, n=38)	Control group (n=24)
Sex (men/women), n (%)	18 (46) 21	17 (47) 19	18 (47) 20	11 (46) 13
Age, Me	47 [30; 50]	47 [30; 50]	48 [30; 50]	46 [30; 50]
BMI, Me±SD	25,46±3,17	26,81±4,63	26,34±4,08	24,72±4,91
Duration of disease, Me±SD, month.	42±4,36	44±4,73	47±6,28	-
Duration of therapy, Me±SD, month.	26±3,82	23±4,61	24±4,39	-
HR, per min	75,23±6,29	72,84±4,77	74,65±5,48	73,53±4,16
P_{sys} , mm Hg	127,67±6,25	132,61±6,79*/^	143,05±4,78**/^/##	124,78±5,81
P_{dias} , mm Hg	86,56±4,54	85,39±4,58	91,84±5,46**/^/##	83,23±5,15
TC, mmol/l	4,89±0,14	4,91±0,18*	6,27±0,22**/^/##	4,81±0,17
LDL, mmol/l	3,07±0,27	3,12±0,18	4,33±0,28**/^/##	3,06±0,13
VLDL, mmol/l	0,61±0,14	0,72±0,08*/^	0,92±0,17**/^/##	0,61±0,13
HDL, mmol/l	1,21±0,15	1,20±0,11	1,16±0,12**/^/##	1,19±0,07
TGs, mmol/l	1,36±0,12	1,38±0,11*	1,85±0,07**/^/##	1,33±0,08
AC	3,03±0,23	3,11±0,17*	3,94±0,27**/^/##	2,99±0,14

Notes: */**/** — significance of difference with the control group ^/^/^/^^ — sign imost differences compared to group 1, #/##/### — significance of differences compared with group 2. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Abbreviations: CML — chronic myeloid leukemia, Ima 400 mg — imatinib at a daily dose of 400 mg, Dasa 100 mg — dasatinib at a daily dose of 100 mg, Nilo 800 mg — nilotinib at a daily dose of 800 mg, BMI — body mass index, HR — heart rate, P_{sys} — systolic arterial pressure, P_{dias} — diastolic blood pressure, LDL — low density lipoproteins, VLDL — very low density lipoproteins, HDL — high density lipoproteins, TGs — triglycerides, AC — atherogenic coefficient.

Table 2

Comparative data of indicators of markers of damage of endothelium at patients with CML

Indicators	1st group (CML + Ima 400 mg, n=39)	2nd group (CML + Dasa 100 mg, n=36)	3rd group (CML + Nilo 800 mg, n=38)	Control group (n=24)
CRP, mg/ml	2,12±0,26**	3,06±0,26**/^	5,41±0,32**/^/##	1,46±0,25
Fibrinogen, g/l	3,48±0,22*	4,02±0,17**/^	4,07±0,16**/^/##	3,17±0,16
Homocysteine, μ mol/l	9,53±0,31	10,80±0,39	10,93±0,28**/^	9,32±0,26
Endothelin-1, pmol/ml	0,16±0,04*	0,32±0,02**/^	0,89±0,05**/^/##	0,04±0,02
VEGF, pg/ml	54,78±7,54**	109,86±12,97**/^	165,36±11,44**/^/##	35,53±6,59

Notes: */**/** — significance of the difference with the control group, ^/^/^/^^ — significance of the difference in comparison with group 1, #/##/### — significance of the difference in comparison with group 2. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Abbreviations: CML — chronic myeloid leukemia, Ima 400 mg — imatinib at a daily dose of 400 mg, Dasa 100 mg — dasatinib at a daily dose of 100 mg, Nilo 800 mg — nilotinib at a daily dose of 800 mg, CRP — C-reactive protein, VEGF — vascular endothelial growth factor.

group and AC ($3,11 \pm 0,17$, $p < 0,05$) compared with the control group.

In the group of patients with CML taking nilotinib at a dose of 800 mg/day. There was a statistically significant increasing in systolic and diastolic blood pressure levels (P_{sys} $143,21 \pm 4,78$ and P_{dias} $91,84 \pm 5,46$ mm Hg, $p < 0,001$) compared with the control group with a group of patients taking imatinib 400 mg/day and dasatinib 100 mg/day. The most serious changes in laboratory parameters were also noted in the group of patients taking nilotinib 800 mg/day. In the group of patients with CML receiving nilotinib at a dose of 800 mg/day, a statistically significant increase in total cholesterol ($6,27 \pm 0,22$ mmol/l, $p < 0,001$), LDL ($4,33 \pm 0,28$ mmol/l, $p < 0,001$), VLDL ($0,92 \pm 0,17$ mmol/l, $p < 0,001$), TGs ($1,85 \pm 0,07$ mmol/l, $p < 0,001$), AC ($3,9 \pm 0,27$, $p < 0,001$), a statistically

significant decrease in HDL ($1,16 \pm 0,12$ mmol/l, $p < 0,001$) in comparison with control groups, patients taking imatinib 400 mg/day, patients taking dasatinib 100 mg/day.

Data on studying of markers of damage of endothelium are in detail provided in table 2.

It should be noted that a statistically significant increase in CRP, fibrinogen, homocysteine, ET-1 and VEGF levels was found in all groups of patients with CML treated with ITK compared with the control group. The most explicated changes were found in group 3 patients, the parameters of CRP, fibrinogen, homocysteine, ET-1 and VEGF changed significantly ($p < 0,001$) and statistically significantly different compared with the control group, 1 and 2 groups. Changes in the content of biochemical markers reflect

Table 3

Correlation interrelations between markers of lipidic range and markers of damage of endothelium

Indicators	Drug	Homocysteine, $\mu\text{mol/l}$	Endothelin-1, pmol/ml	VEGF, pg/ml
TC	Ima400	0,92***	0,54***	0,96***
	Daza100	0,83***	0,49**	0,84***
	Nilo800	0,61***	0,67***	0,22
LDL	Ima400	0,67***	0,45**	0,62***
	Daza100	0,31*	0,38*	0,35**
	Nilo800	0,43**	0,39*	0,81***
VLDL	Ima400	0,80***	0,36*	0,77***
	Daza100	0,82***	0,28	0,81***
	Nilo800	0,88***	0,94***	0,28
HDL	Ima400	0,88***	0,63***	0,92***
	Daza100	0,84***	0,51***	0,89***
	Nilo800	0,87***	0,94***	0,36**
TGs	Ima400	0,94***	0,58***	0,98***
	Daza100	0,93***	0,59***	0,98***
	Nilo800	0,97***	0,93***	0,43**
AC	Ima400	0,92***	0,57***	0,95***
	Daza100	0,92***	0,58***	0,98***
	Nilo800	-0,02	0,92***	-0,14

Notes: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Abbreviations: Ima 400 mg — imatinib at a daily dose of 400 mg, Dasa 100 mg — dasatinib at a daily dose of 100 mg, Nilo 800 mg — nilotinib at a daily dose of 800 mg, VEGF — vascular endothelial growth factor, TC — total cholesterol, LDL — low density lipoproteins, VLDL — very low-density lipoproteins, HDL — high density lipoproteins, TGs — triglycerides, AC — atherogenic coefficient.

Table 4

Correlational interrelation between markers of endothelial damage and values of P_{sys} and P_{dias}

Indicators	Drug	Homocysteine, $\mu\text{mol/l}$	Endothelin-1, pmol/ml	VEGF, pg/ml
P_{sys}	Ima400	0,96***	0,57***	0,98***
P_{dias}		0,82***	0,44**	0,85***
P_{sys}	Daza100	0,75***	0,62***	0,77***
P_{dias}		0,93***	0,66***	0,96***
P_{sys}	Nilo800	0,76***	0,84***	0,31*
P_{dias}		0,90***	0,83***	0,42**

Abbreviations: Ima 400 mg — imatinib at a daily dose of 400 mg, Dasa 100 mg — dasatinib at a daily dose of 100 mg, Nilo 800 mg — nilotinib at a daily dose of 800 mg, VEGF — vascular endothelial growth factor, P_{sys} — systolic blood pressure, P_{dias} — diastolic blood pressure.

Notes: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

endothelial dysfunction. Particularly noteworthy is the increase in CRP and ET-1 and VEGF, which reflects the unity of the inflammation process.

Correlation analysis was carried out with the purpose to reveal interrelations of indicators of lipidic range and markers of damage of endothelium at the patients accepting ITK. Close interrelations have been revealed in 1, 2 and 3 groups between indicators of lipidic range and markers of damage, among them have been chosen homocysteine, Etendotelin-1 and VEGF (Table 3).

Besides, we carried out a correlation analysis of markers of damage to the endothelium and levels of P_{sys} and P_{dias} , during which the close interrelation of indicators was revealed (Table 4).

Patients 3 groups accepting nilotinib 800 mg/day had the clinical features characterizing them as group of persons with high arterial blood pressure. In $24 \pm 4,39$ months of reception of nilotinib, patients had the arterial hypertension of 1 degree revealed at 38,42% of persons. The highest rates of lipidic profile in interrelation with markers of damage of endothelium can demonstrate development of system inflammatory process.

Thus, in all groups statistically significant correlations of indicators of lipidic range and markers of damage of endothelium have been revealed, at the same time especially significant interrelations were defined at patients from CML accepting nilotinib 800 mg a day. In the last group of patients the share of patients with arterial

hypertension, markers of endothelial dysfunction and disturbances of lipidic exchange in comparison as with other groups of patients was authentically higher.

Discussion

It is known that cardiotoxicity is one of the most dangerous AEs resulting from therapy of oncological diseases and can influence life expectancy. Minimizing of risk of the cardiovascular complications caused by different types of therapy is vital for patients. Therefore patients need to place emphasis on early detection and assessment of risks of cardiovascular diseases at purpose of drugs TKI with CML [21].

The studying of lipid profile disorders in combination with changes in the content of markers of damage to the vascular endothelium in patients with CML and hypertension is undoubted interesting.

Cardiovascular AEs apparently related to the peculiarities of the action of TKI. There is an opinion that the inhibition of various TKI targets contributes to their different toxicity profiles [9]. All TKI inhibit a number of kinases, but in different values. Compared with most other TKI, dasatinib has a higher inhibitory effect against the Src family kinases, the Bruton tyrosine protein kinase and the alpha receptor for growth factor platelet receptor (PDGFR α); nilotinib is a derivative of imatinib and also inhibits PDGFR and c-Kit; Bosutinib has a higher inhibitory effect against Src-family kinases; Ponatinib has a higher inhibitory effect against PDGFR α , c-Kit and VEGFR-2 [22-26].

The spectrum of potential cardiovascular and metabolic toxicity associated with TKI therapy varies from chronic pathology to potentially life threatening and includes heart failure, prolonged QT interval, arterial hypertension, thrombosis, peripheral arterial occlusive disease, hyperlipidemia, hyperglycemia [11]. So, in patients taking nilotinib 800 mg/day the highest levels of P_{sys} and P_{dias} among all groups are noted, which, probably like other adverse events, is associated with the spectrum of nilotinib inhibited kinases. The analysis of the lipid profile in patients with newly diagnosed CML and patients receiving TKI of I and II generations showed significant changes, especially in patients taking nilotinib 800 mg/day. These patients showed a statistically significant increase in total cholesterol, LDL, VLDL, TGs, a statistically significant decrease in HDL cholesterol, and, as a result, a significant increase in atherogenicity was found. Patients taking dasatinib 100 mg/day are shown less significant but statistically significant changes — an increase in total cholesterol, VLDL, TGs and AC. Such disorders of the lipid profile are consistent with literature data [11].

Arterial hypertension serves as an activator of oxidative stress, which is accompanied by tissue damage and initiates endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction initiates further developments leading to changes in the

content of vasoactive substances, inflammatory reactions and vascular remodeling, which, in turn, leads to the pathology of target organs [27]. Currently, one of the most studied vasoactive mediators is ET-1 and VEGF, the prognostic significance of which is confirmed in blood diseases [28]. A rat's endothelial model showed that hyperhomocysteinemia can increase the levels of ET-1 and other inflammatory markers [15].

Analysis of the data obtained during the study of endothelial function revealed the following patterns: a significant change in fibrinogen and CRP levels depending on the applied TKI, also significantly changed ET-1 and VEGF, the homocysteine level was significantly different in patients taking 800 mg/day nilotinib in comparison with newly diagnosed patients with CML and patients taking imatinib 400 mg/day. However, the level of fibrinogen was within the reference values (2-4 g/l) and was slightly increased in the dasatinib group of 100 mg/day. and nilotinib 800 mg/day. The obtained data are confirmed in a study of patients with CML and in a number of other works [29]. An increase in CRP levels ($p < 0,02$) in patients with CML using hydroxurea, interferon- α and imatinib therapy is confirmed in the study of Humlova Z, et al. in 2010 [30]. According to Fossard G, et al. (2016) comparing the level of homocysteine in patients using imatinib and nilotinib, it was 13,9 $\mu\text{mol/l}$ and 12,20 $\mu\text{mol/l}$, respectively, the author did not note interconnections between the level of homocysteine and the type of cardiovascular event. However, after conducting a ROC analysis, the authors determined a homocysteine threshold of 13,95 $\mu\text{mol/l}$, which can select patients with a high risk of morbidity [31].

Data on changes in the concentration of ET-1 in the serum of CML patients in the literature have not been found. In a research by Chand R, et al. (2016) it was noted that the highest serum VEGF levels were observed in CML (1011,5 $\pm$ 789,09 pg/ml), which indicates the maximum angiogenic potential in this disease. Another important sign was a significant decrease in the level of VEGF in the serum after treatment of CML (294,84 $\pm$ 401,17 pg/ml, $p = 0,037$). This is shown the importance of angiogenesis in the pathogenesis of hematological malignant neoplasms [32].

Identified in the course of the study, the interrelation between lipid profile indicators and endothelium damage markers reflects the unity of the inflammation process resulting from the use of a number of TKI preparations.

Before starting treatment of TKI, each patient needs to evaluate cardiovascular and metabolic risk factors, which, together with an understanding of the toxicity profiles of each TKI, will help determine the most appropriate drug. Regular monitoring and early recognition of AE during treatment will help reduce endothelio-toxicity [11], and modification of an aggressive risk factor with the onset of prophylactic

treatment can prevent undesirable cardiovascular events. Appropriate treatment choices along with the prevention and treatment of TKI-related toxicity can help prevent premature cessation of therapy and optimize long-term results in patients with CML.

The team of authors acknowledges that the study had a number of limitations, given the small sample size, a multi-dimensional analysis was not carried out. However, we found it possible to present the obtained data, since from our point of view, it is necessary to trace the association of hypertension in changes in endothelial function in patients with CML when using TKI and the development of cardiovascular complications in the patients observed. Further monitoring of patients with CML receiving TKI will allow developing tools for predicting cardiovascular events that are available

for actual clinical practice in patients with CML before prescribing or during the treatment of TKI.

Conclusion

As a result of the conducted research endothelium variation of a function at patients from CML accepting TKI1 and TKI2 is revealed. The above-stated indicators can be used as additional diagnostic criteria for assessment of risk of development of arterial hypertension in patients with CML at reception of TKI. It will promote early identification of complications from cardiovascular system that, in turn will allow to improve the forecast of course of disease and quality of life of patients.

Relationships and Activities. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:63-75. doi:10.1007/s10557-016-6711-0.
- Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med.* 2016;375:1457-67. doi:10.1056/NEJMr1100265.
- Domercq J, Polin N, Jahangir E. Cardio-oncology: a focused review of anthracycline-, human epidermal growth factor receptor 2 inhibitor-, and radiation-induced cardiotoxicity and management. *Ochsner J.* 2016;16:250-6.
- Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:120-7. doi:10.1016/j.ctrv.2016.12.002.
- Jain D, Russell RR, Schwartz RG, et al. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19:36. doi:10.1007/s11886-017-0846-x.
- Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood.* 2008;112:4808-17. doi:10.1182/blood-2008-07-077958.
- Turkina AG, Novitskaya NV, Golenkov AK, et al. register of patients with chronic myeloid leukemia in the russian federation: from an observational study to an assessment of the effectiveness of therapy in clinical practice. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):390-401. (In Russ.) Туркина А. Г., Новицкая Н. В., Голеньков А. К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):390-401. doi:10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401.
- Pallera A, Altman JK, Berman E, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1. 2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(12):1505-12.
- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(3):141-54. doi:10.1038/nrclinonc.2016.139.
- Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012;118(12):3123-7. doi:10.1002/cncr.26679.
- Stegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016;30(8):1648-71. doi:10.1038/leu.2016.104.
- National Cancer Institute, Surveillance epidemiology and end results. SEER stat fact sheets: chronic myeloid leukemia. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>. Accessed 12, 2020.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):419-20. doi:10.1016/s0002-8703(99)70266-8.
- Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(1):1-12. doi:10.1159/000437098.
- Yang RX, Huang SY, Yan FF, et al. Danshensu protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(10):1395-400. doi:10.1038/aps.2010.167.
- Brattstrom L, Wicken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):315-23.
- Inoue A, Yanagisawa M, Takawa Y, et al. The human preproendothelin-1 gene. Complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem.* 1989;264(25):14954-9.
- Kamba T, Tam BY, Hashizume H, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(2):H560-76. doi:10.1152/ajpheart.00133.2005.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84. doi:10.1182/blood-2013-05-501569.
- Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M.: Media Sphere, 2002. p. 305. (In Russ.) Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. M.: МедиаСфера, 2002. с.305. ISBN 5-89084-013-4.
- Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:9. doi:10.3389/fcvm.2018.00009.
- ICLUSIG® (ponatinib). Full prescribing information. ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA; 2016.
- BOSULIF® (bosutinib). Full prescribing information. Pfizer Labs, New York, NY; 2016.
- TASIGNA® (nilotinib). Full prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; 2016.
- Sprycel® (dasatinib). Full prescribing information. Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; 2016.
- GLEEVEC® (imatinib). Full prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; 2016.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence risk factors through stable coronary artery disease. *Circulation.* 2006;114(25):2850-70. doi:10.1161/circulationaha.106.655688.
- Davydov IL, Kurtov IV, Khairtdinov RK, et al. Blood diseases in ambulatory practice: Manual, 2nd ed. and ext. Moscow: GEOTAR Media, 2014. p. 184 (In Russ.) Давыдкин И. Л., Куртов И. В., Хайретдинов Р. К., Степанова Т. Ю., Гриценко Т. А., Кривова С. П. и др. Болезни крови в амбулаторной практике: Руководство, 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. с.184. ISBN: 978-5-9704-2725-5.
- Jain A, Gupta N, Singh T, Agarwal S. A Study of Haemostatic Parameters in Patients of Chronic Myeloid Leukaemia. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):OC19-23. doi:10.7860/JCDR/2016/19185.8135.
- Humlová Z, Klamová H, Janatková I, et al. Changes of Immunological Profiles in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the Course of Treatment. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:137320. doi:10.1155/2010/137320.
- Fossard G, Blond E, Balsat M, et al. Hyperhomocysteinemia and high doses of nilotinib favor cardiovascular events in chronic phase Chronic Myelogenous Leukemia patients. *Haematologica.* 2016;101(3):e86-90. doi:10.3324/haematol.2015.135103.
- Chand R, Chandra H, Chandra S, Verma SK. Role of Microvessel Density and Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis of Hematological Malignancies. *Bone Marrow Res.* 2016;2016:5043483. doi:10.1155/2016/5043483.

Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромомЗаславская Е. Л.¹, Заславский Л. Г.¹, Баранова Е. И.^{1,2}, Алексеева А. М.¹, Марков Н. В.¹, Загидуллин Н. Ш.³

Представлен клинический пример пациентки с выявленной ранее доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), поступившей в клинику с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), подтвержденной данными ПЦР и компьютерной томографии. Обследование и терапевтическое лечение этих пациентов представляет определенные трудности в связи с большим числом тромбозомических осложнений, обусловленных сочетанием врожденной и инфекционно-обусловленной ангиопатий. CADASIL-синдром и новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, проявлялись прогрессией неврологической симптоматики и нарастающими когнитивными нарушениями. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде постепенного регресса данных нарушений.

Ключевые слова: CADASIL, SARS-CoV-2, COVID-19, инсульт, коронавирусная инфекция, антикоагулянты.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Заславская Е. Л.* — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой

им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Заславский Л. Г. — д.м.н., профессор кафедры неврологии, ORCID: 0000-0001-9912-1512, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Алексеева А. М. — ординатор кафедры неврологии и мануальной терапии факультета последипломного образования, ORCID: 0000-0002-3610-2055, Марков Н. В. — ординатор кафедры пульмонологии факультета последипломного образования, ORCID: 0000-0002-6992-0169, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Dr.kzaslavskaya@gmail.com

ГКС — глюкокортикостероиды, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, СРБ — С-реактивный белок, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция 2019г.

Рукопись получена 30.10.2020

Рецензия получена 18.11.2020

Принята к публикации 29.11.2020



Для цитирования: Заславская Е. Л., Заславский Л. Г., Баранова Е. И., Алексеева А. М., Марков Н. В., Загидуллин Н. Ш. Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4170. doi:10.15829/1560-4071-2020-4170

Coronavirus disease 2019 in a patient with CADASIL syndrome: a case reportZaslavskaya E. L.¹, Zaslavsky L. G.¹, Baranova E. I.^{1,2}, Alekseeva A. M.¹, Markov N. V.¹, Zagidullin N. Sh.³

We present a case report of a patient with a previously identified cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), who was admitted due to coronavirus disease 2019 (COVID-19), confirmed by polymerase chain reaction and computed tomography. Examination and treatment of these patients presents certain difficulties due to the large number of thromboembolic complications caused by a combination of congenital and infectious angiopathies. CADASIL syndrome and COVID-19 were manifested by the progression of neurological symptoms and increasing cognitive impairment. During therapy, there was a positive change with a gradual regression of these disorders.

Key words: CADASIL, SARS-CoV-2, COVID-19, stroke, coronavirus disease, anticoagulants.

Relationships and Activities: none.

Zaslavskaya E. L.* ORCID: 0000-0002-1209-7765, Zaslavsky L. G. ORCID: 0000-0001-9912-1512, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Alekseeva A. M. ORCID: 0000-0002-3610-2055, Markov N. V. ORCID: 0000-0002-6992-0169, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:

Dr.kzaslavskaya@gmail.com

Received: 30.10.2020 **Revision Received:** 18.11.2020 **Accepted:** 29.11.2020

For citation. Zaslavskaya E. L., Zaslavsky L. G., Baranova E. I., Alekseeva A. M., Markov N. V., Zagidullin N. Sh. Coronavirus disease 2019 in a patient with CADASIL syndrome: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4170. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4170

¹First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией CADASIL-синдром (от англ. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) является редким генетическим заболеванием, обусловленным мутацией в гене *NOTCH-3* на хромосоме 19q12, с аутосомно-доминантным наследованием. Данное заболевание характеризуется низкой распространенностью, в мире регистрируется 2-5 случаев на 100 тыс. человек, однако встречаемость этой патологии в различных популяциях может различаться [1].

Клинически CADASIL-синдром чаще всего проявляется рецидивирующими ишемическими эпизодами, приводящими к деменции, нарушениями ходьбы, недержанием мочи, бульбо-псевдобульбарным параличом, мигренью (с аурой и без) и эпилептическими припадками. Мигрень с аурой — ранняя характерная черта CADASIL-синдрома, встречается у 20-50% пациентов, средний возраст которых составляет 30 лет. Транзиторные ишемические атаки и лакунарные инфаркты головного мозга при CADASIL-синдроме встречаются у 60-85% больных в возрасте 50-60 лет. Когнитивные нарушения часто бывают ранним проявлением CADASIL-синдрома. Эпилептические припадки развиваются у 5-10% больных [2].

Новая коронавирусная инфекция 2019г (COVID-19) (от англ. coronavirus disease 2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (от англ. severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), представляет собой серьезную угрозу человечеству и связана с широким спектром клинических респираторных синдромов, варьирующих от легких симптомов поражения верхних дыхательных путей до представляющей опасность для жизни прогрессирующей вирусной пневмонии [3]. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 характеризуются наличием дыхательной недостаточности и прогрессирующей гипоксемией, что нередко требует респираторной поддержки. На компьютерной томографии (КТ) грудной клетки у больных COVID-19 выявляются многочисленные уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла” преимущественно округлой формы, различной протяженности с консолидацией или без, что соответствует берлинским критериям острого респираторного дистресс-синдрома [4]. К отличительным признакам COVID-19 относится сосудистая патология, обусловленная эндотелиальной дисфункцией и другими факторами. COVID-19 характеризуется также коагулопатией, вследствие которой формируются кожные изменения, свидетельствующие о тромботической микроангиопатии, а также диффузное альвеолярное повреждение за счет образования фибриновых тромбов; лабораторные изменения у этих пациентов характеризуются повышением уровней D-димера и ферритина [5].

Большая часть наших знаний в отношении инсультов, связанных с SARS-Cov-2 или усугубленных вирусной инфекцией, основана на данных, полученных в серии одноцентровых случаев, и отсутствуют четкие алгоритмы лечения данных пациентов. В настоящее время предпринимаются усилия для улучшения диагностики, определения факторов риска и подходов к терапии у пациентов с инсультами, ассоциированными с SARS-CoV-2.

Представляем описание клинического случая пациентки с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдромом), перенесшей COVID-19 среднетяжелого течения — сочетание врожденной и инфекционно-обусловленной ангиопатий.

Клинический случай

В инфекционный стационар поступила пациентка Ш., 56 лет с выявленной ранее доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) и с COVID-19 (подтвержденной), двусторонней вирусной полисегментарной пневмонией. При поступлении жалобы на выраженную слабость, субфебрильную температуру.

Анамнез. Из анамнеза известно, что с 2010г (в возрасте 46 лет) появилось нарушение памяти и возникла неустойчивость при ходьбе. С 2010г диагностирована сенсорная афазия, моторная апраксия, нарушение право-левой ориентировки, пальцевая агнозия, хватательный феномен Бехтерева-Янишевского с 2-х сторон, псевдобульбарный синдром, двусторонняя пирамидная недостаточность, легкая двусторонняя мозжечковая атаксия. В 2015г в Медико-генетическом научном центре г. Москвы обследована в лаборатории наследственных болезней обмена веществ — проведен анализ на мутации в гене *NOTCH3* (Синдром CADASIL). Выявлена мутация с.548G>T (p.Cys183Phe) в гетерозиготном состоянии и установлен диагноз синдрома CADASIL. При последующих госпитализациях в неврологическую клинику отмечалась прогрессия неврологической симптоматики, нарастающие когнитивные нарушения (Монреальская шкала оценки когнитивных функций 21 балл, краткая шкала оценки психического статуса MMSE 17 баллов, батарея лобной дисфункции FAB 6), в 2020г диагностированы выраженные когнитивные нарушения (деменция лобно-подкоркового типа). При дуплексном сканировании брахио-цефальных артерий атеросклеротических бляшек и утолщения комплекса интима-медиа не выявлено (рис. 1). Электроэнцефалография от 2019г — изменения в пределах дезорганизованного типа. Эпилептиформной активности нет.

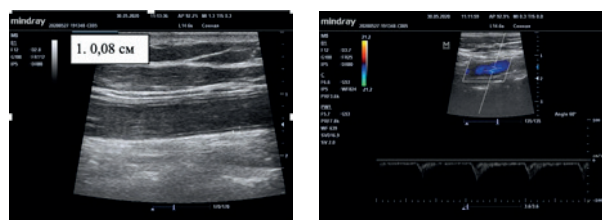


Рис. 1. Ультразвуковое исследование сонных артерий.

Примечание: общая сонная артерия, внутренняя сонная артерия, наружная сонная артерия проходимы на всем протяжении, диаметры достаточны, скоростные показатели в пределах нормы (в общей сонной артерии скорость кровотока 80,0 см/сек, наружной сонной артерии — 48,0 см/сек, внутренней сонной артерии — 42,0 см/сек). Толщина интима-медиа 0,08 см.

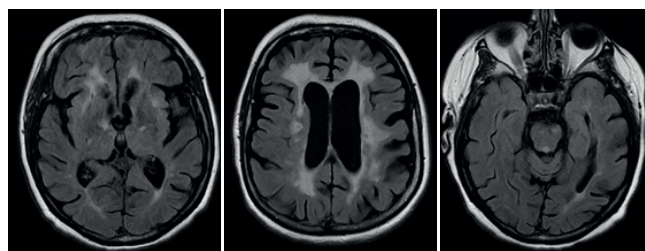


Рис. 2. Серия МРТ снимков головного мозга.

Примечание: МРТ картина множественных очаговых изменений в веществе головного мозга дисциркуляторного характера, многочисленных лакунарных кист постинсультного генеза, перивентрикулярных зон лейкоареоза. Расширение ликворных пространств.

При исследовании методом ПЦР в ликворе и в крови ДНК вирусов *Herpes* и *Borrelia* не выявлено. Данных за наличие ревматологической патологии и антифосфолипидного синдрома не получено (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к цитоплазме нейтрофилов, антитела к кардиолипину и к бета-2 гликопротеину не изменены. Олигоклональный иммуноглобулин G в сыворотке крови и в ликворе не был обнаружен, свободные лёгкие цепи каппа и лямбда в сыворотке крови и ликворе не повышены. Основной белок миелина и антитела к аквапориному 4 не повышены. Ф-50, HBsAg, HCVAb, RW в ликворе и крови отрицательные.

На фоне регулярных курсов нейрометаболической терапии, нерегулярного приёма блокатора глутаматных NMDA-рецепторов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы значимой положительной динамики не наблюдалось. С 2019г пациентка получала постоянную терапию: периндоприл 5 мг + индапамид 1,25 мг; аторвастатин — 10 мг; метформин — 850 мг; акинол мемантин — 10 мг; левитирацетам — 500 мг.

Развитие COVID-19. За 7-8 дней до госпитализации у пациентки выросла слабость, снизился аппетит, снизились когнитивные функции, появилась субфебрильная лихорадка. При поступлении в инфекционный стационар при осмотре состояние средней тяжести. Температура 38,0° С. Пульс: 97 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, симметричный. Артериальное давление: 115/70 мм рт.ст. Дыхание: самостоятельное, эффективное, ритмичное. Частота дыхательных движений 21 в мин, SpO₂ 92%. Контакт с пациенткой существенно ограничен из-за деменции. Обоняние, движения глаз, поля зрения, чувствительность у пациентки оценить невозможно. Зрачки D=S. Фотореакция вялая, конвергенцию не оценить. Установочный нистагм при крайних отведениях глазных яблок, корнеальные рефлексы сохранены, точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны, глотание не нарушено, глоточные рефлексы снижены, дизартрия. Язык в полости рта, по сред-

ней линии. Вызываются симптомы орального автоматизма, хватательный рефлекс справа. Мышечный тонус в руках повышен по пирамидному типу. Диффузная мышечная гипотрофия. Достоверно мышечную силу не оценить ввиду когнитивного дефицита. Бицепитальные, коленные рефлексы живые D>S, трицепитальные, карпорадиальные, ахилловы D=S. Брюшные рефлексы сохранены. Рефлексы Бабинского с двух сторон. Реакция на боль сохранена с обеих сторон. Координаторные пробы не оценить, оболочечных симптомов нет. Таким образом, выявлены следующие синдромы: когнитивные нарушения (деменция лобно-подкоркового типа), псевдобульбарный, сенсомоторная афазия, двусторонняя пирамидная недостаточность, нарушения функции тазовых органов по центральному типу, свидетельствующие о многоочаговом сосудистом процессе.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) картина множественных очаговых изменений в веществе головного мозга дисциркуляторного характера; многочисленные лакунарные кисты постинсультного генеза, перивентрикулярные зоны лейкоареоза. Расширение ликворных пространств (рис. 2).

По данным КТ органов грудной клетки при поступлении — двухсторонняя вирусная пневмония, КТ-2. При оценке тяжести состояния пациента по шкале NEWS (от англ. National Early Warning Score) — 6 баллов. В газовом составе артериальной крови отмечался декомпенсированный алкалоз, Ph 7,600, а также снижение уровня порционного давления кислорода до 53,0 мм рт.ст. (табл. 1). Диагностирована дыхательная недостаточность 1 степени. В анализах крови отмечался высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), небольшое повышение уровня фибриногена и D-димера, уровень лейкоцитов и прокальцитонина в пределах нормы (табл. 2, 3).

На 11-й день болезни отмечен максимальный уровень СРБ (171,47 мг/л), на КТ органов грудной клетки на фоне неравномерной пневматизации легочной ткани в разных отделах обоих легких сохра-

Таблица 1

Динамика гематологических показателей

Показатели	Референсное значение	8-й день	12-й день	17-й день	19-й день
Эритроциты, $10^{12}/л$	(3,7-4,7)	5,0	4,3	4,8	4,9
Тромбоциты, $10^9/л$	(150-400)	191	190	348	327
Лейкоциты, $10^9/л$	(4,00-8,80)	8,34	5,94	11,25	7,13
Нейтрофилы, %	(46,0-72,0)	82,7		58,1	56,7
Лимфоциты, %	(18,0-40,0)	11,2		33,4	32,7
Креатинин, ммоль/л	(0,053-0,097)	0,081	0,059		0,78
СКФ по Формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	(>90,0)	68,8	96,7		79
Ферритин, мкг/л	(11,0-307,0)	296,0	317,0		304,0
Тропонин I (высокочувствительный), нг/мл	<0,005	0,003	0,001		0,001
D-димер, мкг/л (FEU)	(<500)	541	485		467
Фибриноген, г/л	(1,80-3,50)	6,69	5,70		5,42
Прокальцитонин, мкг/л	(<0,0000)	0,1113	0,0966		0,0700

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Динамика газового состава артериальной крови

Показатели	Референсное значение	8-й день	10-й день	18-й день
pH	(7,350-7,450)	7,600	7,520	7,500
pCO ₂ , мм рт.ст.	(35,0-45,0)	31,0	37,0	31,0
pO ₂ , мм рт.ст.	(80,0-100,0)	53,0	72,0	57,0
HCO ₃ ast, ммоль/л	(21,0-28,0)	30,4	30,2	24,2
BE (ecf), ммоль/л		8,8	7,3	1,0
O ₂ SAT, %		92,0	96,0	92,0
tCO ₂ , ммоль/л		31,4	31,3	25,2
Гематокрит, %	(34,0-52,0)	43,0	45,0	39,0
Калий, ммоль/л	(3,50-4,50)	2,70	4,40	3,50
Натрий, ммоль/л	(135,0-148,0)	131,0	144,0	132,0
Кальций ионизиров, ммоль/л	(1,12-1,32)	1,01	1,10	1,12
Лактат, ммоль/л		1,30	1,8	2,00
Биоматериал		Без поддержки O ₂	С поддержкой O ₂	Без поддержки O ₂

Таблица 3

Динамика концентрации СРБ в сыворотке крови

Показатель	Референсное значение	8-й день	9-й день	10-й день	13-й день	20-й день
С-реактивный белок, мг/л	(0,01-5,00)	58,24	86,16	171,47	48,02	4,77

нялось сгущение легочного рисунка с формированием полей “матового стекла” с множественными очагами “консолидации” (как в периферических, так и в центральных отделах легких перибронхиально) и выраженными ретикулярными изменениями (с преимущественной локализацией в дорсальных и дорсо-базальных отделах). Поражение легочной ткани 65-70%. КТ-картина не противоречила проявлениям вирусной пневмонии (высокая вероятность COVID-19), протяженность изменений в легочной ткани соответствует степени КТ 2-3. При сравнении с предыдущими исследованиями отмечалась отрицательная динамика.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, существовавшим на тот период, пациентам показано назначение терапии препаратами гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином по схеме (гидроксихлорохин 400 мг 2 раза/сут., затем 200 мг 2 раза/сут. в течение 6 дней + азитромицин 500 мг 1 раз/сут. в течение 7 дней). С учетом тяжелого неврологического дефицита, сохранения лихорадки и необходимости кислородной поддержки, нарастания уровня СРБ и отрицательной динамики по КТ органов грудной клетки было принято решение отказаться от данной схемы лечения в пользу назначения



Рис. 3. Динамика КТ органов грудной клетки на 8, 14 и 21 день заболевания вирусной инфекцией.

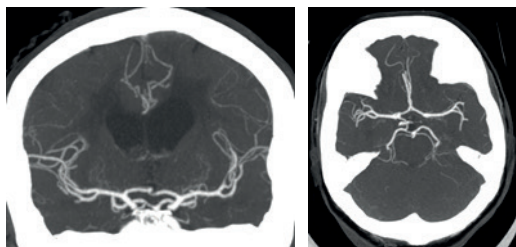


Рис. 4. КТ-ангиография головы и шеи.

Примечание: диаметр сонных артерий не изменен, дефектов контрастирования не выявлено, ход без патологической извитости. Позвоночные артерии отходят типично, вступают в костно-фиброзный канал поперечных отростков на уровне С6, проходимы, не сужены, левая — доминантная. Интракраниальные сегменты внутренних сонных артерий, базилярная и мозговые артерии проходимы, не сужены. Передняя соединительная и правая задняя соединительная артерии хорошо развиты. Левая задняя соединительная артерия не развита. Отмечается диффузное расширение желудочков головного мозга, понижение плотностных показателей перивентрикулярного белого вещества головного мозга.

глюкокортикостероидов (ГКС). Через 10 дней терапии дексаметазоном (в дозе 12 мг/сут. длительностью 10 дней, 8 мг/сут. 11 дней, 4 мг/сут. 12 дней, далее отмена ГКС) отмечалось купирование лихорадки, нормализация уровня СРБ, положительная динамика в неврологическом статусе в виде легкого регресса когнитивных нарушений — улучшилось понимание обращенной речи (отмечалось увеличение скорости выполнения простых команд, рост интереса к выполнению простых заданий и появление положительных эмоций на обращенную речь персонала). Также отмечалось улучшение фиксации взгляда на молоточке в горизонтальном направлении. В газовом составе артериальной крови (при отмене кислородной поддержки) прирост лактата не отмечался, что свидетельствовало об отсутствии значимой тканевой гипоксии (табл. 2). По данным КТ органов грудной клетки в периферических и центральных отделах обоих легких сохранялись дольковые сливающиеся и мультидольковые участки снижения пневматизации легочной ткани по типу “матового стекла” с нечеткими контурами. Определялись аналогичные по структуре нодулярные уплотнения в верхней доле правого легкого. Преимущественно в дорзобазальных отделах обоих легких определялась трансформация некоторых интерстициальных инфильтратов в перилобулярные ретикулярные уплотнения, параплевральные и перибронховаскулярные зоны консолидации легочной паренхимы пластинчатой и звезд-

чатой форм с тяжистыми контурами (закономерная динамика — формирование КТ-картины “криптогенной организующейся пневмонии”?). Протяженность инфильтративных изменений уменьшилась в сравнении с данными предыдущего КТ-исследования (рис. 3).

С учетом высокого риска внутрисосудистого тромбоза у пациентки с первого дня госпитализации была начата терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапаринатом натрия) в лечебной дозе из расчета 1 мг/кг (риск кровотечения устанавливался по шкале HAS-BLED). Эффективность антикоагулянтной терапии была оценена по данным КТ-ангиографии головного мозга и органов грудной клетки на пике концентрации СРБ. По данным КТ-ангиографии головы и шеи, КТ-данных за “наличие стенозов, тромбозов” в зоне исследования не получено (рис. 4). КТ-признаков тромбоэмболии средних и крупных ветвей легочной артерии не получено.

Обсуждение

COVID-19 — новое заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, характеризующееся лихорадкой, кашлем, миалгией и, в конечном итоге, одышкой. Несмотря на характерное проявление COVID-19, часто отмечаются атипичные симптомы, такие как желудочно-кишечные расстройства и неврологические симптомы, включающие головную боль, изменение психического статуса, потерю обоняния и судороги. Часто у тяжелых пациентов с COVID-19 развиваются сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, однако связь между инфекцией и данными осложнениями сложна и мало изучена. Было показано, что вирусы герпеса, такие как вирус ветряной оспы, могут проникать в стенку сосуда, вызывая церебральную васкулопатию. Для сравнения, цитомегаловирус, *Chlamydia pneumoniae* и другие патогенные организмы тесно связаны с атерогенезом и нестабильностью атероматозных бляшек. Кроме того, известно, что недавние бактериальные или вирусные инфекции временно усугубляют уже существующие сосудистые факторы риска инсульта [6]. В различных обзорах литературы по COVID-19 было высказано предположение, что инфекции создают воспалительную среду, которая предрасполагает к инсульту, путем активации протромботических путей, влияющих на стабильность бляшек, вызывая эндотелиальную дисфункцию, утолщение интимы, приводя к ремоделированию артериальной стенки. У пациентов с вирусом SARS-CoV-2 инсульты, как правило, связаны с активацией ренин-ангиотензиновой системы, прокоагуляцией и массовым высвобождением воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) [7].

Инсульты у пациентов с CADASIL имеют склонность к подкорковым структурам. Поражение ствола

мозга встречается значительно реже [8]. Интересно, что вскрытия и исследования на животных показали, что коронавирусы могут иметь особый тропизм к стволу мозга. В то же время ранее проведенные исследования с группой коронавирусов на доклинических моделях показали, что когда коронавирусы проникают в мозговой слой, у животных повышается частота смертности, и связано это, предположительно, с дисфункцией кардиореспираторного центра в стволе мозга [9]. У нашей пациентки были факторы риска сосудистых заболеваний: ожирение, гипертония и CADASIL.

У пациентки артериальная гипертензия контролировалась в пределах оптимальных значений, и связанные с синдромом CADASIL изменения головного мозга по данным МРТ оставались стабильными на протяжении многих лет, как и неврологическая симптоматика. Вполне возможно, что инфекция SARS-CoV-2 могла внести свой вклад в ухудшение течения CADASIL — усугубление неврологической симптоматики и когнитивных функций. Следует отметить, что на фоне своевременного лечения у пациентки был снижен риск возникновения спонтанных тромбозов — лабораторные показатели Д-димера были в пределах нормы, а концентрация С-реактивного белка в крови на фоне терапии ГКС достаточно быстро нормализовалась. Проводилось и лечение низкофракционными гепаринами в лечебных дозировках. Неврологические и когнитивные нарушения но-

сили временный характер и, вероятнее всего, были связаны с вирусной интоксикацией.

Таким образом, у пациентов с сочетанием врожденной и инфекционно-обусловленной ангиопатий и COVID-19 необходимо выполнение нейровизуализации для исключения новых очагов нарушения мозгового кровообращения. Согласно рекомендациям, раннее начало терапии прямыми антикоагулянтами может быть полезным для уменьшения риска тромбозов у данных пациентов. При наличии дыхательной недостаточности и в зависимости от тяжести пациентов с CADASIL-синдромом и COVID-19 рекомендована кислородотерапия для уменьшения гипоксии, которая также влияет на прогрессию неврологической симптоматики. Показана инвазивная и неинвазивная искусственная вентиляция легких, СРАР терапия (от англ. continuous positive airway pressure) и BiPAP-терапия (от англ. bilevel positive airway pressure), или использование высокопоточной подачи кислорода назальными канюлями у пациентов средней тяжести. Назначение специфического противовирусного лечения носит дискуссионный характер, назначение терапии должно выполняться в соответствии с методическими рекомендациями по лечению COVID-19 Минздрава России [10].

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

Литература/References

1. Scheid R, Preul C, Lincke T, et al. Correlation of cognitive status, MRI- and SPECT-imaging in CADASIL patients. *Eur J Neurol.* 2006;13:363-70. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01245.x.
2. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC medicine.* 2017;15(1):1-12. doi:10.1186/s12916-017-0778-8.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
4. Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. Chest CT and coronavirus disease (COVID-19): a critical review of the literature to date. *American Journal of Roentgenology.* 2020;215(4):839-42. doi:10.2214/AJR.20.23202.
5. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020;142:68-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
6. Miller EC, Elkind MS. Infection and stroke: an update on recent progress. *Current neurology and neuroscience reports.* 2016;16(1):2. doi:10.1007/s11910-015-0602-9.
7. Klok FA, Kruip MJ, Van Der Meer NJ, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thrombosis research.* 2020;191:148-50. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041.
8. Chabriet H, Mrissa R, Levy C, et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL. *Stroke.* 1999;30(2):457-9. doi:10.1161/01.STR.30.2.457.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T, et al. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology.* 2020;92(6):552-5. doi:10.1002/jmv.25728.
10. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 8.1 (01.10.2020). (In Russ.) Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версия 8.1 (01.10.2020) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462.

Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбозом лёгочной артерии

Подлипаева А. А.^{1,2}, Муллова И. С.^{1,2}, Павлова Т. В.^{1,2}, Ушакова Е. В.², Дупляков Д. В.^{1,2}

Одна из форм проявления венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) — тромбозомболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — занимает третье место в структуре причин смерти среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, уступая инфаркту миокарда и инсульту. Именно поэтому особое значение имеет своевременная и максимально ранняя диагностика ВТЭО, что будет способствовать улучшению как краткосрочных, так и долгосрочных прогнозов пациентов.

Учитывая недостаточную специфичность имеющихся лабораторных параметров, таких как D-димер, NT-proBNP, сердечный тропонин I, существует насущная необходимость в поиске новых биомаркеров, способных повысить качество выявления и стратификации ВТЭО, в т.ч. ТЭЛА. Диагностический и прогностический тест для верификации ТЭЛА должен быть точным, безопасным, легкодоступным и недорогим, а также воспроизводимым и неинвазивным. В данном обзоре представлены доступные к настоящему моменту литературные данные по новейшим лабораторным показателям, которые характеризуют дисфункцию правого желудочка, развивающуюся вследствие ТЭЛА, и имеют доказательную базу в отношении стратификации риска смерти у этой категории больных.

Ключевые слова: тромбозомболия лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен, маркеры, исходы, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Подлипаева А. А. — врач-терапевт консультативно-реабилитационного отделения, клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-2417-6532, Муллова И. С.* — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии,

врач-гематолог, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Ушакова Е. В. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-2295-676X, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: irinamullova@gmail.com

ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ДИ — доверительный интервал, КТ-ангиография — компьютерная томографическая ангиография, ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РНК — рибонуклеиновая кислота, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбозомболия лёгочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC (Area Under the Curve) — площадь под кривой, ESC — Европейское общество кардиологов, GDF-15 — фактор роста и дифференцировки 15, H-FABP — цитоплазматический белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа, L-PGDS — простагландин D синтаза липокалинового типа, MPV — средний объём тромбоцитов, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, NT-proBNP — натрийуретический пептид типа B, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, RDW — ширина распределения эритроцитов, Sp-A — сурфактант-ассоциированный белок A, Sp-D — сурфактант-ассоциированный белок D.

Рукопись получена 19.11.2020

Рецензия получена 03.12.2020

Принята к публикации 15.12.2020



Для цитирования: Подлипаева А. А., Муллова И. С., Павлова Т. В., Ушакова Е. В., Дупляков Д. В. Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбозомболия лёгочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4202. doi:10.15829/1560-4071-2020-4202

Novel biological markers for the diagnosis and prediction of mortality risk in patients with pulmonary embolism

Podlipaeva A. A.^{1,2}, Mullova I. S.^{1,2}, Pavlova T. V.^{1,2}, Ushakova E. V.², Duplyakov D. V.^{1,2}

Pulmonary embolism (PE) ranks third in the structure of death causes among all cardiovascular diseases after myocardial infarction and stroke. That is why the timely and earliest possible diagnosis of venous thromboembolism is of particular importance, which will help improve both short-term and long-term patient prognosis. Given the low specificity of current laboratory parameters, such as D-dimer, NT-proBNP, cardiac troponin I, there is an urgent need to search for new biomarkers that can improve the quality of detection and stratification of VTE, including PE. A diagnostic and prognostic test for PE must be accurate, safe, easily accessible and inexpensive, as well as reproducible and non-invasive.

This review presents the currently available literature data on the latest laboratory parameters that characterize right ventricular dysfunction due to PE and provide an evidence base for stratification of the death risk in this category of patients.

Key words: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, markers, outcomes, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Podlipaeva A. A. ORCID: 0000-0002-2417-6532, Mullova I. S.* ORCID: 0000-0002-9321-6251, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Ushakova E. V. ORCID: 0000-0003-2295-676X, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
irinamullova@gmail.com

Received: 19.11.2020 **Revision Received:** 03.12.2020 **Accepted:** 15.12.2020

For citation: Podlipaeva A. A., Mullova I. S., Pavlova T. V., Ushakova E. V., Duplyakov D. V. Novel biological markers for the diagnosis and prediction of mortality risk in patients with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4202. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4202

Одна из форм проявления венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) — тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — занимает третье место в структуре причин смерти среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, уступая инфаркту миокарда и инсульту. Ежегодно в мире регистрируется от 39 до 115 случаев ТЭЛА на 100 тыс. населения [1]. Именно поэтому особое значение имеет своевременная и максимально ранняя диагностика ВТЭО, что будет способствовать улучшению как краткосрочных, так и долгосрочных прогнозов пациентов.

Диагностирование ТЭЛА при первом контакте с медицинским персоналом может быть затруднено из-за наличия неспецифических признаков и симптомов, таких как кашель, одышка, тахипноэ, кровохарканье, боли в грудной клетке, которые можно наблюдать и при целом ряде других заболеваний [2]. Помимо оценки функции правого желудочка (ПЖ) методами трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиография), в обследовании и стратификации риска у пациентов с ТЭЛА нашли своё применение следующие биологические маркёры — D-димер, N-концевой фрагмент натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) и тропонин I [3].

Например, D-димер используется в клинической практике для диагностики острых ВТЭО и прогнозирования риска развития их рецидивов. D-димер является продуктом расщепления фибринового сгустка плазмином. При этом он обладает высокой чувствительностью — отрицательный результат позволяет уверенно исключить ТЭЛА у больных с низкой и средней её вероятностью с точностью до 97%. Однако D-димер обладает низкой специфичностью в диагностике ТЭЛА, что обусловлено его повышением при многих физиологических и патологических состояниях (беременность, онкология, воспалительные процессы и другие) [4].

NT-proBNP — пептидный гормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца. При перегрузке ПЖ давлением происходит перерастяжение и повреждение миокарда, что ведет к высвобождению данного гормона и тропонина I. Уровень натрийуретических пептидов и тропонина I в плазме крови отражает тяжесть дисфункции ПЖ при острой ТЭЛА [5, 6].

Сердечный тропонин I, как и NT-proBNP, является важным предиктором внутрибольничной или 30-дневной смертности [7]. В метаанализе, проведённом Bajaj A, et al., повышенный уровень тропонина I был в значительной степени связан с повышенным риском краткосрочной смертности (отношение шансов (ОШ) 4,80; доверительный интервал (ДИ) 95%, 3,25–7,08), смертности, связанной с ТЭЛА (ОШ 3,80; ДИ 95% 2,74–5,27), и серьезных нежелательных явлений (ОШ 3,65; ДИ 95% 2,41–5,53) [8].

Учитывая недостаточную специфичность вышеперечисленных лабораторных параметров, существует насущная необходимость в поиске новых биомаркеров, способных повысить качество выявления и стратификации ВТЭО, в т.ч. ТЭЛА. Диагностический и прогностический тест для верификации ТЭЛА должен быть точным, безопасным, легкодоступным и недорогим, а также воспроизводимым и неинвазивным [9, 10]. Однако в настоящее время ни один из используемых диагностических тестов не отвечает всем этим критериям, вследствие чего целесообразным является дальнейший поиск соответствующих маркёров. В нашем обзоре представлены доступные к настоящему моменту литературные данные по новейшим лабораторным показателям, которые характеризуют дисфункцию ПЖ, развивающуюся вследствие ТЭЛА, и имеют доказательную базу в отношении стратификации риска смерти у этой категории больных.

Цитоплазматический белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа (H-FABP)

H-FABP является цитоплазматическим белком массой 15 кДа, высокоэкспрессируемым в клетках с активным липидным обменом. Он облегчает внутриклеточный транспорт длинноцепочечных жирных кислот, содержится преимущественно в миокарде (~0,5 мг/г), в небольшом количестве присутствует в мозге и в поперечнополосатой мышечной ткани скелетной мускулатуры. H-FABP поступает в кровоток через 2 ч после повреждения миокарда, достигает концентрации через 6–8 ч и возвращается к норме в течение 24–36 ч после предшествующей ишемии миокарда. По результатам исследования Kaczynska A, et al., цитоплазматический белок превосходил сердечный тропонин I, NT-proBNP и миоглобин в прогнозе 30-дневной смертности, связанной с ТЭЛА. В данном исследовании у 77 пациентов с подтверждённым диагнозом ТЭЛА (средний возраст $65,3 \pm 16$ лет) оценивался уровень миоглобина, сердечного тропонина I, NT-proBNP и H-FABP. Анализ соотношения рисков показал, что концентрации H-FABP, миоглобина, сердечного тропонина I и NT-proBNP в плазме крови коррелировали с 30-дневным летальным исходом. Согласно представленному многофакторному анализу, предиктивная способность H-FABP, измеренного при поступлении, оказалась даже выше, чем у миоглобина, сердечного тропонина I и NT-proBNP [11].

Подобные данные были получены и в исследовании Bajaj A, et al., которые опубликовали результат метаанализа 15 объёмных исследований, выявивших прямую связь повышенного уровня H-FABP и риска 30-дневных осложнений, таких как необходимость в проведении тромболитической терапии, эндотрахеальной интубации, катехоламиновой поддержки при гипотонии, рецидив ТЭЛА и смер-

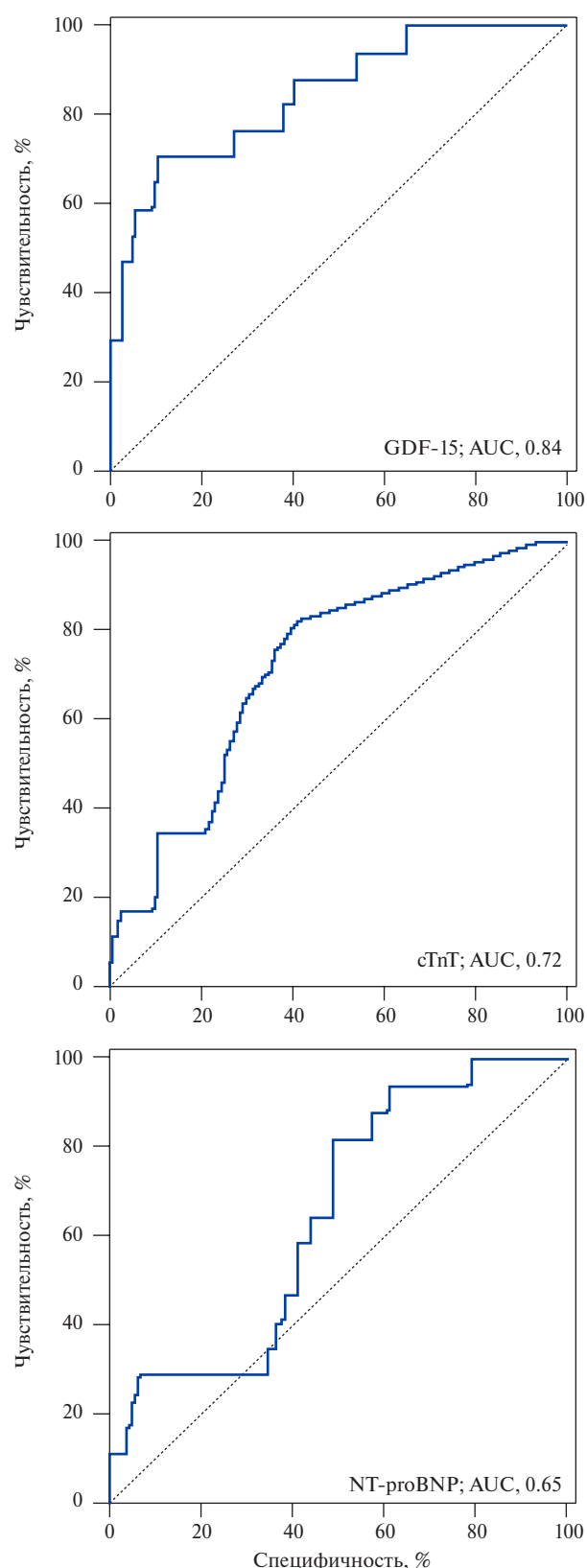


Рис. 1. Прогностическая чувствительность и специфичность фактора дифференцировки роста (GDF-15), сердечного тропонина Т (сТнТ) и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP). Графики, показывающие прогностическую чувствительность и специфичность уровней GDF-15, сТнТ и NT-proBNP при поступлении в связи с 30-дневными осложнениями.

ность. Чувствительность и специфичность Н-FABP при этом составляли 71% и 74% при прогнозировании 30-дневных осложнений и 90% и 70% при прогнозировании 30-дневной смертности, соответственно [12].

В другом метаанализе, проведенном Dellas C, et al., представлен вывод по результатам обследования 1680 пациентов с ТЭЛА, которым определялся уровень данного белка. Авторы пришли к выводу, что концентрация Н-FABP ≥ 6 нг/мл была ассоциирована с неблагоприятным краткосрочным исходом (ОШ 17,7; ДИ 95% 6,0-51,9) и смертностью от всех причин (ОШ 32,9; ДИ 95% 8,8-123,2) [13]. Вследствие представленных данных цитоплазматический белок упоминается как биологический маркер миокардиального повреждения в рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) по диагностике и ведению пациентов с ТЭЛА в версиях 2014 и 2019 гг [3, 14]. Таким образом, Н-FABP является ранним маркером повреждения миокарда и, следовательно, с помощью Н-FABP можно получить дополнительную прогностическую информацию об острой ТЭЛА.

Фактор роста и дифференцировки-15 (GDF-15)

Фактор роста и дифференцировки-15, также известный как макрофагингибирующий цитокин-1, представляет собой белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора-бета, который синтезируется в миокарде после ишемического и реперфузионного повреждения, а также при перегрузке ПЖ давлением. Циркулирующие уровни GDF-15 имеют прогностическую значимость у пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью [15]. Lankeit M, et al. представили результаты исследования, в котором оценивалась значимость GDF-15 при прогнозировании исходов ТЭЛА. Регрессионная модель Кокса установила почти 3-кратное увеличение риска смерти у пациентов с повышенными уровнями GDF-15. С помощью многомерного логистического регрессионного анализа, в который были включены клинические характеристики, лабораторные показатели (тропонин Т и NT-proBNP) и ЭхоКГ-данные, GDF-15 предстал в качестве независимого предиктора 30-дневных осложнений ($p=0,033$). Он также показал более высокие уровни чувствительности и специфичности (рис. 1, 2) — площадь под кривой (AUC) для GDF-15 составила 0,84 (ДИ 95% 0,76-0,90) по сравнению с 0,72 (ДИ 95% 0,63-0,80) для сердечного тропонина Т и 0,65 (ДИ 95% 0,56-0,73) для NT-proBNP. Таким образом, показатель GDF-15 в совокупности с тропонином Т, NT-proBNP и ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ позволяет повысить достоверность оценки прогноза. По результатам данного исследования, исходные уровни GDF-15 были определены как независимые предикторы долгосрочной смер-

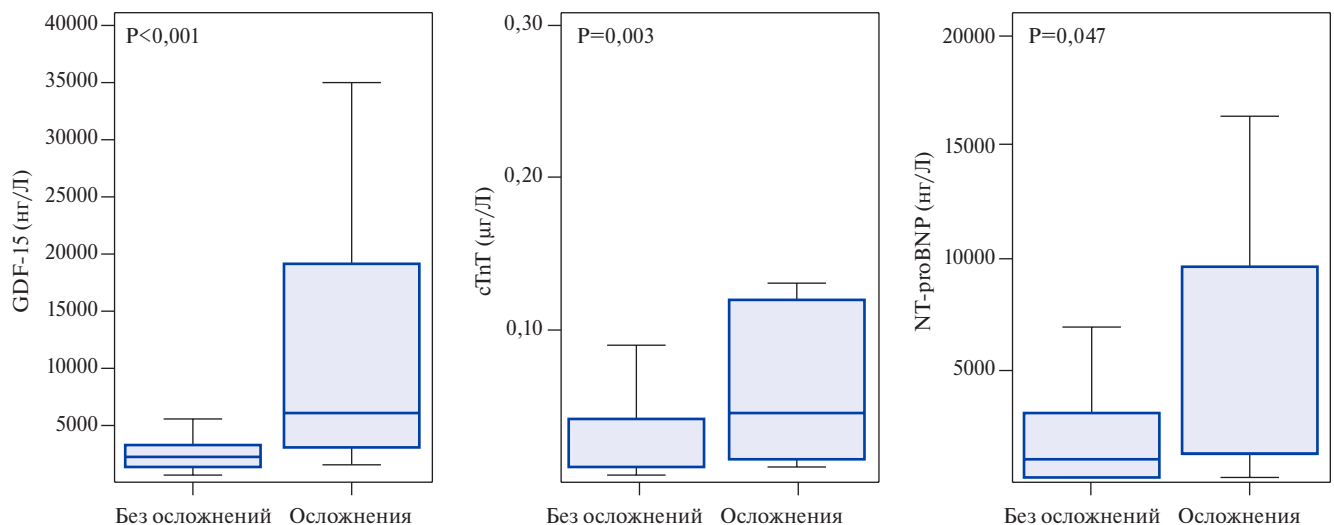


Рис. 2. Исходные уровни биомаркеров у пациентов с серьезными осложнениями в отличие от пациентов с неосложненным 30-дневным исходом. Уровни GDF-15, cTnT и NT-proBNP выражены в виде бокса (25-й перцентиль, медиана и 75-й перцентиль) и вискера (10 и 90 перцентили).

Сокращение: cTnT — сердечный тропонин T.

ности ($p < 0,001$). Исходя из вышеизложенного, авторы исследования делают вывод, что GDF-15 можно рассмотреть как новый многообещающий биомаркер для стратификации риска смерти ТЭЛА [16]. Тем не менее, для включения GDF-15 в перечень обследований больных с ТЭЛА требуются дальнейшие исследования в области применения данного биологического маркера.

Копептин

Копептин является С-концевой частью провазопрессина и представляет собой гликозилированный полипептид, который состоит из 39 аминокислот и содержит богатый лейцином основной сегмент. Значимость копеptина изучалась в отношении таких острых состояний, как пневмония, сепсис, сердечная недостаточность, инфекции нижних дыхательных путей, заболевания желудочно-кишечного тракта и ишемический инсульт [17]. Nickel NP, et al. обнаружили, что уровень копеptина повышен у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [18]. Уровни сыvороточного копеptина оценивали в ретроспективной когорте из 92 пациентов с ЛАГ, не получавших лечения, и во второй проспективной когорте из 15 пациентов с ЛАГ, получавших лечение сразу после постановки диагноза. Сопоставление полученных результатов показало, что уровни циркулирующего копеptина были повышены у не лечившихся пациентов с ЛАГ по сравнению с пациентами контрольной группы, которые получали терапию ($20,1$ пмоль/л vs $5,1$ пмоль/л; $p = 0,001$). Показатели копеptина не коррелировали с параметрами гемодинамики, но снижались после начала терапии ЛАГ ($p = 0,001$). Повышенный уровень копеptина был связан с ухудшением выживаемости ($p < 0,001$) и оказался независимым предиктором смертности (ОШ 1,4;

ДИ 95% 1,1-2,0; $p = 0,02$). Результат исследования позволяет предположить, что данный полипептид может оказаться довольно значимым прогностическим маркером в стратификации риска смерти пациентов с острой ТЭЛА.

В небольшом исследовании, проведённом Kalkan AK, et al. ($n = 90$ человек), пациенты были распределены в зависимости от результата КТ-ангиографии на 2 группы — с ТЭЛА (+) ($n = 47$) и ТЭЛА (-) ($n = 43$). Уровень копеptина был выше в группе ТЭЛА (+) по сравнению с группой ТЭЛА (-): $7,76 \pm 4,4$ vs $3,81 \pm 1,34$ нг/дл; $p < 0,001$, соответственно. Показатели копеptина достоверно коррелировали с уровнем NT-proBNP ($r = 0,434$, $p < 0,001$), D-димера ($r = 0,315$, $p = 0,003$) и тропонина I ($r = 0,30$, $p = 0,004$). Также была выявлена обратная корреляция с насыщением артериальной крови кислородом ($r = -0,533$, $p < 0,001$) [19]. Таким образом, полученные к настоящему времени данные показывают, что копеptин может быть рассмотрен в качестве перспективного биомаркера, который будет использован в качестве дополнения к D-димеру, тропонину I и NT-proBNP с целью повышения точности диагностики ТЭЛА [20].

Показатели клинического анализа крови

Клинический анализ крови — одна из самых распространенных первичных диагностических процедур. Это общедоступное, широко используемое и требующее малых финансовых затрат исследование. Однако целый ряд лабораторных показателей клинического анализа крови, как правило, не рассматривается клиницистами в аспекте диагностики и прогнозирования риска ВТЭО.

Ширина распределения эритроцитов (RDW)

Данный показатель — ширина распределения эритроцитов — является частью полного клинического

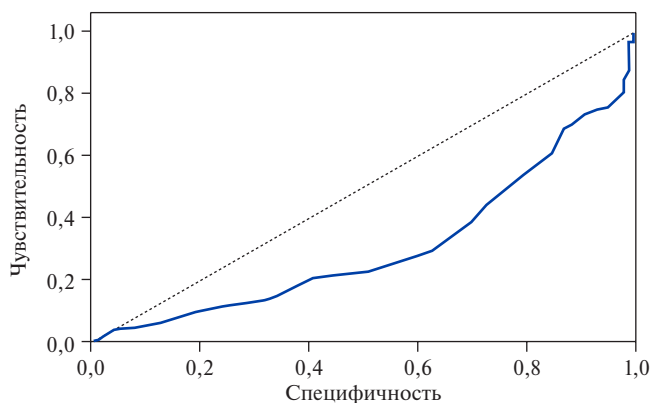


Рис. 3. ROC-анализ роли MPV у пациентов с клинически подозреваемым диагнозом ТЭЛА.

анализа крови пациента, который отражает диапазон изменения объема эритроцитов. Основной биомолекулярный механизм связи RDW с ТЭЛА до конца не изучен, но предполагается, что повышенный уровень RDW коррелирует с острыми воспалительными маркерами и показателями вязкости крови. Существует мнение, что такие показатели, как ширина распределения эритроцитов и количество эритроцитов, являются важными факторами, способствующими формированию таких протромботических состояний, как ТЭЛА и тромбоз глубоких вен (ТГВ) [21].

В 2019г был опубликован систематический обзор Hammons L, et al., объединивший 12 ретроспективных когортных исследований, которые продемонстрировали, что высокий уровень RDW связан с повышенным риском развития острой ТЭЛА, степенью тяжести и увеличением смертности пациентов с ТЭЛА. Тем не менее, сравнение текущих исследований ограничено из-за отсутствия единых подходов к определению верхней границы RDW (каждое исследование использует различное референсное значение RDW), формированию выборки пациентов, широкого диапазона критериев исключения и включения различных методов, используемых для диагностики ТЭЛА (КТ-ангиография, вентилиционно-перфузионное исследование или клинические данные). Несмотря на вышеперечисленные ограничения, авторы систематического обзора показали, что RDW в качестве маркера ТЭЛА имеет право на существование [22]. Однако, учитывая представленные данные, значимость RDW в этой области требует дальнейшего изучения.

Средний объем тромбоцитов (MPV)

MPV отражает средний объем тромбоцитов. Имеются данные, что MPV — это важная переменная, т.к. более крупные тромбоциты имеют более высокий тромботический потенциал [23]. Как самостоятельный маркер MPV в диагностике ТЭЛА не используется. Тем не менее, определение данного показателя может быть полезным для первоначальной оценки риска развития ТЭЛА. Повышенный

MPV был признан независимым фактором риска для разных клинических состояний, связанных с гиперкоагуляцией. Gulcan M, et al. (2012) показали, что MPV был значительно увеличен у пациентов с ТГВ по сравнению с контрольной группой ($8,6 \pm 0,8$ vs $7,7 \pm 0,9$ фл, соответственно; $p < 0,001$) [24]. Учитывая, что ТЭЛА в 50% случаев является осложнением ТГВ, MPV может иметь также и непосредственную связь с ТЭЛА [25].

Talay F, et al. опубликовали ретроспективное исследование, которое включало пациентов с подозрением на ТЭЛА. В результате последующей выборки был проведен анализ 150 пациентов с ТЭЛА, подтвержденной инструментальным методом, и 165 пациентов, у которых диагноз ТЭЛА по результатам обследования не был подтвержден (контрольная группа) [26]. MPV был значительно выше у пациентов с ТЭЛА в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, чем в контрольной группе ($9,42 \pm 1,22$ фл vs $8,04 \pm 0,89$ фл, $p < 0,0001$). Область под кривой у пациентов с клинически подозреваемым диагнозом ТЭЛА, согласно ROC-анализу, составила 0,634 (95% ДИ 0,596–0,702, $p = 0,023$) (рис. 3). Результат этого исследования продемонстрировал умеренную связь между значением MPV и наличием ТЭЛА, если первый определялся в момент поступления пациента.

В проспективном когортном исследовании Ghaffari S, et al. также были изучены различные показатели клинического анализа крови, в т.ч. и значение MPV. По данным ROC-анализа чувствительность и специфичность MPV с точкой отсечения 9,85 фл в прогнозировании внутрибольничной летальности составила 81% и 50%, соответственно. Данный параметр имел более низкую эффективность в отношении долгосрочной смертности (AUC 0,54; ДИ 95% 0,47–0,61) по сравнению с 30-дневной летальностью. Таким образом, этот показатель тромбоцитов продемонстрировал свою значимость в определении внутрибольничных случаев смерти от всех причин [27]. Возможно, в будущем MPV сможет рекомендовать себя простым и ранним маркером прогнозирования риска смерти у больных с ТЭЛА, который станет частью стандартного протокола ведения пациентов с ВТЭО.

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)

Патофизиологический ответ лейкоцитов на стрессовую ситуацию обычно представляет собой активацию симпатической нервной системы и выброс кортизола, а также увеличение количества нейтрофилов, которое связано с уменьшением количества лимфоцитов. Это ведет к миграции нейтрофилов в зону поражения. PLR и NLR, как суррогатные маркеры воспаления, могут быть использованы для изучения связи между тромбозом и воспалением при ВТЭО. Одним из преимуществ PLR и NLR является то, что

они объединяют информацию о первичном гемостазе и воспалении.

Исследование Artoni A, et al. типа “случай-контроль”, которое включало 486 пациентов с ВТЭО, продемонстрировало, что у пациентов с высоким показателем PLR или NLR не было повышенного риска развития ВТЭО (ОШ 0,89; ДИ 95% 0,46-1,76 и ОШ 0,69; ДИ 95% 0,34-1,39, соответственно) или тромбоза вен головного мозга (ОШ 1,65; ДИ 95% 0,68-4,00 и ОШ 0,39; ДИ 95% 0,09-1,72, соответственно). Авторы данного исследования сделали вывод, что связь между значениями PLR и NLR выше допустимой нормы и повышенным риском венозного тромбоза отсутствует [28]. Однако представленных данных недостаточно для широкого использования PLR и NLR в качестве маркеров в диагностике ТЭЛА, вследствие чего необходимы дальнейшие более крупные исследования в данной области.

Сурфактант-ассоциированный белок А (Sp-A) и D (Sp-D)

Сурфактант — это липопротеиновый комплекс, который состоит из нескольких фосфолипидов, нейтральных липидов (90%) и специфических белков. Белковые компоненты, половина которых состоит из двух групп, ассоциированных с сурфактантом белков: гидрофобных — В (0,7%), С (0,4%), и гидрофильных — А (5,3%) и D (0,6%), составляют приблизительно 10% легочного сурфактанта [29]. Среди данных белков Sp-A является наиболее распространенным легочным сурфактантным белком [30, 31]. Sp-A также необходим для структуры трубчатого миелина. В исследовании Liu CP, et al. на 32 крысах уровень Sp-A составлял $1,00 \pm 0,00$ (контрольная группа), $0,44 \pm 0,18$ (через 24 ч), $0,44 \pm 0,33$ (спустя 1 нед.) и $0,52 \pm 0,32$ (через 2 нед.), соответственно ($p < 0,05$), что обусловлено развивающейся гипоксией на фоне ТЭЛА [32]. Таким образом, уровень белка Sp-A значительно снизился при острой ТЭЛА.

Снижение экспрессии Sp-A в легких на фоне эмболии может быть вызвано ограниченным количеством Sp-A-продуцирующих клеток типа II и/или сниженной Sp-A-экспрессией оставшихся неповрежденных клеток. В настоящий момент, однако, делать выводы о значимости Sp-A в диагностике и прогнозировании риска развития ТЭЛА у людей затруднительно.

Помимо Sp-A были изучены и другие белки, в частности Sp-D. Kati C, et al. представили небольшое исследование, в котором было выделено 3 группы пациентов: больные с диагностированной немассивной ТЭЛА, субмассивной ТЭЛА и контрольная группа, включавшая здоровых людей. Определение Sp-D осуществлялось методом иммунофлуоресцентного анализа. Существенных различий в показателях данного белка между контрольной группой и группой с немассивной ТЭЛА выявлено не было, однако его уровень был повышен у пациентов с субмассив-

ной ТЭЛА [33]. Учитывая малое количество пациентов ($n=60$), требуются дальнейшие исследования с большим количеством случаев, включая пациентов с массивной ТЭЛА.

Таким образом, качественные и количественные изменения легочного сурфактанта, а именно его белковых фракций, являются потенциальными маркерами повреждения легких и могут быть прогностическими показателями у пациентов с ТЭЛА. В перспективе следует обратить внимание на представленные биомаркеры и провести дополнительные исследования в данной области.

Простагландин D синтаза липокалинового типа (L-PGDS)

L-PGDS можно считать белком с двойной функцией: во-первых, он действует как фермент при продуцировании простагландина D₂, и, во-вторых, — как внеклеточный транспортер вследствие его липофильного характера. Впервые данный маркер выделен в спинномозговой жидкости человека в 1961 г. МикроРНК L-PGDS была обнаружена в клетках миокарда, в эндокардиальных клетках предсердий и желудочков, в коронарных артериях, в клетках гладкой мускулатуры и даже в артериосклеротических бляшках. В последние годы роль L-PGDS все чаще изучалась в оценке функции почек в качестве альтернативы креатинину, а также в роли возможного биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний.

В проспективном исследовании, представленном Mutlu H, et al., приняли участие 90 пациентов, которые были госпитализированы в отделение неотложной помощи с ТЭЛА, подтвержденной КТ-ангиографией, а также 40 здоровых добровольцев без каких-либо заболеваний. Уровни L-PGDS измерялись в венозной крови. Для всех пациентов был рассчитан риск смерти в течение 30 дней по индексу PESI. В результате были выявлены статистически значимые различия между уровнями L-PGDS у пациентов с ТЭЛА и контрольной группой ($p=0,024$), а смертность в течение 1 мес. пациентов с диагнозом ТЭЛА составила 20% ($n=18$). Предельное значение для L-PGDS, полученное с использованием анализа ROC-кривой для 1-месячной смертности, составило 815,26 нг/мл (чувствительность 83,33%; специфичность 79,17%; AUC 0,851; ОШ 95%; ДИ 0,760-0,917; $p < 0,001$). Основываясь на этом пороговом значении в ходе логистического регрессионного анализа было показано, что увеличение L-PGDS одновременно с повышением класса PESI ($r=0,512$, $p < 0,001$) является независимым показателем смерти в течение первого месяца. Полученный результат позволяет рассматривать L-PGDS для прогнозирования риска смертности у пациентов с ТЭЛА [34].

Циркулирующие и тканевые микроРНК

МикроРНК представляют собой эндогенно экспрессируемые молекулы РНК длиной 18-22 нукле-

отида, которые подавляют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишеней. МикроРНК участвуют практически во всех биологических процессах — в клеточной пролиферации, апоптозе и дифференцировке клеток. Известно, что микроРНК играют роль в патофизиологии сердечно-сосудистой системы, включая нарушения гемостаза [35]. Имеются доказательства того, что микроРНК секретируются из клеток в биологические жидкости человека как пассивным, так и активным способом. Такие микроРНК получили название циркулирующих. Изменение профиля экспрессии определенных циркулирующих микроРНК отражает физиологические и патологические состояния клеток, в которых микроРНК модифицируются и секретируются в биологические жидкости человека, такие как кровь, моча, спинномозговая жидкость, слюна и т.д. Циркулирующие микроРНК могут быть обнаружены в различных формах — заключенными в экзосомы или связанными с белками Ago2 (белок аргоната, который разрезает пре-микроРНК и образует дополнительный предшественник ас-пре-miRNA). Благодаря данным формам транспорта, циркулирующие микроРНК стабильны и защищены от деградации рибонуклеазами. Поэтому циркулирующие микроРНК рассматриваются как новые потенциальные биомаркеры, представляющие интерес при многих заболеваниях, включая ВТЭО.

Xiang Q, et al. провели анализ 12 исследований в области диагностики ВТЭО, изучавших микроРНК, и представили следующие выводы. Наиболее часто исследуемой микроРНК была miR-134, а объединенные результаты 12 исследований по прогнозирующей способности данной микроРНК с ДИ 95% показали чувствительность 0,82 (0,69-0,91) и специфичность 0,83 (0,68-0,92). Среднее значение AUC для ROC-кривых составило 0,89 (0,86-0,92). Для других микроРНК значения AUC >0,8 рассматривались как потенциальные диагностические показатели. Эти микроРНК включали miR-1233, miR-145, miR-483-3p, miR-582, miR-532 и miR-195 [36]. Таким образом, данный систематический обзор позволяет обратить внимание на представленные микроРНК в области прогнозирования развития ТЭЛА у конкретного пациента.

Исследование Kessler T, et al., которое включало малое количество пациентов (n=30), продемонстрировало, что профиль циркулирующих микроРНК-1233 позволяет отличить ТЭЛА от инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. МикроРНК-1233 дифференцировала пациентов с ТЭЛА от пациентов с инфарктом миокарда и здоровых людей с чувствительностью 90 и 90% и специфичностью 100 и 92% (AUC 0,95, p<0,001 и AUC 0,91, p<0,001, соответственно) [37]. В исследовании Lui T, et al., кото-

рое также включало малое количество исследуемых (n=90), определялась микроРНК-221, появление которой коррелировало с уровнем NT-proBNP, тропонина I и D-димера [38]. Следовательно, некоторые микроРНК являются возможными диагностическими и прогностическими маркерами у пациентов с ТЭЛА. Однако требуются дальнейшие исследования в этой области для определения конкретных и наиболее специфичных для ТЭЛА микроРНК.

Аполипопротеины CI, CII, CIII и E

Аполипопротеины — это белковые компоненты липопротеиновых молекул, которые характеризуют липидный спектр крови. Увеличение их концентрации ассоциировано с повышенным риском развития артериального тромбоза [39]. Кроме того, аполипопротеины потенциально могут иметь значение в оценке риска и прогноза ВТЭО, поскольку рост количества аполипопротеинов оказывает влияние на гемостаз и приводит к гиперкоагуляции.

В исследование Orsi FA, et al. было включено в общей сложности 127 пациентов с ВТЭО и 299 пациентов без отягощенного анамнеза по ВТЭО. Отбор пациентов осуществлялся случайным образом. Всем больным определялся уровень аполипопротеинов. Полученные результаты показали, что повышение уровней всех измеренных аполипопротеинов (апоС-I, С-II, С-III и E) было связано с более высокими уровнями витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (FII, FVII, FIX, FX, FXI), природных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин) и временем лизиса сгустка. Кроме того, увеличение уровней фактора свёртывания крови VIII и фактора Виллебранда коррелировало с увеличением уровней апоС-III и апоЕ. Скорректированные по возрасту и полу ОШ аполипопротеинов E, С-III, CII и CI к риску венозного тромбоза составили 1,21 (95% ДИ, 0,98-1,49), 1,19 (95% ДИ, 0,99-1,44), 1,24 (95% ДИ, 0,95-1,61) и 1,06 (95% ДИ, 0,87-1,30) [40]. Авторы делают вывод, что уровни аполипопротеинов С-I, С-II, С-III и E связаны с множеством факторов свертывания крови и физиологических антикоагулянтов. В то же время в работе, выполненной Van Schouwenburg IM, et al., показатели липидного спектра не были связаны с риском развития ВТЭО [41]. Следовательно, данный вопрос к настоящему моменту остаётся спорным, и требуются дальнейшие исследования для его уточнения.

Таким образом, согласно современным клиническим рекомендациям, некоторые биологические маркеры (D-димер, сердечный тропонин I, NT-proBNP) являются важными инструментами в арсенале практикующего врача при диагностике и прогнозировании риска смерти у пациентов с ТЭЛА. Однако их использование имеет ряд ограничений и недостатков, вследствие чего в настоящее время идёт изучение различных биологических молекул

для диагностики ТЭЛА. Некоторые из них — GDF-15, микроРНК, MPV, L-PGDS, Sp-A и Sp-D — показали хорошие прогностические способности. В то же время многие из перечисленных в данном обзоре биомаркеров не используются в обычной клинической практике ввиду недостаточной доказательной базы. Тем не менее, результаты работ, представленных на эту тему, создают фундамент для более круп-

ных исследований и поиска новых диагностических маркеров, которые будут достоверно значимыми для диагностики и прогнозирования риска смерти при ТЭЛА.

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

Литература/References

- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- Duplyakov DV, Pavlova TV, Mullova IS, et al. Differences in the clinical picture and management of patients with confirmed and unconfirmed pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;3(119):18-24. (In Russ.) Дупляков Д.В., Павлова Т.В., Муллова И.С. и др. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоэмболией легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;3(119):18-24. doi:10.15829/1560-4071-2015-03-18-24.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur. J. Intern. Med*. 2014;25(1):45-8. doi:10.1016/j.ejim.2013.07.012.
- Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:2191-4. doi:10.1161/01.CIR.0000100687.99687.CE.
- Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2006;97(9):1386-90. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.075.
- Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic Peptides in Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2147-56. doi:10.1007/s00134-008-1214-5.
- Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic Value of Troponins in Acute Nonmassive Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Heart Lung*. 2015;44(4):327-34. doi:10.1016/j.hrtlng.2015.03.007.
- Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature*. 2011;469(7329):156. doi:10.1038/469156a.
- Pradhan NM, Mullin C, Poor HD. Biomarkers and Right Ventricular Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):141-53. doi:10.1016/j.ccc.2019.08.011.
- Kaczynskaya A, Pelsers MM, Bochowicz A, et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *ClinChimActa*. 2006;371(1-2):117-23. doi:10.1016/j.cca.2006.02.032.
- Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Risk Stratification in Acute Pulmonary Embolism With Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein: A Meta-Analysis. *J Crit Care*. 2015;30(5):1151. doi:10.1016/j.jcrrc.2015.05.026.
- Dellas C, Lobo JL, Rivas A, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol*. 2018;265:223-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.066.
- European Society of Cardiology. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Russ J Cardiol*. 2015;(8):67-110. (In Russ.) Европейское общество кардиологов. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(8):67-110. doi:10.15829/1560-4071-2015-08-67-110.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:962-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846.
- Laakeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(9):1018-25. doi:10.1164/rccm.200712-1786OC.
- Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:13101. doi:10.4414/smw.2010.13101.
- Nickel NP, Lichtinghagen R, Golpon H, et al. Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2013;14:130. doi:10.1186/1465-9921-14-130.
- Kalkan AK, Ozturk D, Erturk M, et al. The diagnostic value of serum copeptin levels in an acute pulmonary embolism. *Cardiology J*. 2016;23:42-50. doi:10.5603/CJ.a2015.0077.
- Deveci F, Öner Ö, Telo S, et al. Prognostic value of copeptin in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Clin Respir J*. 2019;13:630-6. doi:10.1111/crj.13071.
- Akgedik R, Karamanli H, Kurt AB, Günaydin ZY. Usefulness of admission red blood cell distribution width as a predictor of severity of acute pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2018;12(2):786-94. doi:10.1111/crj.12595.
- Hammons L, Filopei J, Steiger D, et al. A narrative review of red blood cell distribution width as a marker for pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48:638-47. doi:10.1007/s11239-019-01906-w.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(1):56-62. doi:10.34172/jcvtr.2020.09.
- Gulcan M, Varol E, Etili M, et al. Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(4):42730. doi:10.1177/1076029611427437.
- Varol E, Icli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):163-7. doi:10.3109/00365513.2010.547596.
- Talay F, Ocak T, Alcelik A, et al. A New Diagnostic Marker For Acute Pulmonary Embolism In Emergency Department: Mean Platelet Volume. *Afr Health Sci*. 2014;14(1):94-9. doi:10.4314/ahs.v14i115.
- Ghaffari S, Parvizian N, Pourafkari L, et al. Prognostic value of platelet indices in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(2):157-61. doi:10.34172/jcvtr.2020.09.
- Artoni A, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Risk Factors for Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):808-14. doi:10.1177/1076029617733039.
- Calkovska A, Mokra D, Calkovsky V. Lung surfactant alterations in pulmonary thromboembolism. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 4(Suppl 4):38-41. doi:10.1186/2047-783x-14-s4-38.
- Rosenberg OA. Pulmonary surfactant and its use in lung diseases. General resuscitation. 2007;1:66-77. (In Russ.) Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология*. 2007;1:66-77.
- Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(3):252-7. doi:10.1513/pats.200701-018AW.
- Liu CP, Zhang YJ, Lu WX, et al. The change of pulmonary surfactant associated protein A in acute pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2005;28(9):600-3.
- Kati C, Alacam H, Duran L, et al. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism. *Clin Lab*. 2014;60(9):1457-64. doi:10.7754/Clin.Lab.2013.131009.
- Mutlu H, Kokulu K, Sert ET, Çağlar A. Lipocalin-type prostaglandin D synthase levels are associated with the severity of pulmonary embolism. *Heart Vessels*. 2020. doi:10.1007/s00380-020-01568-2.
- Sun Y, Zhang X, Gao H, et al. Expression of microRNA-514a-5p and its biological function in experimental pulmonary thromboembolism. *Am J Transl Res*. 2019;11(9):5514-30.
- Xiang Q, Zhang HX, Wang Z, et al. The predictive value of circulating microRNAs for venous thromboembolism diagnosis: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;181:127-34. doi:10.1016/j.thromres.2019.07.024.
- Kessler T, Erdmann J, Vilne B, et al. Serum microRNA-1233 Is a Specific Biomarker for Diagnosing Acute Pulmonary Embolism. *J Transl Med*. 2016;14(1):120. doi:10.1186/s12967-016-0886-9.
- Liu T, Kang J, Liu F. Plasma Levels of microRNA-221 (miR-221) Are Increased in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Med Sci Monit*. 2018;24:8621-26. doi:10.12659/MSM.910893.
- Griffin JH, Fernandez JA, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):386-94. doi:10.1055/s-0037-1616236.
- Orsi FA, Lijfering WM, Van der Laarse A, et al. Association of apolipoproteins C-I, C-II, C-III and E with coagulation markers and venous thromboembolism risk. *Clin Epidemiol*. 2019;11:625-33.
- Van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Gansevoort RT, et al. Lipid levels do not influence the risk of venous thromboembolism. Results of a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;108(5):923-9. doi:10.1160/TH12-06-0426.

Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций

Чулков В.С.¹, Мартынов А.И.², Кокорин В.А.³

Гипертонические расстройства беременности, включающие в себя уже существующую и гестационную гипертензию, преэклампсию и эклампсию, осложняют до 10% беременностей и представляют собой значительную причину материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на некоторые различия в руководящих принципах, существует консенсус в отношении того, что необходимо контролировать тяжелую артериальную гипертензию (АГ) и нетяжелую АГ с признаками органной дисфункции. Тем не менее, достижение целевых значений ниже 160/110 мм рт.ст. остаются дискуссионными. В обзоре представлены современные позиции, отражающие определение, классификацию, цели терапии и принципы лечения, используемые при гипертонических расстройствах во время беременности и в послеродовой период, в сравнительном аспекте национальных и международных рекомендаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, преэклампсия, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Исследование влияния курсового применения стимулятора "АВР-051" на показатели артериального давления у женщин с АГ в послеродовом периоде проводится при поддержке Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и ООО "Инферум" (г. Екатеринбург, Россия).

¹ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава

России, Москва; ³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Чулков В.С.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0952-6856, Мартынов А.И. — д.м.н., академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-9112-8426, Кокорин В.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8614-6542.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГАГ — гестационная артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ПЭ — преэклампсия, САД — систолическое артериальное давление, ХАГ — хроническая артериальная гипертензия, ЧСС — частота сердечных сокращений, β-АБ — β-адреноблокаторы.

Рукопись получена 08.11.2020

Рецензия получена 25.11.2020

Принята к публикации 29.11.2020



Для цитирования: Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4181. doi:10.15829/1560-4071-2020-4181

Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines

Chulkov V.S.¹, Martynov A.I.², Kokorin V.A.³

Hypertensive disorders of pregnancy, including pre-existing and gestational hypertension, preeclampsia and eclampsia, complicate up to 10% of pregnancies and represent a significant cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Despite some differences in guidelines, there is consensus that severe hypertension and mild hypertension with organ dysfunction should be managed. However, achieving target values below 160/110 mm Hg remain controversial. The review presents current data on definition, classification, therapy goals and principles used in hypertensive disorders during pregnancy and in the postpartum period in accordance with national and international guidelines.

Key words: hypertension, pregnancy, preeclampsia, treatment.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The study of the efficacy of blood pressure correction device AVR-051 in hypertensive women in the postpartum period is carried out with the support of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and LLC Inferum (Yekaterinburg, Russia).

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Chulkov V.S.* ORCID: 0000-0002-0952-6856, Martynov A.I. ORCID: 0000-0002-9112-8426, Kokorin V.A. ORCID: 0000-0001-8614-6542.

*Corresponding author:
vschulkov@rambler.ru

Received: 08.11.2020 **Revision Received:** 25.11.2020 **Accepted:** 29.11.2020

For citation: Chulkov V.S., Martynov A.I., Kokorin V.A. Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4181. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4181

Определение и классификация

Определение артериальной гипертензии (АГ) у беременных не всегда было стандартизировано. В соответствии с рекомендациями “Национальной рабочей группы по образованию в области высокого артериального давления при беременности” (2000) критерием АГ у беременных являются уровни систолического артериального давления (АД) (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. [1]. Необходимо подтвердить повышение уровня АД как минимум двумя измерениями [2].

В настоящее время выделяют следующие формы АГ беременных: хроническую АГ (ХАГ), гестационную АГ (ГАГ), преэклампсию (ПЭ) и ПЭ, развившуюся на фоне ХАГ [3–13].

ХАГ — это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 нед. ее развития. Критерием ХАГ служит повышение АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. до беременности или в течение первых 20 нед., которое не исчезает после родов, обычно сохраняется в течение >42 дней после родов.

ГАГ — определяется как изолированное повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. при измерении не менее 2 раз с интервалом в 4 ч, развивающееся после 20-й нед. у женщин с нормальным уровнем АД до беременности и не сопровождающееся протеинурией.

ПЭ — мультисистемное патологическое состояние, осложняющее течение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й нед. беременности САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. при измерении не менее 2 раз через 4 ч у женщин, имевших нормальное АД до наступления беременности, в сочетании с одним и более из следующих параметров:

- протеинурия (≥ 30 мг/моль протеина к уровню креатинина; ≥ 300 мг/сут.; или показатель индикаторной полоски $\geq 2+$);
- поражение почек (уровень креатинина ≥ 90 мкмоль/л);
- поражение печени (повышенный уровень трансаминаз, например, аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза >40 МЕ/л), возможно, с болью в правом верхнем квадранте живота или эпигастральной области;
- неврологические осложнения (например, изменение психического состояния, слепота, инсульт, клонус, сильные головные боли и персистентная скотома);
- гематологические осложнения (тромбоцитопения — количество тромбоцитов <150000 /мкл, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемолиз);
- маточно-плацентарная дисфункция (например, задержка внутриутробного роста плода, нарушение кровотока в артерии пуповины по данным доплерографического исследования или мертворождение).

ПЭ на фоне ХАГ диагностируется у беременных с ХАГ при присоединении признаков ПЭ.

Несмотря на то, что многие исследователи придерживаются позиции, согласно которой АГ при беременности можно классифицировать как ХАГ, если она сохраняется >12 нед. после родов [14, 15], эксперты Российского кардиологического общества (РКО) и Европейского кардиологического общества (ESC) предлагают считать ХАГ гипертензию, сохраняющуюся в течение 6 нед. (42 дней) после родов, что соответствует послеродовому периоду [5, 13]. Кроме того, рекомендации ESC включают категорию “антенатально неклассифицируемая АГ”, которая возникает до 20 нед., но еще повторно не классифицирована через 42 дня после родов [5]. В ряде рекомендаций выделяют также “гипертензию белого халата”, “маскированную АГ”, HELLP-синдром (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов), эклампсию [4, 6–12]. Канадское общество акушеров-гинекологов в рекомендациях 2014г также выделяет ХАГ и ГАГ с наличием/отсутствием сопутствующих заболеваний [6].

Помимо уточнения формы АГ важная роль принадлежит оценке её степени. Классификация степени повышения уровня АД у беременных может использоваться для характеристики степени АГ при любой ее форме (ХАГ, ГАГ, ПЭ).

Выделяют умеренную (нетяжелую) и тяжелую АГ [14]:

- умеренная АГ устанавливается при повышении САД 140–159 мм рт.ст. и/или ДАД 90–109 мм рт.ст.;
- тяжелая АГ соответствует уровням САД ≥ 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.

В некоторых рекомендациях выделяют 3 степени повышения АД: легкая (140–149/90–99 мм рт.ст.), умеренная (150–159/100–109 мм рт.ст.) и тяжелая ($\geq 160/110$ мм рт.ст.) [10].

Выделение двух степеней АГ, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения [11, 12]. Кроме того, известно, что тяжелая АГ при беременности ассоциируется с высоким риском развития инсульта [2, 10] и гипертензивной энцефалопатии даже при более низких уровнях АД в сравнении с общей популяцией [15].

Следует отметить, что Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG) в своих последних рекомендациях признала, что определения АГ у беременных противоречат изменённым диагностическим критериям Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА), выделившим I стадию АГ при уровне АД 130–139/80–89 мм рт.ст. и 2 стадию при уровне АД 140/90 мм рт.ст. [16], что требует пересмотра диагностических критериев [3, 12]. Остальные общества, опубликовавшие свои рекомендации после 2017г, не

изменили диагностические критерии, несмотря на рекомендации АСС/АНА.

Целевое АД

В соответствии с международными рекомендациями нет никаких сомнений в том, что целевыми уровнями АД являются значения ниже 160/110 мм рт.ст. [3-10]. Кросс-секционное исследование более чем 81 млн госпитализаций показало, что гипертензивные расстройства при беременности увеличивают риск инсульта в 5,2 раза [17]. Кроме того, исследование CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) подтвердило, что тяжелая АГ ассоциирована с более высокими показателями материнской смертности, потери беременности, преждевременных родов, рождения маловесных детей, оказания помощи новорожденным спустя 48 ч и ряда других неблагоприятных акушерских исходов по сравнению с таковыми при нетяжелой АГ независимо от наличия ПЭ [18].

Вопрос агрессивного лечения умеренной (нетяжелой) АГ при рассмотрении различных рекомендаций остается спорным [3, 5, 6, 8, 10, 19]. Различия связаны с нехваткой данных, которые четко подтверждают явные преимущества и возникающие риски при достижении различных уровней АД. В недавнем Кокрановском систематическом обзоре антигипертензивных препаратов в лечении легкой и умеренной АГ во время беременности проанализировано 31 исследование с участием 3485 женщин, в которых сравнивались различные лекарственные средства с плацебо или отсутствием лечения, а также 29 исследований с включением 2774 женщин, сравнивающих антигипертензивные препараты между собой. Результаты обзора показали, что применение антигипертензивных средств вдвое уменьшает число женщин, у которых в последующем развивается тяжелая АГ, однако влияние на уменьшение частоты акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности оказалось недоказанным. Полученные данные объясняются разными подходами в терминологии, а также малочисленностью и гетерогенностью групп, включенных в обзор [20].

В исследовании CHIPS (рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое международное исследование) было включено примерно 1 тыс. женщин с ХАГ или ГАГ (ДАД 90-105 мм рт.ст. или 85-105 мм рт.ст. при приеме антигипертензивных препаратов), распределенных на 2 группы с “менее строгим контролем” (целевой ДАД <100 мм рт.ст.) и с “жестким контролем” (целевой ДАД <85 мм рт.ст.). Совокупные первичные исходы (потеря беременности или потребность в неонатальной помощи спустя 48 ч после родов в течение первых 28 дней) и вторичные исходы (серьезные осложнения со стороны матери в первые 6 нед. после родов) не различались в обеих группах. Однако тяжелая АГ чаще развивалась в группе “менее строгого контроля”,

чем в группе “жесткого контроля” [21]. Эксперты по-прежнему обсуждают результаты данного исследования, хотя проведенные два субанализа подтверждают, что профилактика тяжелой АГ имеет преимущества как для матери, так и для ребенка [18, 22].

В США в настоящее время проводится ещё более крупное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy), включающее беременных женщин с ХАГ, которым назначается или не назначается монотерапия при уровне АД 140-159/90-104 мм рт.ст. Кроме того, у пациентов в группе назначения антигипертензивной терапии оценивают конечные точки при достижении целевого АД <140/90 мм рт.ст. или <160/105 мм рт.ст. Первичные конечные точки включают неблагоприятные перинатальные исходы вплоть до 2 нед. после родов (смерть плода и новорожденного, тяжелая ПЭ, отслойка плаценты и преждевременные роды <35 нед. беременности) и рождение маловесного ребенка (вес при рождении <10-го перцентиля). Ожидается, что в исследовании примут участие 4700 больных, что почти в 5 раз больше, чем в исследовании CHIPS [23].

С учетом того, что почти 75% участников, включенных в исследование CHIPS, имели ХАГ, результаты исследования CHAP, вероятно, смогут подтвердить или опровергнуть его результаты, несмотря на то, что дизайны исследований отличаются. Если результаты исследования CHAP в конечном итоге подтвердят преимущества более агрессивной тактики контроля АД, вероятно, потребуется последующий анализ безопасности и преимуществ контроля АД во время беременности при более низких целевых уровнях АД, определенных в рекомендациях АНА/АСС 2017г по контролю АД.

Лечение тяжелой АГ

В соответствии с различными рекомендациями для снижения АД у беременных ранее использовались такие препараты, как гидралазин, блокаторы кальциевых каналов, метилдопа, урапидил, празозин, изосорбид и даже сульфат магния [24]. В последние годы чаще используются внутривенные формы лабеталола, гидралазин, блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин короткого действия) и метилдопа (не являющийся средством первой линии в большинстве стран).

Проведенные 2 метаанализа по изучению эффективности гидралазина, включавшие 35 исследований (3573 женщины) и 21 исследование (893 женщины), показали, соответственно, что беременные, принимающие блокаторы кальциевых каналов, по сравнению с гидралазином, имели меньшую вероятность повышения АД [24, 25]. Было также отмечено, что применение гидралазина связано с увеличением неблагоприятных исходов со стороны как женщины (таких как артериальная гипотензия, кесарево се-

чение, отслойка плаценты, олигурия), так и плода (влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и более низкие показатели по шкале Апгар в течение 1-й минуты по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [25]).

По данным метаанализа семи исследований (с участием 363 женщин) при сравнении перорального нифедипина с внутривенным лабеталолом было обнаружено только статистически значимое снижение частоты побочных эффектов со стороны матери при приеме нифедипина (относительный риск (ОР) 0,57; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35-0,94), при этом не было статистически значимых различий по контролю уровня АД, частоте материнской заболеваемости или смертности, а также влияния на перинатальные показатели [26].

В тройном слепом плацебо-контролируемом исследовании на небольшой популяции (34 пациента) с диагнозом тяжелой ПЭ на фоне лечения сульфатом магния сравнивали сублингвальный нифедипин и внутривенный нитроглицерин. Исследование показало более выраженный и быстрый гипотензивный ответ с меньшей вариабельностью в группе нитроглицерина и отсутствие значимых изменений ЧСС плода, несмотря на терапию вазодилататорами, с сопоставимой частотой побочных эффектов у плода и матери в обеих группах [27].

Таким образом, все 3 агента (нифедипин, лабеталол, гидралазин) продолжают входить в рекомендации международных сообществ [3-7, 9, 10]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями (2020) для пероральной терапии следует использовать метилдопу или нифедипин замедленного высвобождения. Применение диуретиков не показано, т.к. при ПЭ уменьшается объем циркулирующей крови. Для предотвращения эклампсии и лечения судорог рекомендовано внутривенное введение сульфата магния [13].

Тяжелая АГ во время беременности без признаков органной дисфункции расценивается как неосложненный гипертонический криз ("urgency"). АД необходимо снижать менее уровня 160/110 мм рт.ст. с первоначальным снижением на 25% в первые часы лечения и более постепенным снижением в последующие часы. Более интенсивное снижение АД может подвергнуть плод риску вследствие недостаточной перфузии. Напротив, тяжелая АГ, связанная с органной дисфункцией в виде отека легких или острого повреждения почек, считается осложненным гипертоническим кризом ("emergency"), и АД в таком случае следует снижать намного быстрее.

Особое внимание следует уделять предотвращению резкого падения АД, которое может вызвать осложнения у матери или плода в результате падения ниже критических порогов перфузии. Повышенное АД следует снижать до уровня САД 130-140 мм рт.ст./

ДАД 80-90 мм рт.ст. со скоростью 10-20 мм рт.ст. каждые 10-20 мин.

При ПЭ, осложненной отеком легких, ЕСС и РКО рекомендуют использовать нитроглицерин в виде внутривенной инфузии [13, 28]. АД следует снижать со скоростью примерно 30 мм рт.ст. в течение 3-5 мин, после чего следует снижать скорость до достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. [29]. Длительность его применения не должна составлять >4 ч из-за отрицательного воздействия на плод и риска развития отека мозга у матери.

У пациентов с ПЭ с признаками органной дисфункции (например, тяжелой АГ и протеинурией или АГ и неврологическими осложнениями) или эклампсией рекомендуется немедленно назначать сульфат магния для профилактики судорог [3, 12]. Эта рекомендация была определена по данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Magpie Trial, в котором >10 тыс. женщин получали сульфат магния либо плацебо при наличии АД >140/90 мм рт.ст. и протеинурии не менее 30 мг/дл. В результате применения сульфата магния было показано снижение риска ПЭ на 58% и уменьшение материнской смертности по сравнению с плацебо [30]. Эти данные подтверждены в другом исследовании, которое продемонстрировало, что у женщин с тяжелой ПЭ частота эклампсии была ниже на фоне назначения сульфата магния по сравнению с больными, получавшими блокатор кальциевых каналов нимодипин [31].

Данные по применению сульфата магния для профилактики эклампсии у женщин с ПЭ без признаков органной дисфункции более противоречивы и показывают большое количество пациентов (~100), необходимых для лечения для предотвращения одного случая эклампсии [3, 8].

Лечение умеренной (нетяжелой) АГ

В случаях умеренной (нетяжелой) АГ препаратами первого ряда являются метилдопа, лабеталол и нифедипин [3-10]. Очевидно, что существуют определенные различия в рекомендациях, что обусловлено отсутствием данных о преимуществах конкретного лекарственного препарата для предотвращения неблагоприятных исходов матери и плода [3-7, 9-13].

Метилдопа рекомендуется в качестве средства первой линии для контроля АД в соответствии с американскими, канадскими, европейскими, австралийскими/новозеландскими и российскими рекомендациями [3-5, 9-13, 32, 33]. Препарат изучался с 1960-х годов и имеет долгосрочные данные о безопасности у детей, чьи матери принимали его во время беременности [34]. Проспективное когортное исследование, оценивающее исходы беременности в первом триместре воздействия, показало, что его применение не сопровождалось тератогенными эффектами, однако отмечался более высокий уровень

самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов [33]. По данным Кокрановского обзора по применению антигипертензивных препаратов для лечения лёгкой и умеренной АГ, применение метилдопы уступает блокаторам кальциевых каналов и бета-блокаторам в отношении предотвращения тяжелой АГ (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56-0,88, 11 исследований, 638 женщин) и может быть связано с большей частотой кесаревых сечений (скорректированный ОР 0,84; 95% ДИ, 0,84-0,95, 13 исследований, 1330 женщин) [20]. Тем не менее, субанализ исследования CHIPS показал, что женщины, получавшие метилдопу в сравнении с лабеталолом, имели лучшие первичные и вторичные исходы, включая массу тела новорожденного, меньшую частоту тяжелой АГ, ПЭ и преждевременных родов [35]. Кроме того, ретроспективное когортное исследование показало, что применение метилдопы было связано с меньшим числом неблагоприятных исходов у детей, включая респираторный дистресс-синдром, судороги и сепсис, по сравнению с пероральным лабеталолом [36]. Таким образом, метилдопа остается препаратом выбора, пока не будет получено более убедительных доказательств превосходства других антигипертензивных средств.

Пероральный лабеталол считается препаратом первого ряда при умеренной (нетяжелой) АГ во время беременности в соответствии с международными рекомендациями [3-7, 9] и фактически является единственным лекарственным средством первого ряда, рекомендованным британскими руководствами [10]. В проспективном обсервационном исследовании примерно 75% женщин имели положительный ответ на монотерапию пероральным лабеталолом [37]. В более ранних рандомизированных исследованиях, непосредственно сравнивавших его с метилдолой, не было обнаружено его преимуществ в отношении безопасности и эффективности [38, 39], а в другом исследовании показано пограничное превосходство лабеталола в профилактике протеинурии, тяжелой АГ и госпитализаций во время беременности; лабеталол также был независимо связан с меньшим количеством совокупных неблагоприятных материнских и перинатальных событий [40]. Кроме того, исследование, в котором сравнивались амбулаторные показатели АД у беременных, принимающих перорально лабеталол или нифедипин замедленного высвобождения, продемонстрировало, что в группе лабеталола отмечалось более частое снижение ДАД ниже 80 мм рт.ст., что может ассоциироваться с ухудшением маточно-плацентарной перфузии [41]. β -адреноблокаторы (β -АБ) считаются препаратами первого ряда в Канаде (ацебутолол, метопролол, пиндолол, пропранолол) [4]. Австралийские/новозеландские рекомендации включают окспренолол в первую линию лечения нетяжелой АГ во время

беременности [10]. Однако существуют некоторые противоречия в отношении тератогенности и влияния β -АБ на массу тела новорожденных. Известно, что атенолол вызывает задержку внутриутробного развития [41], и многие сообщества не рекомендуют его применять [3, 10-12]. В 2003г Кокрановский обзор применения пероральных β -АБ для лечения легкой и умеренной АГ у беременных (12 исследований, 1346 женщин), в сравнении с отсутствием лечения или плацебо, показал повышенный риск рождения маловесных детей (ОР 1,36; 95% ДИ, 1,02-1,82) [42]. Однако недавнее ретроспективное когортное исследование показало, что после поправки на возраст матери, индекс массы тела и сопутствующие заболевания не было никакой связи между применением β -АБ и сердечными аномалиями плода [43]. Кроме того, международное когортное исследование, которое объединило >15 тыс. женщин, применявших β -АБ в первом триместре беременности, не выявило значимого увеличения риска врожденных пороков развития (ОР 1,07; 95% ДИ 0,89-1,30) [44]. В отличие от этих данных другое когортное исследование, в которое было включено >10 тыс. женщин, использовавших β -АБ на поздних сроках беременности, показало, что риск неонатальной брадикардии и гипогликемии был выше (ОР >1) в группе применения β -АБ (лabetалол, метопролол и атенолол), за исключением неонатальной брадикардии в группе с применением метопролола (ОР 0,59; 95% ДИ 0,32-1,09) [45].

Блокаторы кальциевых каналов, в частности нифедипин пролонгированного действия, являются лекарственными средствами первой линии в большинстве руководств [3-7, 9, 10]. Проспективное когортное исследование показало минимальный профиль тератогенности при приеме блокаторов кальциевых каналов в первом триместре [46]. Кроме того, было выявлено, что они превосходят метилдопу в отношении контроля АД и, возможно, безопаснее, чем лабеталол, в отношении достижения целевых уровней АД [20]. В одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании сравнивался пероральный прием нифедипина и лабеталола у беременных с ХАГ. В группе нифедипина отмечено более выраженное снижение центрального аортального давления (на 7,4 мм рт.ст.) при сопоставимом снижении периферического АД на обеих руках, а также незначительное увеличение количества госпитализаций в отделение интенсивной терапии и побочных эффектов со стороны новорожденных [47].

Данные по амлодипину, другому дигидропиридиновому блокатору кальциевых каналов, очень ограничены. В серии случаев его применения в I триместре беременности был сделан вывод о том, что амлодипин, по-видимому, не обладает тератогенным эффектом [48], а небольшое пилотное исследование, в котором сравнивали амлодипин с фуросемидом

для лечения ХАГ, не выявило различий между ними по материнским или перинатальным исходам [49].

Послеродовая АГ

У большинства женщин АД нормализуется в течение первых дней после родов (29-57% в течение первых трёх дней, 50-85% в течение первой недели), причём сроки нормализации зависят от степени тяжести состояния [50]. В течение первых 5-7 сут. после родов на фоне физиологического увеличения объема циркулирующей крови появляется опасность повышения АД, что требует проведения тщательного мониторинга АД. В исследовании с участием 151 женщины было показано, что у 5,7% из них развилась ПЭ или эклампсия после родов [50]. Другое исследование показало, что из 22 пациенток, поступивших в отделение неотложной помощи с ПЭ в течение 4 нед. после родов, 55% случаев были *de novo* [51]. Послеродовая АГ, помимо гипертензивных нарушений во время беременности, может быть обусловлена ятрогенными причинами: приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, гиперволемией (после регионарной анестезии), болью (при неадекватной анальгезии) и тревожностью [52, 53].

Все антигипертензивные средства, принимаемые кормящей матерью, экскретируются с грудным молоком, однако большинство из них присутствует там в очень низких концентрациях, за исключением пропранолола и нифедипина, концентрация которых в молоке аналогична концентрации в материнской плазме [5, 28].

Для лечения тяжелой послеродовой АГ рекомендуется проводить антигипертензивную терапию до целевых значений САД ниже 160 мм рт.ст. и ДАД <110 мм рт.ст. с возможным использованием урапидила и нитропруссид натрия [10, 54, 55]. Однако данные препараты могут быть использованы в нашей стране в соответствии с инструкцией по применению только после регистрации в установленном порядке. При тяжелой форме АГ или при сосудистых кризах (>150-160/100-110 мм рт.ст. на протяжении >15 мин или изолированном повышении ДАД >120 мм рт.ст. с поражением органов-мишеней) необходимо начинать терапию с предпочтительным применением препаратов быстрого действия (нифедипин, нитроглицерин, нитропруссид натрия внутривенно) [3, 56]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по АГ у взрослых для лечения послеродовой АГ можно использовать любые классы антигипертензивных препаратов. Однако следует избегать применения метилдопы из-за риска развития послеродовой депрессии. В нашей стране проблема осложняется тем, что практически все препараты имеют противопоказания в инструкции по медицинскому применению, что затрудняет назначение медикаментозной коррекции на фоне лактации. В данном аспекте представляют клинический инте-

рес немедикаментозные методы лечения АГ у этой категории пациентов, в т.ч. с учетом рекомендаций по тщательному контролю АД.

Коррекция АД с помощью электростимулятора чрескожного “АВР-051” (ООО “Инферум”, г. Екатеринбург, Россия; регистрационное удостоверение № РЗН 2016/3776 от 31 марта 2016г) представляет собой неинвазивное физиотерапевтическое воздействие импульсным электрическим током низкой частоты в зонах дистальных отделов дерматомеров, расположенных на предплечье левой руки, продолжительностью 5 мин дважды в день [57].

Целью нашего исследования явилась оценка влияния неинвазивной чрескожной электростимуляции на показатели АД и ее безопасность у родильниц в послеродовом периоде.

Рабочая гипотеза: применение “АВР-051” в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии позволяет улучшать контроль АД в течение 14 дней после родов.

Критерии включения:

- 1) возраст от 18 до 44 лет,
- 2) наличие АГ — повышение АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. как минимум при двукратном измерении с интервалом не менее 4-х ч,
- 3) согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) ассоциированные клинические состояния (инсульты, инфаркты и т.д.),
- 2) острые лихорадочные состояния,
- 3) тяжёлые нарушения функций жизненно важных органов,
- 4) повреждение кожных покровов в месте наложения прибора.

Алгоритм проведения исследования

1. 1-3 день после родов:

— отбор пациентов, получение информированного согласия, инструктаж, получение аппаратов “АВР-051” и дневников самоконтроля АД.

2. В течение 14 дней после родов:

— применение аппарата “АВР-051” 2 раза/сут. (утро, вечер), дневников самоконтроля АД с ведением графика, мониторинг по телефону. Максимальная длительность курса процедур “АВР-051” — 14 дней.

Результаты и оценка результатов клинических испытаний

В группу воздействия вошли 8 женщин с различными формами АГ, которым проводилась неинвазивная чрескожная электростимуляция с помощью аппарата “АВР-051” наряду с принимаемыми антигипертензивными препаратами.

В группу сравнения нами были включены 8 женщин с АГ, сопоставимые по возрасту и сопутствующей патологии, которые принимали только антигипертензивные препараты без воздействия аппаратом “АВР-051” (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика родильниц в обеих группах

	Группа 1 (n=8)	Группа 2 (n=8)
Возраст, лет	32,3±4,2	33,1±3,6
Первобеременная, чел.	2	0
Невынашивание беременности, чел.	2	5
ПЭ в анамнезе, чел.	2	0
Анемия, чел.	3	1
Ожирение, чел.	1	1
ХАГ, чел.	3	3
ГАГ, чел.	4	4
ПЭ, чел.	1	1
Своевременные роды, чел.	7	8
Преждевременные роды, чел.	1	0
Оперативные роды, чел.	1	1
Прием метилдопы, чел.	7	4
Прием метилдопы в сочетании с нифедипином, чел.	1	4
Достижение АД <140/90 мм рт.ст., на какие сутки	3,5±1,5	12,6±1,6
Полная отмена антигипертензивного препарата, чел.	3	0

Сокращения: АД — артериальное давление, ГАГ — гестационная артериальная гипертензия, ПЭ — преэклампсия, ХАГ — хроническая артериальная гипертензия.

Таблица 2

Показатели АД и частоты сердечных сокращений у родильниц в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (воздействие)				Группа 2 (сравнение)			
	1-е сут.	7-е сут.	14-е сут.	Эффект	1-е сут.	7-е сут.	14-е сут.	Эффект
САД	141,5±8,2	129,3±4,4	122,3±4,8	-19,2	143,6±7,6	141,2±5,8	133,3±5,4	-13,3
ДАД	90,9±3,0	80,5±3,1	79,5±2,3	-10,4	93±3,5	87,5±4,8	86,0±4,3	-7
ЧСС	84,3±6,2	80,1±6,1	78,8±3,8	-5,5	86,3±3,5	80,0±5,7	79,3±6,5	-6,3

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

В группе 1 в 7 случаях беременности завершались своевременными родами с рождением здоровых детей, в 1 случае (при ПЭ) проведено экстренное кесарево сечение на сроке 36–37 нед. с рождением нормального ребёнка. В группе 2 7 беременностей завершились своевременно, в одном случае было проведено экстренное кесарево сечение на сроке 38 нед. в связи с ПЭ и отслойкой нормально расположенной плаценты. Среди принимаемых препаратов на момент включения родильницы продолжали монотерапию метилдолой (допегитом) в дозе от 500 до 1000 мг или в сочетании с пролонгированным нифедипином в дозе от 30 до 60 мг/сут.

Динамика показателей АД и ЧСС у родильниц в сравниваемых группах представлена в таблице 2.

В результате проведенного испытания медицинского изделия Электростимулятор чрескожный для коррекции АД “АВР-051” в лечении родильниц с различными формами АГ в виде курсового лечения в течение 2 нед. на примере серии родильниц с нетяжёлой АГ можно сделать следующие выводы:

1) достижение целевых уровней АД <140/90 мм рт.ст. наблюдалось уже к 3–5 дню послеродового периода в отличие от группы сравнения, где достиже-

ние показателей обеспечивалось только к 10–14 дню на фоне стандартного подхода;

2) минимизация дозы принимаемых антигипертензивных препаратов, преимущественно метилдопы (250–500 мг) у 5 из 8 родильниц, а у 3 женщин — с последующим полным отказом от приема препарата спустя 14 дней динамического наблюдения; в группе сравнения уменьшить дозу принимаемых препаратов, которые нередко назначались в форме комбинированной терапии, не удавалось;

3) обеспечение положительной динамики показателей систолического и ДАД уже спустя 1 нед. в группе воздействия и отсутствие значимой динамики в группе стандартного подхода;

4) безопасность применения медицинского изделия у родильниц ввиду отсутствия побочных эффектов при его использовании во всех случаях.

Для оценки эффективности данного метода контроля АД у женщин в послеродовом периоде необходимо проведение дальнейших исследований.

Заключение

Международное общество по изучению АГ у беременных (ISSHP) начиная с 1998г активно изучает

подходы различных обществ к проблеме АГ у беременных [58]. До сих пор существуют расхождения в правилах измерения АД, критериях протеинурии и даже терминологии, используемой для классификации гипертензивных нарушений при беременности [3–13]. Всё это отражает необходимость дальнейших исследований, прежде чем будет достигнут консенсус в отношении подходов к диагностике и лечению различных форм АГ у беременных. Несмотря на отличия в рекомендациях различных международных сообществ, в целом, существует консенсус в отношении подходов ведения беременных с тяжёлой АГ и умеренной (нетяжёлой) АГ с признаками органной дисфункции. Тем не менее, целевые уровни АД у беременных остаются предметом дискуссии. В до-

полнение к исследованиям с прямым сравнением различных антигипертензивных препаратов, необходима разработка целенаправленных персонализированных стратегий по ведению беременных с различными формами АГ.

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

Благодарности. Исследование влияния курсового применения стимулятора “АВР-051” на показатели артериального давления у женщин с АГ в послеродовом периоде проводится при поддержке Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и ООО “Инферум” (г. Екатеринбург, Россия).

Литература/References

- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-S22. doi:10.1016/S0002-9378(00)40820-3.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e26-e50. doi:10.1097/AOG.0000000000003020.
- ACOG practice bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e1-e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018.
- Butalia S, Audibert F, Cote AM, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):526-31. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.021.
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165-241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:416-41. doi:10.1016/s1701-2163(15)30588-0.
- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97-104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004.
- Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:e1-29. doi:10.1111/ajog.12399.
- Webster K, Fishburn S, Mareesh M, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366:i5119. doi:10.1136/bmj.i5119.
- Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in pregnancy. 2018. National Recommendations. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(3):91-134. (In Russ.) Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):91-134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
- Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the puerperium. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol). Moscow. 2016. p. 72. (In Russ.) Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол). М. 2016. с.72.
- 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.
- Bernstein PS, Martin JN, Barton JR, et al. Consensus bundle on severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46:776-87. doi:10.1016/j.jogn.2017.05.003.
- Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest.* 2000;118:214-27. doi:10.1378/chest.118.1.214.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2018;138:e426-e483. doi:10.1161/CIR.0000000000000597.
- Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, et al. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):124-31. doi:10.1097/AOG.0000000000000590.
- Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure. *Hypertension.* 2016;68(5):1153-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862.
- Chulkov VS, Vereina NK, Sinitsyn SP, et al. Evaluation of an interrelation of target blood pressure achievement and complications and outcomes of pregnancy in arterial hypertension Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):23-7. (In Russ.) Чулков В.С., Верейна Н.К., Синицын С.П. и др. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):23-7. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-23-27.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD002252. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub4.
- Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372:407-17. doi:10.1056/NEJMoa1404595.
- Pels A, Mol BWJ, Singer J, et al. Influence of gestational age at initiation of antihypertensive therapy: secondary analysis of CHIPS trial data (control of hypertension in pregnancy study). *Hypertension.* 2018;71(6):1170-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10689.
- Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Project (CHAP). Ongoing clinical trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299414>.
- Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD001449. doi:10.1002/14651858.CD001449.pub3.
- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):955-60. doi:10.1136/bmj.327.7421.955.
- Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, et al. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123(1):40-7. doi:10.1111/1471-0528.13463.
- Manzur-Verastegui S, Mandeville PB, Gordillo-Moscote A, et al. Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe pre-eclampsia: a randomized, triple-blind, controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(5-6):580-5. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04838.x.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:2284-309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961.
- Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia.* 2012;67(6):646-59. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07055.x.
- Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877-90. doi:10.1016/s0140-6736(02)08778-0.31.
- Belfort MA, Anthony J, Saade GR, et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 2003;348:304-11. doi:10.1056/NEJMoa021180.
- Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of methyl dopa: a prospective cohort study. *Hypertension.* 2017;70(1):201-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110.

33. Chulkov VS, Sinitsyn SP, Vereina NK, et al. Features of the structure, anamnesis and results of pregnancy in arterial hypertension. Human ecology. 2009;10:49-54. (In Russ.) Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К. и др. Особенности структуры, анамнеза и исходы беременности при артериальной гипертензии. Экология человека. 2009;10:49-54.
34. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, et al. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet. 1982;1(8273):647-9. doi:10.1016/S0140-6736(82)92202-4.
35. Magee LA, von Dadelzen P, Singer J, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the control of hypertension in pregnancy study (CHIPS) trial. BJOG. 2016;123(7):1143-51. doi:10.1111/1471-0528.13569.
36. Xie RH, Guo Y, Krewski D, et al. Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;175:124-8. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.01.019.
37. Stott D, Bolten M, Salman M, et al. A prediction model for the response to oral labetalol for the treatment of antenatal hypertension. J Hum Hypertens. 2017;31(2):126-31. doi:10.1038/jhh.2016.50.
38. Plouin PF, Breart G, Maillard F, et al. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol. 1988;95(9):868-76. doi:10.1111/j.1471-0528.1988.tb06571.x.
39. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, et al. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990;162:960-6; discussion 966-7. doi:10.1016/0002-9378(90)91297-p.
40. Molvi SN, Mir S, Rana VS, et al. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyldopa. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(6):1553-62. doi:10.1007/s00404-011-2205-2.
41. Shawkat E, Mistry H, Chmiel C, et al. The effect of labetalol and nifedipine MR on blood pressure in women with chronic hypertension in pregnancy. Pregnancy Hypertens. 2018;11:92-8. doi:10.1016/j.preghy.2017.12.007.
42. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. BMJ. 1990;301:587-9. doi:10.1136/bmj.301.6752.587.
43. Xie RH, Guo Y, Krewski D, et al. β -blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalized during infancy. BJOG. 2014;121(9):1090-6. doi:10.1111/1471-0528.12678.
44. Bateman BT, Heide-Jorgensen U, Einarsdottir K, et al. β -blocker use in pregnancy and the risk for congenital malformations: an international cohort study. Ann Intern Med. 2018;169(10):665-73. doi:10.7326/M18-0338.
45. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al. Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. Pediatrics. 2016;138(3):e20160731. doi:10.1542/peds.2016-0731.
46. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(3):823-8. doi:10.1016/s0002-9378(96)70307-1.
47. Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, et al. Labetalol versus nifedipine as antihypertensive treatment for chronic hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. Hypertension. 2017;70(5):915-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09972.
48. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. Hypertens Pregnancy. 2007;26(2):179-87. doi:10.1080/10641950701204554.
49. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27:1291-4. doi:10.3109/14767058.2013.852180.
50. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, et al. Postpartum management of hypertension. BMJ. 2013;346:f894. doi:10.1136/bmj.f894.
51. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, et al. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(5):1464-6. doi:10.1016/j.ajog.2004.02.037.
52. Yancey LM, Withers E, Bakes K, et al. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. J Emerg Med. 2011;40(4):380-4. doi:10.1016/j.jemermed.2008.02.056.
53. Ghuman N, Rheiner J, Tendler BE, et al. Hypertension in the postpartum woman: clinical update for the hypertension specialist. J Clin Hypertens. 2009;11(12):726-33. doi:10.1111/j.1751-7176.2009.00186.x.
54. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia. Geneva. 2011. p. 38. ISBN: 978 92 4 154833 5.
55. Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, et al. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(12):1635-42. doi:10.1080/14740338.2016.1237500.
56. Moroz LA, Simpson LL, Rochelson B. Management of severe hypertension in pregnancy. Semin Perinatol. 2016;40(2):112-8. doi:10.1053/j.semperi.2015.11.017.
57. Malakhov VV, Fedorov AA, Gulyaev VYu, et al. The use of percutaneous electrostimulator "ABP-051" for the correction of blood pressure in clinical practice: methodical recommendation. Ekaterinburg: UGMU, 2018. 27 p. (In Russ.) Малахов В.В., Федоров А.А., Гуляев В.Ю. и др. Применение электростимулятора чрескожного "АВР-051" для коррекции артериального давления в клинической практике: методические рекомендации. Екатеринбург: УГМУ. 2018. с.27. ISBN 978-5-907080-13-3.
58. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy. 2001;20(1):IX-XIV. doi:10.1081/PRG-100104165.

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-4140

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью

Чаулин А. М.^{1,2}, Дупляков Д. В.^{1,2}

Натрийуретические пептиды (НУП) являются ключевыми диагностическими и прогностическими биомаркерами для пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Основным механизмом повышения уровней НУП в сыворотке крови, что характерно для СН, является секреция в ответ на растяжение стенки миокарда. Вместе с тем, по данным отечественной и зарубежной литературы сообщается о повышении НУП при целом ряде других состояний, не ассоциированных с СН. Изучение данных причин и механизмов необходимо для совершенствования дифференциальной диагностики СН.

В данной статье рассматриваются механизмы повышения НУП и их диагностическая ценность при СН, а также целом ряде других состояний, таких как острый коронарный синдром и ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, физические нагрузки, почечная недостаточность, прием лекарственных препаратов, обладающих кардиотоксичностью (химиопрепараты), и сакубитрил/валсартана. Также приводятся сведения о возможности определения НУП в биологических жидкостях, полученных неинвазивным путем: мочы и ротовой жидкости.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, физические нагрузки, почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сакубитрил/валсартан, ложноположительные причины повышения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

Чаулин А. М.* — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории; аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alekseymichailovich22976@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, НУП — натрийуретические пептиды, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХПН — хроническая почечная недостаточность, NT-проМНУП — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 11.10.2020

Рецензия получена 24.10.2020

Принята к публикации 20.11.2020



Для цитирования: Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140

Increased natriuretic peptides not associated with heart failure

Chaulin A. M.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}

Natriuretic peptides (NPs) are key diagnostic and prognostic biomarkers for patients with heart failure (HF). The main mechanism for increasing serum NP levels, which is characteristic of heart failure, is secretion in response to myocardial wall distention. At the same time, according to Russian and foreign literature, an increase in NPs is reported in a number of many other conditions that are not associated with HF. The study of these causes and mechanisms is necessary to improve the differential diagnosis of HF.

This article discusses the mechanisms of increasing NPs and their diagnostic value in heart failure, as well as a number of other conditions, such as acute coronary syndrome and coronary artery disease, atrial fibrillation, exercise, kidney failure, taking cardiotoxic drugs (chemotherapy) and sacubitril/valsartan. The article also provides data on identifying NPs in non-invasively obtained biological fluids (urine and oral fluid).

Key words: natriuretic peptides, heart failure, exercise, renal failure, atrial fibrillation, sacubitril/valsartan, false positive causes of elevation.

Relationships and Activities: none.

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ²Samara State Medical University, Samara, Russia.

Chaulin A. M.* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 11.10.2020 **Revision Received:** 24.10.2020 **Accepted:** 20.11.2020

For citation: Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(54):4140. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4140

Введение. Биохимия и физиология натрийуретических пептидов

Лабораторная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является неотъемлемым компо-

нентом лечебно-профилактической стратегии, направленной на раннюю диагностику, улучшение продолжительности и качества жизни пациентов. Поиск новых лабораторных биомаркеров ССЗ и уточнение

Таблица 1

Характеристики различных НУП

Характерный признак	ПНУП	МНУП	NT-проМНУП
Количество аминокислотных остатков	28	32	76
Основное место локализации	Предсердия	В предсердиях и желудочках	В предсердиях и желудочках
Запас в кардиомиоцитах	Большой (во внутриклеточных гранулах)	Минимальный	Минимальный
Базальная сердечная секреция	++	+	+
Ответ транскрипции (считывания) гена на растяжение миокарда	Медленный	Быстрый	Быстрый
Биологическая активность	Есть	Есть	Нет
Период полураспада	Короткий (2 мин)	Средний (20 мин)	Длительный (60-120 мин)
Способы элиминации	Почечная фильтрация, расщепление протеазами в крови	Расщепление протеазами в крови, почечная фильтрация	Почечная фильтрация, расщепление протеазами в крови
Клинический диапазон	0-2000 пг/мл	0-5000 пг/мл	0-35000 пг/мл

Сокращения: МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, NT-проМНУП — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид.

диагностических возможностей старых по-прежнему остаются одними из приоритетных научно-исследовательских направлений [1]. К числу современных ключевых биомаркеров ССЗ, используемых в рутинной клинической практике, относятся кардиоспецифические изоформы тропонинов и натрийуретические пептиды (НУП). Впервые о НУП и их свойствах стало известно в 1981г благодаря работам de Bold AJ, et al. Обнаруженный ими в миокарде предсердий пептид обладал эндокринными свойствами — натрийуретическим действием на мочевыделительную систему, в результате чего ему было дано название предсердный НУП (ПНУП) или НУП типа А. Еще одно историческое название данного пептида — аурикулин (auricula — ушко), было присвоено ввиду того, что данный пептид был найден в ушке предсердия. Данные исследования положили начало пристальному изучению гормональной роли сердца. Впоследствии в 1989г в кардиомиоцитах желудочков был обнаружен мозговой НУП (МНУП) или НУП типа В. Свое название он получил из-за того, что по структуре соответствовал пептиду, обнаруженному ранее в мозге свиньи. И, наконец, третий НУП типа С был идентифицирован в 1991г также в экстрактах головного мозга свиньи [2]. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям стало понятно, что НУП представляют собой семейство генетически различных, но структурно родственных пептидов. Они имеют сходную структурную конформацию, характеризующуюся пептидным кольцом с цистеиновым мостиком, который хорошо сохраняется на протяжении всей эволюции, являясь частью цепи, связывающейся с рецептором НУП, расположенным клетках органов-мишеней. ПНУП и МНУП преимущественно экспрессируются и секретируются кардиомиоцитами (преимущественно предсердий), в связи с чем представляют интерес в качестве био-

маркеров у пациентов с ССЗ. В то же время НУП типа С в основном производится в центральной нервной системе, эндотелии, костной ткани и репродуктивной системе, и его ценность для специалистов, занимающихся проблемами диагностики и лечения ССЗ, пока не установлена [2, 3]. По современным представлениям НУП обладают гормональными/эндокринными (вазодилатация, натрийурез, супрессия альдостерона и эндотелина) и аутокринными/паракринными (антигипертрофические, антифиброзные и проангиогенные) эффектами [3].

НУП синтезируются как пре-прогормоны на рибосомах эндоплазматического ретикула после чего они претерпевают ряд посттрансляционных изменений и превращаются в зрелые пептидные молекулы (гормоны). Основные клинически значимые особенности НУП представлены в таблице 1.

Первичным стимулом для высвобождения ПНУП из кардиомиоцитов является растяжение стенки предсердий [4]. Его уровень в плазме здоровых людей составляет приблизительно 20 пг/мл, а у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в 10-100 раз выше [5, 6]. Период полувыведения очень короткий и составляет примерно 2 мин, а клиренс ПНУП в основном происходит в легких, печени и почках, при этом коэффициенты экстракции составляют 24%, 30% и 35%, соответственно [7, 8].

МНУП, в отличие от ПНУП, в минимальном количестве хранится в гранулах секреторных кардиомиоцитов желудочков и секретируется сразу большими порциями после стимуляции. Его уровень в плазме у здоровых людей составляет примерно 3,5 пг/мл и может повышаться более чем в 100 раз у пациентов с СН [8, 9]. МНУП имеет предшественник — пептид про-МНУП, который расщепляется на активный МНУП и неактивный N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид (NT-проМНУП). Период

полувыведения МНУП составляет примерно 20 мин, а NT-проМНУП приблизительно 120 мин, что повышает его диагностическую ценность [2]. Клиренс МНУП зависит преимущественно от нейтральной эндопептидазы, а клиренс NT-проМНУП — от прямой почечной фильтрации [3, 5].

Показано, что у пациентов с СН уровень МНУП коррелирует со степенью тяжести СН [2, 3, 9]. Использование НУП для подтверждения диагноза СН, определения прогноза или степени тяжести заболевания регламентируется действующими международными рекомендациями [8, 9].

Одним из интересных направлений современных исследований является изучение уровня кардиомаркеров в других биологических жидкостях и прежде всего в моче и ротовой жидкости [1]. В этом отношении изучение НУП в ротовой жидкости может представлять определенный интерес для неинвазивной диагностики СН. Показано, что средний уровень МНУП в ротовой жидкости пациентов с СН достоверно выше, чем у здоровых пациентов. Определение МНУП в слюне может быть полезным методом для диагностики и последующего наблюдения за пациентами с СН, особенно в условиях неотложной помощи [10].

Некоторые факторы, влияющие на уровень НУП

В крупном многонациональном исследовании Breathing Not Properly было показано, что на уровень НУП значимое влияние могут оказывать гендерные и возрастные факторы [11]. Кроме биологических факторов на него оказывают влияние и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий (ФП), почечная недостаточность, физические нагрузки, кардиотоксические эффекты при лечении онкологических заболеваний, прием сакубитрила/валсартана, а также ложноположительные факторы интерференции. Причем некоторые состояния могут как повышать, так или наоборот снижать концентрацию НУП, что может привести к гипер- или гиподиагностике СН. Ниже мы последовательно рассмотрим их влияние на уровень НУП, а также обсудим основные механизмы, лежащие в основе его повышения.

Показано, что индекс массы тела (ИМТ) влияет на выбор пороговых значений в диагностике острой СН. Так, Daniels L, et al. обнаружили, что при наличии ожирения для постановки диагноза СН желательно снизить референтные значения НУП, а при худощавом телосложении, напротив, повысить. В этом исследовании прослеживалась взаимосвязь НУП с ИМТ. Так, средние уровни МНУП у худых пациентов, пациентов с избыточной массой тела и пациентов с тяжелым ожирением, страдающих острой СН, составили 643, 462 и 247 пг/мл, соответ-

ственно. А у пациентов без СН аналогичного телосложения средние значения были 52, 35 и 25 пг/мл, соответственно. В целом, для сохранения чувствительности МНУП у пациентов с тяжелым ожирением следует использовать более низкое референтное значение (≥ 54 пг/мл), а для худых пациентов более высокое (≥ 170 пг/мл), что повышает специфичность в отношении диагностики СН [12]. McCord J, et al., изучая влияние ИМТ на уровни НУП, подтвердили существование зависимости уровня МНУП от веса пациента. Вместе с тем, при коррекции данных по полу, возрасту, тяжести СН и поражения почек, учет ИМТ не привносил дополнительной диагностической ценности [13].

В ряде исследований сообщается о том, что концентрации НУП в сыворотке крови у женщин значительно выше, чем у мужчин, однако конкретные механизмы, лежащие в основе данных особенностей, пока неизвестны [14–17]. У женщин на уровень НУП могут оказывать влияние менструальный статус, статус менопаузы или использование гормональной терапии [18, 19]. Наиболее вероятными причинами гендерных различий уровней НУП считаются эффекты половых гормонов. Сообщалось, что эстрогены оказывают стимулирующее влияние на образование НУП, а андрогены, напротив, ингибируют его [14, 17, 20].

В крупном исследовании Lam C, et al., включившем 4056 пациентов, сывороточная концентрация NT-проМНУП у мужчин была достоверно ниже, чем у женщин в аналогичных возрастных группах независимо от статуса менопаузы и использования гормональной терапии. Кроме этого, у женщин, получавших гормональные контрацептивы, NT-проМНУП оказался выше, чем у женщин, не принимавших их [16]. Вместе с тем, женщины, принимающие гормональные контрацептивы, имели самые низкие уровни свободного тестостерона и самые высокие концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. И у мужчин, и у женщин увеличение NT-проМНУП было связано с уменьшением свободного тестостерона и увеличением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что андрогены подавляют NT-проМНУП и предполагают, что различия в свободном тестостероне могут в значительной степени объяснить половые и гормональные различия в уровнях циркулирующих НУП [14]. Иными словами, между уровнями НУП и глобулина, связывающего половые стероиды, наблюдается прямая связь, а между уровнями НУП и тестостероном обратная связь.

НУП при острых и хронических формах ИБС

Ишемия миокарда приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции левого же-

лудочка (ЛЖ), что приводит к повышению уровня НУП в крови. Кроме того, при гибели клеток сердечной мышцы НУП также будет высвобождаться в кровоток. Таким образом, следует ожидать, что чем больше степень ишемии, тем больше будет повышение уровня НУП. Логично ожидать, что НУП окажется ценным прогностическим биомаркером как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе у пациентов с острым коронарным синдромом.

У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), которые при поступлении имеют уровни МНУП в сыворотке крови >80 пг/мл, отмечается увеличение 30-дневной смертности в 7,2 раза [21]. В исследованиях ASSENT-2 и ASSENT-PLUS сообщалось, что уровень NT-проМНУП при поступлении был независимым маркером однолетней смертности у пациентов с ИМпST, получавших тромболитическую терапию [22]. То же самое отмечено и у пациентов с ИМпST, которым было выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство [23-25]. У пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST уровень НУП также имеет высокую прогностическую ценность в плане прогнозирования госпитальной и шестимесячной смертности [26-28].

При хронической ИБС даже развитие незначительной ишемии миокарда приводило к повышению НУП в сыворотке крови, при этом по прогностической ценности NT-проМНУП превосходил МНУП в предсказании риска развития неблагоприятных событий [29].

НУП и ФП

Хорошо известно, что ФП может вызывать одышку в отсутствии СН, а также приводить к повышению НУП в сыворотке крови. В исследование PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) было включено 599 пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи с жалобами на одышку. Для подтверждения/исключения диагноза ФП всем пациентам выполняли электрокардиографию и определяли уровень NT-проМНУП. У 13% пациентов на момент обращения была выявлена ФП, при этом у них средний уровень NT-проМНУП оказался значительно выше, чем у пациентов без ФП (2934 пг/мл vs 294 пг/мл, $p<0,0001$). У пациентов без острой СН, но имеющих ФП, средний уровень NT-проМНУП был значительно выше, чем у пациентов, не страдающих ФП (932 vs 121 пг/мл, $p=0,02$) [30].

У пациентов ФП рекомендуется использовать более высокие пороговые уровни МНУП и NT-проМНУП для диагностики СН. Исследование BACH (Biomarkers in ACute Heart Failure), включившее 1445 пациентов с острой одышкой, показало, что диагностическая значимость определения МНУП и NT-проМНУП при острой СН снижалась

при наличии ФП [31]. Пороговое значение МНУП, равное 100 пг/мл, имело специфичность 40% и 79% для диагностики острой СН, соответственно, у пациентов с ФП и без нее. У пациентов с ФП пороговый уровень 200 пг/мл приводил к заметному улучшению специфичности диагностики СН по сравнению с обычным пороговым уровнем 100 пг/мл с небольшой потерей чувствительности [31].

Между уровнем НУП и ФП отмечена и обратная связь, а именно — более высокие концентрации НУП являются фактором риска развития ФП [32]. Возможно, это происходит за счет уменьшения эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах предсердий [33].

Возникновение ФП в раннем послеоперационном периоде является плохим прогностическим фактором. По данным метаанализа, включившего 5 исследований, уровень НУП может предсказывать риск развития послеоперационной ФП [32, 33].

НУП и почечная недостаточность

НУП являются низкомолекулярными пептидами, т.к. имеют небольшую молекулярную массу, т.е. могут проходить через гломерулярный фильтр в мочу и гематосаливарный барьер в ротовую жидкость [1, 10]. Ng L, et al. обнаружили, что у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ уровни NT-проМНУП в моче выше, чем в контрольной группе [34]. Нарушение гломерулярной фильтрации, характерное для хронической почечной недостаточности (ХПН), сопровождается ростом сывороточного уровня НУП. Вместе с тем, Franz M, et al. в своем исследовании обнаружили, что у пациентов с нарушением почечной функции экскреция НУП повышается. Прогрессирование почечной недостаточности приводит к значительному увеличению циркулирующих в крови НУП [35].

Показано, что пороговое значение МНУП для диагностики СН может изменяться, если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет <60 мл/мин/1,73 м². Уровень МНУП у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² был в 2-4 раза выше, чем у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [36, 37]. Эти данные согласуются с результатами многонационального исследования Breathing Not Properly с участием 1586 пациентов, у которых была острая одышка и СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Оказалось, что оптимальные пороговые значения для МНУП варьировали от 70,7 до 225,0 пг/мл для СКФ ≥ 90 и <30 мл/мин/1,73 м², соответственно [38]. Таким образом, уровень НУП значительно повышается при снижении СКФ, что оказывает существенное влияние на диагностическую ценность при СН. Вероятно, что у пациентов, страдающих одновременно СН и ХПН, следует использовать более высокие референсные значения, по сравнению с пациентами без ХПН. Наиболее вероят-

ный механизм, ответственный за рост сывороточных уровней НУП при ХПН — нарушение элиминации НУП из организма с мочой.

НУП и физические нагрузки

Длительные и тяжелые физические нагрузки могут неблагоприятным образом сказываться на состоянии кардиомиоцитов, о чем свидетельствует значимое повышение таких кардиомаркеров, как сердечный белок, связывающий жирные кислоты, копептин, тропонин I или T, НУП, и ряда других [39–42]. Scharhag J, et al. обнаружили повышение NT-проМНУП выше референтного интервала у 81 из 105 спортсменов после продолжительных нагрузок на выносливость (марафонского бега, бега на 100 км и марафона на горных велосипедах). Степень увеличения NT-проМНУП зависела от длительности и тяжести физических нагрузок. Наибольшее увеличение уровня NT-проМНУП отмечалось у бегунов, пробежавших 100 км (среднее значение — 200 нг/л; 25/75 перцентиль 115/770 нг/л). NT-проМНУП не был связан с увеличением уровня тропонинов, вызванных физической нагрузкой, но положительно коррелировал со временем физической нагрузки [39]. Учитывая, что после марафонского бега нормализация NT-проМНУП происходит в течение 72 часов, предполагается, что в основе этого лежит проходящее нарушение метаболизма кардиомиоцитов [40]. При нарушении метаболизма в свою очередь происходит закисление внутриклеточной среды, что способствует запуску апоптотических путей, повреждению клеточных мембран и росту мембранной проницаемости, благодаря чему кардиомаркеры могут выходить во внеклеточную среду.

В качестве еще одного гипотетического механизма можно отметить образование и высвобождение мембранных везикул, в составе которых из кардиомиоцита могут выходить и цитоплазматические белки кардиомиоцитов. Подобный механизм впервые описал Schwartz P, проводя эксперименты на изолированных культивируемых кардиомиоцитах *in vitro* [43].

Лекарственные препараты, влияющие на уровень НУП

Повреждение миокарда кардиотоксическими препаратами, в частности химиотерапевтическими средствами, используемыми в лечении онкологических заболеваний, сопровождается повышением НУП в сыворотке крови. Концентрация НУП тесно коррелирует с фракцией выброса ЛЖ и глобальной продольной деформацией ЛЖ после проведенной химиотерапии [44].

Одним из факторов, способствующих изменению концентрации какого-либо кардиомаркера в крови, являются его метаболические особенности, в частности период полужизни, определяемый его деграда-

цией и элиминацией из кровотока. Элиминация многих кардиомаркеров, в т.ч. НУП, осуществляется посредством фильтрации крови в почках. Дegrадация молекул белковой природы, коими являются кардиомаркеры, опосредована действием ферментов внутри и вне клетки. К настоящему моменту времени известно, что НУП, циркулирующие в крови, расщепляются ферментом неприлизин, относящимся к классу цинк-зависимых металлопротеаз. Когда неприлизин блокируется, то молекулы МНУП не расщепляются, дольше циркулируют в крови (аккумулируются) и их концентрация повышается [45, 46]. Сакубитрил в комплексе с антагонистом ангиотензиновых рецепторов валсартаном ингибирует неприлизин, за счет чего повышает концентрацию МНУП в крови. Помимо диагностической ценности это несёт и лечебный эффект, поскольку НУП оказывают благотворное влияние на миокард пациентов с СН [45]. Вместе с тем, фермент неприлизин не расщепляет NT-проМНУП, поэтому ингибирование неприлизина сакубитрилом/валсартаном никак не отражается на концентрации NT-проМНУП. Поэтому у пациентов, принимающих сакубитрил/валсартан, для диагностических целей рекомендуется определять именно NT-проМНУП [45, 46].

Причины ложноположительного повышения НУП

Ложноположительное повышение НУП может быть обусловлено появлением гетерофильных антител [47–49]. Механизм интерференции связан с влиянием гетерофильных антител на иммунологическую реакцию между диагностическим антителом, направленным против НУП, и искомым антигеном. Однако количество описанных в литературе случаев, сообщавших о ложноположительных результатах НУП, обусловленных гетерофильными антителами, значительно уступает числу описанных случаев по влиянию гетерофильных антител на сердечные тропонины. Solter P, et al. выявили влияние собачьих гетерофильных антител на иммуоферментный анализ при определении МНУП [47]. Collin-Chavagnac D, et al. описали клинический случай ложноположительного повышения НУП, обусловленного моноклональными антителами класса IgM у 75-летнего пациента, страдающего заболеванием группы парапротеинемических гемобластозов — макроглобулинемией Вальденстрема [48]. При этом заболевании отмечается опухолевая пролиферация В-лимфоцитов и гиперсекреция моноклональных IgM, которые вызывают интерференцию в иммунохимических лабораторных исследованиях. Еще одной причиной ложнопозитивного повышения НУП может быть ревматоидный фактор [49]. Дополнительными факторами, влияющими на результаты лабораторного определения НУП, могут быть нарушения преаналитического этапа, приводящие к гемолизу, липемии

Таблица 2

Причины и механизмы повышения НУП

Причина повышения НУП	Влияние и механизм повышения НУП
Сердечная недостаточность	Растяжение миокарда предсердий и желудочков
Биологические факторы: — Пол — Возраст — ИМТ	Пациенты женского пола имеют более высокие уровни НУП, предположительно из-за стимулирующего эффекта женских половых гормонов и ингибирующего действия мужских половых гормонов на синтез НУП Возрастные пациенты имеют более высокие уровни НУП Пациенты худощавого телосложения (с более низким ИМТ) имеют более высокие уровни НУП
ИБС и ОКС	Повреждение кардиомиоцитов и выход белков, локализованных в цитозоле, в т.ч. НУП
ФП	Ишемия миокарда из-за нарушения равновесия между объемом доставки кислорода и объемом, необходимым для адекватного функционирования миокарда
Почечная недостаточность	Снижение СКФ приводит к снижению элиминации НУП с мочой и повышению НУП в сыворотке крови
Физические нагрузки	Повышение нагрузки на миокард, транзиторная ишемия, мембранные везикулы
Использование кардиотоксических (химиотерапевтических средств)	Повреждение кардиомиоцитов и выход цитоплазматических ферментов и белков, включая НУП
Применение сакубитрила/валсартана	Сакубитрил/валсартан ингибирует фермент неприлизин, что приводит к аккумуляции НУП
Ложноположительные причины повышения	— Гетерофильные антитела — Ревматоидный фактор — Нарушение преаналитического этапа (гемолиз, липемия, фибриновые сгустки в анализируемой пробе)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НУП — натрийуретические пептиды, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий.

и сгусткам в сыворотке крови [1, 50, 51]. Подобные элементы неблагоприятным образом влияют на оптическую плотность анализируемого раствора, по которой впоследствии проводится расчет концентрации НУП.

Рассмотренные выше основные причины и механизмы повышения НУП представлены в таблице 2.

Заключение

НУП являются ценными биомаркерами, широко используемыми в клинике для диагностики и прогноза течения ряда ССЗ. Повышение уровня НУП при СН происходит из-за растяжения стенки сер-

дечной мышцы, что стимулирует секрецию НУП кардиомиоцитами. Помимо СН существует еще целый ряд причин повышения НУП, в основе которых может лежать множество других, не связанных с растяжением миокарда, механизмов. По некоторым данным, помимо сыворотки крови НУП присутствуют в ротовой жидкости и моче. Дальнейшее изучение и уточнение данных механизмов представляет как клинический, так и исследовательский интерес.

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

Литература/References

- Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66-75. (in Russ.) Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
- Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*. 2011;57(2):131-40. doi:10.1016/j.jcc.2011.01.002.
- Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc*. 2020;4(6):bvaa052. doi:10.1210/endo/bvaa052.
- Nakao K, Sugawara A, Morii N, et al. The pharmacokinetics of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31(1):101-3. doi:10.1007/BF00870995.
- Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-60. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
- Abassi Z, Karam T, Ellaham S, et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther*. 2004;102(3):223-41. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.04.004.
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357-68. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- 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 America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
- Joharimoghadam A, Tajdini M, Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol Pol*. 2017;75(1):71-7. doi:10.5603/KP.a2016.0097.
- Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078-84. doi:10.1016/j.ahj.2004.01.013.
- Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151(5):999-1005. doi:10.1016/j.ahj.2005.10.011.
- McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2247-52. doi:10.1001/archinte.164.20.2247.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):254-8. doi:10.1016/s0002-9149(02)02464-5.
- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-82. doi:10.1016/s0735-1097(02)02059-4.

16. Lam CS, Cheng S, Choong K, et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):618-26. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.042.
17. Clerico A, Fontana M, Vittorini S, Emdin M. The search for a pathophysiological link between gender, cardiac endocrine function, body mass regulation and cardiac mortality: proposal for a working hypothesis. *Clin Chim Acta*. 2009;405(1-2):1-7. doi:10.1016/j.cca.2009.03.050.
18. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(1):109-16. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.040.
19. Kawano H, Nagayoshi Y, Soejima H, et al. B-type natriuretic peptide after hormone therapy in postmenopausal women with chest pain and normal coronary angiogram. *Menopause*. 2008;15(2):352-6. doi:10.1097/gme.0b013e31806548f6.
20. Saenger AK, Dalenberg DA, Bryant SC, et al. Pediatric brain natriuretic peptide concentrations vary with age and sex and appear to be modulated by testosterone. *Clin Chem*. 2009;55(10):1869-75. doi:10.1373/clinchem.2009.123778.
21. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):335-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.033.
22. Björklund E, Jernberg T, Johanson P, et al. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2006;92(6):735-40. doi:10.1136/hrt.2005.072975.
23. Siva Sankara C, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, et al. Prognostic significance of NT-proBNP, 3D LA volume and LV dyssynchrony in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous intervention. *Indian Heart J*. 2015;67(4):318-27. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.023.
24. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, et al. Combined measurement of soluble ST2 and Aminoterminal pro-B-Type natriuretic peptide provides early risk assessment of severity in cardiogenic shock complicating acute coronary syndrome. *Crit Care Med*. 2017;45:e666-e73. doi:10.1097/CCM.0000000000002336.
25. 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.
26. Vogiatzis I, Dapcevic I, Datsios A, et al. A Comparison of Prognostic Value of the Levels of ProBNP and Troponin T in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). *Med Arch*. 2016;70(4):269-73. doi:10.5455/medarch.2016.70.269-273.
27. Schellings DA, Adiyaman A, Dambrink JE, et al. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:471-6. doi:10.2147/VHRM.S117204.
28. Savonitto S, Morici N, Nozza A, et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(1):14-23. doi:10.1177/1479164117735493.
29. Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, et al. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000907. doi:10.1161/JAHA.114.000907.
30. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J*. 2007;153(1):90-7. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.005.
31. Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2013;1(3):192-9. doi:10.1016/j.jchf.2013.02.004.
32. Mandalenakis Z, Eriksson H, Welin L, et al. Atrial natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation in a male population study. The Study of Men Born in 1913 and 1923. *Int J Cardiol*. 2014;171(1):44-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.042.
33. Simmers D, Potgieter D, Ryan L, et al. The use of preoperative B-type natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after thoracic surgery: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(2):389-95. doi:10.1053/j.jvca.2014.05.015.
34. Ng LL, Loke IW, Davies JE, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1043-50. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.058.
35. Franz M, Woloszczuk W, Hörl WH. Plasma concentration and urinary excretion of N-terminal proatrial natriuretic peptides in patients with kidney diseases. *Kidney Int*. 2001;59(5):1928-34. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590051928.x.
36. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):582-6. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.038.
37. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1667-71. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.046.
38. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):571-79. doi:10.1053/ajkd.2003.50118.
39. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, et al. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J*. 2005;150(6):1128-34. doi:10.1016/j.ahj.2005.01.051.
40. Scherr J, Braun S, Schuster T, et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(10):1819-27. doi:10.1249/MSS.0b013e31821b12eb.
41. Perrone MA, Macrini M, Maregnani A, et al. The effects of a 50 km ultramarathon race on high sensitivity cardiac troponin I and NT-proBNP in highly trained athletes [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *Minerva Cardioangiol*. 2020;68(4):305-312. doi:10.23736/S0026-4725.20.05281-0.
42. Martínez-Navarro I, Sánchez-Gómez JM, Collado-Boira EJ, et al. Cardiac Damage Biomarkers and Heart Rate Variability Following a 118-Km Mountain Race: Relationship with Performance and Recovery. *J Sports Sci Med*. 2019;18(4):615-22.
43. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*. 1984;115(3):349-61.
44. Hinrichs L, Mroczek SM, Mincu RI, et al. Troponins and Natriuretic Peptides in Cardio-Oncology Patients-Data From the ECoR Registry. *Front Pharmacol*. 2020;11:740. doi:10.3389/fphar.2020.00740.
45. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):823-37. doi:10.1002/phar.1629.
46. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342-7. doi:10.1136/heartjnl-2014-306775.
47. Solter PF, Oyama MA, Sisson DD. Canine heterophilic antibodies as a source of false-positive B-type natriuretic peptide sandwich ELISA results. *Vet Clin Pathol*. 2008;37(1):86-95. doi:10.1111/j.1939-165X.2008.00002.x.
48. Collin-Chavagnac D, Manchon M, Traulle C, Bernon H. False-positive BNP results in a 78-year-old man caused by monoclonal IgM-kappa: a case report. *Clin Chim Acta*. 2007;384(1-2):179. doi:10.1016/j.cca.2007.05.020.
49. Xu L, Li H, Yang S, et al. Interference in the indirect antiglobulin test and direct antiglobulin test from rheumatoid factor [published online ahead of print, 2019 Dec 19]. *J Int Med Res*. 2020;48(3):300060519892386. doi:10.1177/0300060519892386.
50. Saenger AK, Jaffe AS, Body R, et al. Cardiac troponin and natriuretic peptide analytical interferences from hemolysis and biotin: educational aids from the IFCC Committee on Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(5):633-40. doi:10.1515/cclm-2018-0905.
51. Daves M, Salvagno GL, Cemin R, et al. Influence of hemolysis on routine laboratory cardiac marker testing. *Clin Lab*. 2012;58(3-4):333-6.

Ассоциации показателей обеспеченности квалифицированными кадрами и исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях

Виллевадьде С. В., Звартау Н. Э., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Неплюева Г. А., Зайцев В. В., Авдонина Н. Г., Федоренко А. А., Ендубаева Г. В., Ерастов А. М., Карлина В. А., Панарина С. А., Соловьев А. Е., Павлюк Е. И., Дубинина М. В., Медведева Е. А., Шляхто Е. В.

Увеличение продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ввиду непрерывного прогресса в возможностях медикаментозного лечения и широкого использования инновационных технологий способствует увеличению бремени ССЗ на системы здравоохранения. Принципиальную значимость приобретает развитие кадрового потенциала с высокими требованиями к уровню подготовки специалистов, оказывающих помощь пациентам с ССЗ. Для рационального использования кадровых ресурсов в рамках стратегии достижения целевых показателей федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» необходим не только анализ фактической ситуации с обеспеченностью специалистами, но и потенциальных эффектов кадрового дефицита и дисбаланса на смертность. В обзоре представлены данные об ассоциациях показателей кадрового обеспечения с качеством оказания медицинской помощи и исходами при ССЗ.

Ключевые слова: кадровое обеспечение, врач-кардиолог, специалист, смертность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Виллевадьде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Звартау Н. Э.* — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Неплюева Г. А. — аспирант кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8811-2450, Зайцев В. В. — врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Федоренко А. А. — врач-кардиолог, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-9836-7841, Ендубаева Г. В. — врач-кардиолог, специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Ерастов А. М. — к.м.н.,

специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3218-3502, Карлина В. А. — врач-кардиолог, специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-9912-7789, Панарина С. А. — специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3450-9916, Соловьев А. Е. — руководитель группы по продвижению инновационных технологий в регионах Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-2378-9940, Павлюк Е. И. — врач-кардиолог, специалист группы по продвижению инновационных технологий в регионах Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0108-5996, Дубинина М. В. — врач-кардиолог, специалист отдела анализа нормативных документов в здравоохранении и экспорта медицинских услуг службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-7980-4279, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zvartau_ne@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, БСК — болезни системы кровообращения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 01.12.2020

Рецензия получена 10.12.2020

Принята к публикации 15.12.2020



Для цитирования: Виллевадьде С. В., Звартау Н. Э., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Неплюева Г. А., Зайцев В. В., Авдонина Н. Г., Федоренко А. А., Ендубаева Г. В., Ерастов А. М., Карлина В. А., Панарина С. А., Соловьев А. Е., Павлюк Е. И., Дубинина М. В., Медведева Е. А., Шляхто Е. В. Ассоциации показателей обеспеченности квалифицированными кадрами и исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4236. doi:10.15829/1560-4071-2020-4236

Association of medical staffing and outcomes in cardiovascular diseases

Villevalde S. V., Zvartau N. E., Yakovlev A. N., Solovyeva A. E., Neplyueva G. A., Zaitsev V. V., Avdonina N. G., Fedorenko A. A., Endubaeva G. V., Erastov A. M., Karlina V. A., Panarina S. A., Soloviev A. E., Pavlyuk E. I., Dubinina M. V., Medvedeva E. A., Shlyakhto E. V.

Raised life expectancy of patients with cardiovascular diseases (CVD), due to continuous progress in drug treatment options and widespread use of innovative technologies, increase the burden of CVD on healthcare system. The development of human resources by highly qualified specialists is of fundamental importance. For the rational use of human resources to achieve the targets of federal project on the prevention of cardiovascular diseases, it is necessary not only to analyze the actual situation with medical staffing, but also the potential effects of staff shortages and imbalances on mortality. The review presents evidence of associations between staffing and quality of care and CVD outcomes.

Key words: staffing, cardiologist, specialist, mortality.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Zvartau N. E.* ORCID: 0000-0001-6533-5950, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Solovyeva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Neplyueva G. A. ORCID: 0000-0001-8811-2450,

Zaitsev V. V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Fedorenko A. A. ORCID: 0000-0002-9836-7841, Endubaeva G. V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Erastov A. M. ORCID: 0000-0003-3218-3502, Karlina V. A. ORCID: 0000-0001-9912-7789, Panarina S. A. ORCID: 0000-0003-3450-9916, Soloviev A. E. ORCID: 0000-0003-2378-9940, Pavlyuk E. I. ORCID: 0000-0002-0108-5996, Dubinina M. V. ORCID: 0000-0001-7980-4279, Medvedeva E. A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: zvartau_ne@almazovcentre.ru

Received: 01.12.2020 **Revision Received:** 10.12.2020 **Accepted:** 15.12.2020

For citation: Villevalde S. V., Zvartau N. E., Yakovlev A. N., Solovyeva A. E., Neplyueva G. A., Zaitsev V. V., Avdonina N. G., Fedorenko A. A., Endubaeva G. V., Erastov A. M., Karlina V. A., Panarina S. A., Soloviev A. E., Pavlyuk E. I., Dubinina M. V., Medvedeva E. A., Shlyakhto E. V. Association of medical staffing and outcomes in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4236. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4236

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и потребность в высококвалифицированных кадрах

Последние десятилетия ознаменовались увеличением ожидаемой продолжительности жизни при рождении с 67,2 лет в 2000г до 73,5 лет в 2019г [1]. Это связано с существенными успехами в области диагностики и лечения многих заболеваний, в т.ч. ССЗ. Благодаря эффективной лекарственной терапии и тесной интеграции медицинской помощи с высокими технологиями ССЗ стали менее фатальны, но более распространены. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт в течение десятилетий демонстрируют наибольшие значения показателя DALY (disability-adjusted life year; годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) и потенциальный вклад в утрату “здоровых” лет жизни в возрастных группах 50-74 лет и старше 75 лет [2]. ССЗ продолжают занимать первые позиции в структуре причин госпитализации и смертности населения. В Российской Федерации (РФ) высокая преждевременная смертность населения от болезней системы кровообращения (БСК), на долю которых приходится ~50% всех случаев смерти, является одной из наиболее острых проблем здравоохранения [3].

Текущее бремя ССЗ на системы здравоохранения во всем мире и его прогнозируемый рост определяют необходимость развития кадрового потенциала и компетенций кадровых ресурсов — как факторов, играющих ключевую роль в укреплении здоровья, обеспечении доступности и качества медицинской помощи (рис. 1) [4]. Под кадровыми ресурсами кардиологического профиля следует понимать целую

команду специалистов, работающих вместе и реализующих принцип преемственности. Однако в центре системы принятия решений оказываются врачи-кардиологи, взаимодействующие с пациентами на всех стадиях сердечно-сосудистого континуума и на всех этапах оказания медицинской помощи. Широкое использование инновационных методов лечения ССЗ и информационно-коммуникационных технологий устанавливают высокие требования к образованию, профессиональным компетенциям и навыкам современного врача-кардиолога.

С целью совершенствования медицинской инфраструктуры и повышения доступности и качества медицинской помощи и, как следствие, увеличения продолжительности жизни населения до 78 лет к 2030г, Правительством РФ был утвержден национальный проект “Здравоохранение”, включающий 8 федеральных проектов, в т.ч. проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Снижение смертности от БСК до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г — приоритетная цель [5]. Ее достижение во многом зависит от обеспеченности отрасли квалифицированными специалистами. Дефицит или неравномерное территориальное распределение специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ, могут иметь критическое значение в реализации национальных целей. Ранее выполненные исследования свидетельствуют о прогностической значимости госпитализации и лечения ССЗ в профильных отделениях [6, 7], что может быть связано с их лучшим оснащением, возможностью более интенсивного мониторинга, своевременного распознавания и лечения опасных для жизни ос-



Рис. 1. Развитие кадрового потенциала и компетенций кадровых ресурсов — как факторов, играющих ключевую роль в обеспечении доступности и качества медицинской помощи при ССЗ.

Примечание: возрастающее бремя ССЗ является основным фактором, определяющим высокую потребность в квалифицированных специалистах кардиологического профиля и нарастающего относительного и абсолютного кадрового дефицита в системе оказания медицинской помощи пациентам с ССЗ, что отражается в ухудшении клинических исходов у пациентов с ССЗ. Стратегии, касающиеся как наращивания численности специалистов, так и улучшения качества их подготовки могут повысить эффективность всей системы оказания помощи больным с ССЗ. Желтым цветом обозначены основные вызовы для систем организации помощи больным с БСК, зеленым цветом — пути решений обозначенных трудностей. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, НМО — непрерывное медицинское образование, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ложнений, более частым назначением препаратов с доказанным влиянием на выживаемость, но также и кадровым потенциалом. В представленном обзоре суммированы имеющиеся данные об ассоциациях показателей кадрового обеспечения врачами-кардиологами и параметрами качества оказания медицинской помощи, исходами при ССЗ.

Обеспеченность кардиологами в стационаре и госпитальные исходы при ССЗ

При острых или декомпенсации хронических ССЗ, потребности в неотложной медицинской помощи ключевым фактором, помимо своевременности и профильности госпитализации, может быть обеспеченность стационара высококвалифицированными специалистами. Нехватка врачей-кардиологов в стационаре потенциально может приводить к задержкам в назначении жизнеспасующей терапии, а также к упущению возможностей по улучшению отдаленных исходов — стабилизации и коррекции значимых факторов риска, назначения оптимальной

медикаментозной терапии и плана дальнейшего ведения, обучения пациентов.

Для оценки потенциальных взаимосвязей между кадровым обеспечением стационара и госпитальными исходами использовались различные показатели — наличие врачей-кардиологов и их число, нагрузка на специалистов по отношению к объемам помощи в год или количеству прикрепленного населения (табл. 1).

Одной из лидирующих причин госпитализации пациентов с ССЗ является декомпенсация сердечной недостаточности (СН). По данным европейских исследований, в течение года госпитализируются 32-44% пациентов с СН, большую часть из них составляют люди старше 65 лет [8, 9]. Частота повторных госпитализаций при СН ассоциирована со смертностью и обратно коррелирует с числом коек для неотложной помощи в регионе [10]. В анализе административной базы данных Японии среди пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН в ста-

Таблица 1

Исследования, посвященные изучению влияния обеспеченности кардиологами стационаров на исходы пациентов с ИМ/острым коронарным синдромом, СН

Автор, год публикации	Анализируемые параметры/объем выборки	Результаты
Sasaki, et al., Япония, 2014 [11]	Пациенты с ОЧН (n=38668), госпитализированные в больницы скорой помощи (n=546) в период с 2010 по 2011гг. Больничная летальность, скорректированная по полу и возрасту.	В больницах с большей укомплектованностью кардиологами госпитальная летальность ниже (5,4% vs 7,1%, p<0,001 в группе с числом кардиологов >10 vs группы с числом кардиологов 1-4).
Kanaoka, et al., Япония, 2019 [12]	Пациенты с СН (n=154290), госпитализированные в отделение неотложной помощи больниц (n=770) в период с 01.04.2012 по 31.03.2014. Подгруппы, разделенные по квартилям в соответствии с отношением числа кардиологов на 50 кардиологических коек. Госпитальная летальность.	Снижение риска госпитальной смерти при увеличении отношения числа кардиологов в расчете на 50 кардиологических коек. Для подгрупп со значением показателя 9,7 (8,8-10,1) и 16,7 (14,0-23,8) соответствующий ОР 0,81, 95% ДИ 0,71-0,91; p<0,001 и ОР 0,68, 95% ДИ 0,59-0,77; p<0,001.
Wu, et al., Тайвань, 2020 [13]	Пациенты, госпитализированные в стационары по поводу ССЗ (n=6264), в период с 2008 по 2013гг. Госпитальная летальность. Риск развития осложнений во время госпитализации.	Смертность пациентов, лечение которых проводили кардиологи, была ниже, чем в группе пациентов, лечение которых осуществляли врачи других специальностей: ОШ 0,37, 95% ДИ 0,29-0,47. Число осложнений, таких как пневмония, септицемия, инфекция мочевыводящей системы, было выше, если лечение осуществляли не кардиологи.
Yoneyama, et al., Япония, 2019 [14]	Пациенты старше 18 лет (n=896171), госпитализированные по поводу широкого спектра ССЗ за период с 01.04.2012 по 31.03.2013. Кардиологи, имеющие сертификат специалиста (n=11 687). Показатель нагрузки на специалистов — число коек на 1 сертифицированного кардиолога. Госпитальная летальность от всех причин.	Большее число сертифицированных кардиологов ассоциировано со снижением госпитальной летальности (ОР 0,980, 95% ДИ 0,975-0,986; p<0,01) вне зависимости от оснащения стационара и характеристик пациентов. Увеличение госпитальной смертности при увеличении показателя "число коек на 1 сертифицированного кардиолога": ОР 1,012, 95% ДИ 1,008-1,015; p<0,01.
Kulkarni, et al., США, 2013 [18]	Пациенты старше 65 лет, госпитализированные с ИМ (n=171126) и СН (n=352853). Число кардиологов на 100 тыс. населения старше 65 лет в 306 регионах, имеющих стационары в 2010г. Риск смерти в течение 1 мес. и последующего года.	Риск смерти в течение 30 дней и 1 года выше в регионах с меньшей обеспеченностью кардиологами: для пациентов с ИМ — ОШ 1,13, 95% ДИ 1,06-1,21; p<0,0002 и ОШ 1,06, 95% ДИ 1,00-1,12; p<0,0571; для пациентов с СН — ОШ 1,19, 95% ДИ 1,12-1,27; p<0,0001 и ОШ 1,09, 95% ДИ 1,04-1,13; p<0,0001.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ционары без кардиологов, госпитальная летальность была существенно выше и с поправкой на значимые прогностические факторы (пол, возраст, путь госпитализации, функциональный класс СН, дыхательная недостаточность, ИБС, артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), жизнеугрожающие аритмии, нарушение функции почек, шок) составила 10,7% по сравнению с 5,4%, 7,0% и 7,1% в стационарах с наличием в штате ≥ 10 , 5-9 и 1-4 кардиологов, соответственно [11]. Отмечены существенные различия в практике ведения пациентов с СН: более частое назначение терапии и лечебно-диагностических вмешательств в стационарах с лучшей обеспеченностью кардиологами [11].

В другом исследовании продемонстрировано снижение риска внутрибольничной летальности на 30% для популяции пациентов, госпитализированных с СН в стационары с наибольшим отношением числа кардиологов к 50 койкам стационара [12]. При делении всех стационаров на квартили в группе с наи-

большим значением показателя (16,7) по сравнению с наименьшим (4,4) показан рост назначения терапии бета-блокаторами в среднем на 59%, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента — на 38%, антагонистов минералокортикоидных рецепторов — на 27% [12]. Таким образом, более высокое качество ведения пациентов с СН кардиологами может приводить к улучшению внутрибольничных исходов, но также, потенциально за счет большей частоты назначения оптимальной медикаментозной терапии, снижающей смертность, — к улучшению отдаленных исходов.

Примечательно, что более грамотное ведение в стационаре пациентов с ССЗ кардиологами, по сравнению с врачами некардиологического профиля, помимо улучшения выживаемости может быть также ассоциировано со снижением риска пневмонии, септицемии, инфекции мочевыводящей системы, как продемонстрировано в исследовании с использованием метода псевдорандомизации

(propensity score matching) с учетом возраста, пола, уровня дохода, диагноза, наличия АГ, сахарного диабета 2 типа (СД 2), терминальной стадии хронической болезни почек, цирроза печени, гиперлипидемии, болезни Паркинсона, количества госпитализаций и частоты визитов в отделение неотложной помощи [13]. Этот факт особенно важен с учетом увеличения количества пациентов с ССЗ, одновременно страдающих внесердечной патологией.

В другом крупном национальном исследовании Японии (табл. 1) продемонстрировано, что большее число кардиологов, имеющих сертификат специалиста, ассоциировано со снижением летальности у пациентов, госпитализированных с широким спектром ССЗ в скоромощной стационар, вне зависимости от его оснащенности, демографических характеристик пациентов и варианта ССЗ [14]. Однако данные ассоциации были более выражены для небольших стационаров. Появление относительного дефицита специалистов в крупных стационарах с увеличением количества коек и нагрузки на врача (высокое соотношение “число коек на 1 сертифицированного кардиолога”) сопровождалось увеличением госпитальной летальности [14]. В другом исследовании (Medicare, США, 2004-2006), напротив, показано снижение 30-дневной смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и СН при госпитализации в стационар с высоким ежегодным объемом медицинских услуг при данных состояниях [15]. Однако авторами установлен пороговый уровень объемов, после превышения которого снижения смертности не наблюдается. Данные результаты подчеркивают, что количество специалистов и объемов (определяющих опыт специалиста и имеющих важное значение, в частности, при выполнении чрескожных коронарных вмешательств и аортокоронарного шунтирования [16, 17]) не являются единственными параметрами, влияющими на исходы. Принципиальным является не столько количество, сколько нагрузка на специалистов, что должно учитываться при территориальном планировании специализированной медицинской помощи, определении маршрутизации пациентов с острыми ССЗ и регламента взаимодействия учреждений. В частности, результаты изучения плотности территориального распределения кардиологов (отношение количества специалистов к прикрепленному населению в возрасте старше 65 лет) свидетельствуют, что для регионов с низкой плотностью обеспеченности кардиологами характерна более высокая 30-дневная и годовая смертность пациентов с ИМ (на 13% и 6%) и СН (на 19% и 9%) [18].

Наблюдение кардиологом на амбулаторном этапе и прогноз больных ССЗ

Формирование “бесшовной” модели ведения пациентов с хроническими ССЗ, в особенности пожилых и коморбидных, получающих медицинскую по-

мощь в различных лечебных учреждениях и у различных специалистов, может снизить смертность от БСК [19]. Одним из решений является создание в каждом регионе системы управления сердечно-сосудистыми рисками, важным компонентом которой является организация преемственности между стационарным и амбулаторным этапами оказания медицинской помощи [20]. Преемственность позволяет снизить количество повторных госпитализаций и риск смерти [21]. Изучение роли специалиста, осуществляющего ведение пациентов, выписанных из стационара после острого сердечно-сосудистого события, может помочь в планировании и организации наиболее эффективной модели диспансерного наблюдения.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что амбулаторное наблюдение кардиологом позволяет снизить риск неблагоприятных событий (табл. 2). Среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с анамнезом СД 2, предшествующего ИМ и/или коронарной реваскуляризации, других известных ССЗ, выписанных из отделения дифференциальной диагностики боли в грудной клетке и пришедших в течение 30 дней после выписки на амбулаторный визит к кардиологу, наблюдалось снижение риска ИМ или смерти на 15% по сравнению с пациентами с визитом к врачу общей практики и на 21% — по сравнению с пациентами без амбулаторного визита [22]. Данные ассоциации наблюдались с поправкой на широкий спектр влияющих факторов и несмотря на более поздний визит к кардиологу (через медиану 12 (5-20) дней после выписки vs 7 (2-15) дней для врача общей практики) и большую долю пациентов с наличием факторов риска и предшествующих ССЗ. Для пациентов в группе наблюдения у кардиолога установлена более высокая частота назначения диагностического обследования, включая стресс-тесты, эхокардиографическое исследование, а также основных классов сердечно-сосудистых препаратов и коронарной реваскуляризации [22]. При аналогичном анализе популяции пациентов без сахарного диабета и предшествующих ССЗ [23] наблюдение кардиолога совместно с врачом первичной медицинской помощи по сравнению с отсутствием визита к врачу в течение 30 дней после выписки ассоциировалось со снижением риска смерти и смерти или ИМ на 27% и 19%, соответственно. Визит к кардиологу ассоциировался с тенденцией к снижению риска смерти на 20% и смерти или ИМ на 13%, в то время как улучшения исходов при наблюдении только врачом первичного звена по сравнению с отсутствием наблюдения не отмечалось [23]. Группы пациентов, в наблюдении которых принимал участие кардиолог, характеризовались большей частотой использования диагностических тестов, реваскуляризации миокарда и назначения терапии ИБС [23].

Таблица 2

Влияние специализации врача, осуществляющего амбулаторное наблюдение, на клинические исходы

Автор и год исследования	Выборка	Анализируемые группы	Влияние на тактику ведения	Влияние на исходы
Czarnecki, Канада, 2013 [22]	Пациенты старше 18 лет, выписанные на амбулаторное лечение из отделений дифференциальной диагностики боли в грудной клетке (n=56767) высокого сердечно-сосудистого риска (сопутствующий СД 2, предшествующие ССЗ, хирургические вмешательства на сердце).	3 группы в зависимости от визита и специальности врача амбулаторного звена в первые 30 дней после выписки: 1. Кардиолог 2. Врач первичного звена 3. Без врача	Частота в группах 1, 2, 3: эхокардиография 38,9%, 15,8%, 9,9%; ЧКВ 5%, 1%, 0,7%; терапия статинами 71,5%, 58,9%, 53,4%; иАПФ/БРА 72%, 65,1%, 61,7%; ББ 62,2%, 49,7%, 48,6%.	Снижение риска смерти от всех причин или госпитализации по поводу ИМ: в группе 1 по сравнению с группой 3 (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78-0,92; p<0,001) и по сравнению с группой 2 (ОР 0,79, 95% ДИ 0,71-0,88; p<0,001). Увеличение риска повторных госпитализаций в отделение дифференциальной диагностики болевого синдрома в группе 1 vs группы 3: 13,2% и 11,9%.
Czarnecki, Канада, 2014 [23]	Пациенты старше 50 лет, выписанные на амбулаторное лечение из отделений дифференциальной диагностики боли в грудной клетке (n=216527) низкого сердечно-сосудистого риска (без ССЗ, хирургических вмешательств на сердце, СД 2).	4 группы в зависимости от визита и специальности врача амбулаторного звена в первые 30 дней после выписки: 1. Кардиолог 2. Кардиолог и врач общей практики совместно 3. Врач общей практики 4. Без врача	Частота в группах 1, 2, 3, 4: стресс тесты 71,8%, 71,9%, 28,4%, 15,6%; коронарная реваскуляризация 5,4%, 6,4%, 0,8%, 0,9%; терапия статинами: 51,8%, 53,9%, 38,4%, 32,6%; иАПФ/БРА 51,4%, 56,2%, 45,5%, 38%.	Риск смерти от всех причин в течение года после выписки ниже в группе 2 по сравнению с группой 4 (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,63-0,85; p<0,001), в группе 1 по сравнению с группой 4 (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,65-0,99; p<0,042).
Singh, Канада, 2017 [25]	Пациенты с впервые зарегистрированной ФП (n=2902) в возрасте от 20 до 80 лет, обратившиеся в отделение неотложной помощи.	2 группы в зависимости от специализации врача, осуществляющего амбулаторное наблюдение в течение последующего года: 1. Кардиолог 2. Врач общей практики	Более частое назначение в группе 1 по сравнению с группой 2: АВК 46,8% vs 39,6%; НОАК 18,1% vs 14,2%; ЭхоКГ 51,9% vs 24,5%; стресс-тесты 30,6% vs 13,7%; КАГ 11,2% vs 0,3%; ЧКВ 1,6% vs 0%.	В группе 1 по сравнению с группой 2 ниже смертность в течение года (5,3% vs 7,7%, ОР 0,68, 95% ДИ 0,55-0,84; p<0,001), выше частота повторных госпитализаций с ФП (17,9% vs 8,2%, ОР 2,3, 95% ДИ 2,0-2,7; p<0,001), госпитализаций с инсультом (1,7% vs 0,5%, ОР 3,4, 95% ДИ 1,8-6,1; p<0,001), госпитализаций с кровотечением (3,1% vs 2%, ОР 1,5, 95% ДИ 1,1-2,1; p<0,001), госпитализаций с СН (3,2% vs 1,4%, ОР 2,2, 95% ДИ 1,5-3,1; p<0,001).
Perino, США, 2017 [26]	Пациенты с впервые зарегистрированной ФП (n=184161), обратившиеся в отделение неотложной помощи.	2 группы в зависимости от специализации врача, осуществляющего амбулаторное наблюдение в течение первых 90 дней после установления диагноза: 1. Кардиолог 2. Врач первичного звена	В группах 1 и 2: назначение антикоагулянтной терапии 70,3% и 58,8% (p<0,0001); препараты для контроля ЧСЖ 90,1% и 80,5% (p<0,0001); препараты для контроля ритма 20,8% и 11,0% (p<0,0001); антиагреганты 42,6% и 28,6% (p<0,0001); статины 65,6% и 58,1% (p<0,0001).	Снижение риска смерти в течение 90 дней в группе 1 по сравнению с группой 2: ОР 0,89, 95% ДИ 0,88-0,91, p<0,001.
Hawkins, Канада, 2019 [27]	Пациенты старше 18 лет с впервые зарегистрированной ФП (n=7986), обратившиеся в отделение неотложной помощи.	Группы в зависимости от специализации врача, осуществляющего амбулаторное наблюдение в последующие 90 дней после установления диагноза: 1. Кардиолог 2. Терапевт 3. Не специалист 4. Без наблюдения	Частота в течение года наблюдения в группах 1, 2, 3, 4: ХМЭКГ 26,5%, 20,5%, 17,2%, 8,5%; ЭхоКГ 85,1%, 72,4%, 49,5%, 30%; кардиоверсия 30,3%, 25,9%, 16,9%, 28,1%; ангиография 6%, 5,5%, 2,7%, 1,8%; назначение АВК 28,8%, 22,1%, 25,2%, 12,2%; ББ 48,9%, 42,9%, 43,1%, 17,5%.	Через 12 мес. пациенты, наблюдавшиеся у кардиолога, по сравнению с пациентами без наблюдения кардиологом имели ниже риск смерти (ОР 0,72, 95% ДИ 0,55-0,93); инсульта (ОР 0,60, 95% ДИ 0,37-0,96); больших кровотечений (ОР 0,69, 95% ДИ 0,53-0,89).

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, НОАК — пероральные антикоагулянты не антагонисты витамина К, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСЖ — частота сокращения желудочков, ЭхоКГ — эхокардиография.

Следует отметить, что данные о более частом следовании действующим клиническим рекомендациям, назначении расширенного обследования и оптимальной медикаментозной терапии врачами-кардиологами были многократно подтверждены в подгруппах первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики [24], у пациентов с ФП и хронической СН (ХСН) [25-28]. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем пациентов с впервые зарегистрированной ФП ($n=184161$, США), также выявлено снижение риска смерти в первые 90 дней наблюдения на 11% и более частое назначение антикоагулянтной и антиаритмической терапии, статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов к ангиотензину II [26]. Среди пациентов с впервые диагностированной ФП, наблюдавшихся в течение года кардиологами, смертность от всех причин, а также частота инсульта, больших кровотечений была значительно ниже по сравнению с пациентами, не посещавшими кардиолога [27]. В другом ретроспективном популяционном исследовании пациентов с впервые зарегистрированной ФП и обратившихся в отделение неотложной помощи ($n=2902$, Онтарио, Канада) смертность в случае наличия консультации кардиолога в течение последующего года наблюдения была на 32% ниже по сравнению с группой без таковой. Однако наблюдалась более высокая частота повторных госпитализаций с ФП, СН, инсультом [25]. Исследование проводилось с использованием метода псевдорандомизации (propensity score matching), с учетом пола, возраста, социально-экономического статуса, осмотра кардиологом за время пребывания в отделении неотложной помощи и в течение 2 лет, предшествующих госпитализации, кардиоверсии, повторных госпитализаций в отделение неотложной помощи, наличия СН, СД 2, инсульта, АГ, кровотечения, сопутствующей патологии, риска тромбоэмболических осложнений по CHA₂DS₂VASc.

Обратная корреляция обеспеченности кардиологами на 100 тыс. населения с частотой профильных госпитализаций ($r=-0,34$, $p<0,01$) была показана в крупном исследовании, проведенном в Канаде, при этом данной взаимосвязи не прослеживалось между числом госпитализаций и обеспеченностью врачами первичного звена. Однако обеспеченность кардиологами также ассоциировалась с большей частотой использования различных диагностических исследований сердечно-сосудистой системы (относительный риск (RR) 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09-1,10, $p<0,001$), в т.ч. коронароангиографии (RR 1,03, 95% ДИ 1,02-1,04, $p<0,001$) и эхокардиографии (RR 1,16, 95% ДИ 1,15-1,17; $p<0,001$) и неинвазивных тестов (RR 1,10, 95% ДИ 1,10-1,11; $p<0,001$) [29]. Вероятно, интерпретация увеличения риска госпитализаций с учетом более грамотной лечебно-диагностической тактики при наблюдении кардиологом

не должна рассматриваться как негативный тренд, а, скорее, как проявление настороженности в отношении предотвращения развития неблагоприятных исходов.

Особенно сложную популяцию больных с высоким риском неблагоприятных исходов представляют пациенты с ХСН. В российском исследовании RUS-HF показана лучшая выживаемость при лечении в специализированных отделениях и последующем наблюдении в течение 3 лет после выписки в группах кардиологов-специалистов по ХСН и кардиологов федерального центра по сравнению с кардиологами регионального центра (80,3% и 77,9% vs 52%) [28]. Можно ожидать, что в специализированных учреждениях исходы при ХСН лучше за счет участия в лечении мультидисциплинарной бригады, технических возможностей, накопленного опыта, высокого профессионального уровня специалистов, как и большей частоты назначения терапии, влияющей на прогноз [28]. Зарубежные исследования в данной области также демонстрируют более частое применение основных групп препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с ХСН, при совместном наблюдении после выписки пациентов, госпитализированных с СН в отделение неотложной помощи, кардиологами и врачами общей практики по сравнению с наблюдением только врачами общей практики или отсутствием амбулаторного наблюдения [30].

Ассоциированное с наблюдением кардиолога снижение риска смерти после выписки следует интерпретировать аккуратно. Само наличие визита после выписки может отражать сразу нескольких факторов как организационных (наличие системы координированной помощи и преемственности этапов), так и связанных с характеристиками пациента — большей приверженности к лечению и, возможно, меньшей тяжестью состояния, позволяющей прийти на амбулаторный визит. С другой стороны, поправка на множественные, потенциально определяющие прогноз, факторы, убедительно свидетельствует о наличии “эффекта специалиста” на улучшение качества медицинской помощи и прогноз при ССЗ.

Вопрос, врач какой специальности должен наблюдать пациентов на амбулаторном этапе, все же не может быть решен однозначно. Одним из успешных направлений кадровой политики в системе оказания помощи больным с ССЗ является внедрение в клиническую практику команд, включающих медицинских сестер с высшим образованием, клинических фармакологов, ассистентов врачей. При таком подходе также может быть достигнут высокий уровень качества медицинских услуг. В частности, крупное продольное когортное исследование IMPROVE HF, проведенное с целью оценки качества ведения пациентов с ХСН или дисфункцией левого желудочка вследствие перенесенного ИМ на амбулаторном

этапе, включавшем пациентов 162 кардиологических практик ($n=14891$, США), не показало значимых различий в соответствии лечения актуальным клиническим рекомендациям в группах пациентов, наблюдавшихся с участием ассистентов врачей и медицинских сестер и только врачами. Кроме того, в кардиологических практиках, укомплектованных ассистентами врача и медицинскими сестрами с высшим образованием, чаще проводилось обучение пациентов с ХСН [31]. В другом исследовании амбулаторного наблюдения пациентов после перенесенного ИМ командой или только врачами также не выявлено значимых различий в смертности в течение 90 дней после выписки (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,18, 95% ДИ 0,98–1,42), медикаментозном лечении (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,89–1,08), риске повторных госпитализаций (ОШ 1,11, 95% ДИ 0,99–1,26) [32]. При этом пациенты, наблюдаемые командой, чаще страдали СД 2 (37% vs 33%), СН (20% vs 16%), были выписаны в лечебное учреждение (21% vs 13%), имели больше визитов в течение 90 дней наблюдения (медиана количества визитов 6 vs 5) [32].

Обеспеченность населения кардиологами и смертность от БСК

Результаты исследований свидетельствуют, что среди широкого спектра факторов, влияющих на смертность от БСК, важную роль играет обеспеченность населения специалистами и доступность квалифицированной специализированной медицинской помощи. Прогностическая значимость визита к специалисту убедительно продемонстрирована для пациентов с хроническими заболеваниями (СН, ИБС, хронической обструктивной болезнью легких или бронхиальной астмой), живущих в сельских районах. Посещение специалиста, по сравнению с одним или несколькими визитами к врачу первичной медицинской помощи, было ассоциировано со снижением частоты потенциально предотвратимых госпитализаций на 15,9% и смерти на 16,6% [33].

Взаимосвязи смертности от БСК и количеством врачей-кардиологов обнаружены в крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном с использованием данных по обеспеченности врачами первичного звена систем здравоохранения 3142 территориальных округов США с 2005 по 2015 гг. Установлено, что после коррекции на социально-экономические и демографические факторы рост обеспеченности на 10 кардиологов на 100 тыс. населения ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой смертности на 49,4 случая на 1 млн населения (95% ДИ от -76,8 до -22,0 случаев смерти на 1 млн населения). Однако авторами также отмечено снижение сердечно-сосудистой смертности на 30,4 случаев на 1 млн населения при увеличении на 10 врачей первичного звена (95% ДИ от -52,4 до -8,4). Полученные результаты подчеркивают существенную роль кадрового обеспечения,

в т.ч. системы первичной медико-санитарной помощи, в исходах при ССЗ [34].

В поперечном исследовании ассоциаций между различными индикаторами обеспеченности региональных систем здравоохранения и показателями здоровья популяции в 16 федеральных землях Германии установлена обратная корреляционная связь между числом кардиологов и заболеваемостью ССЗ [$\beta=-0,689$, $p=0,031$], при этом статистически значимых ассоциаций между обеспеченностью врачами общей практики и конечными точками не выявлено [35]. Суммарное количество жителей на 1 отделение дифференциальной диагностики болевого синдрома в грудной клетке прямо коррелировало с показателем заболеваемости ССЗ [$\beta=42,730$, $p=0,036$] и смертности от них [$\beta=4,962$, $p=0,002$], что может быть частично объяснено относительным дефицитом специалистов. Социально-экономические характеристики федеральных земель могли потенциально повлиять на результаты, поскольку их влияние на показатели смертности и востребованности в медицинской помощи доказаны во многих исследованиях [36].

Заключение

Несмотря на различия методологии исследований и анализируемых показателей, наблюдательный характер исследований, вероятность систематической ошибки отбора и недоучета потенциально влияющих факторов, результаты большинства работ согласуются и убедительно подчеркивают принципиальную роль получения помощи при ССЗ у врача-кардиолога. “Эффект специалиста” на исходы при ССЗ показан как для различных популяций пациентов, так и для различных этапов оказания медицинской помощи. Дефицит кардиологов критичен для достижения устойчивого темпа снижения смертности от ССЗ. Если в целом в рамках эффективной кадровой политики важно достижение соответствия обеспеченности кадрами потребностям в них, преодоление дефицита врачей по отдельным специальностям, устранение географических диспропорций и общий высокий уровень профессиональной квалификации практикующих специалистов, то для стратегически грамотного выбора регионального направления развития кадровой службы и обеспечения ее кадровыми ресурсами необходимы дальнейшие исследования по поиску наиболее оптимальных научно-обоснованных подходов. Выработка регион-специфичных комплексных и нестандартных решений, направленных на грамотную координацию помощи и обеспечение хотя бы однократной консультации специалистом, может позволить сохранить существенно большее количество жизней и в более короткие сроки.

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

Литература/References

- Wang H, Abbas KM, Abbasifard M, et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1160-203. doi:10.1016/S0140-6736(20)30977-6.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Federal State Statistics Service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики, <https://rosstat.gov.ru>.
- World Health Organization. Health workforce. https://www.who.int/health-topics/health-workforce#tab=tab_1.
- "Passport of the national project 'Healthcare'". (In Russ.) "Паспорт национального проекта 'Здравоохранение'" (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16), <http://www.consultant.ru>. (21 Nov 2020).
- D'Souza M, Saaby L, Poulsen TS, et al. Comparison of Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Accidentally Admitted to Non-cardiology Departments Versus That in Patients Admitted to Coronary Care Units. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(8):1151-7. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.035.
- O'Neill DE, Southern DA, Norris CM, et al. Acute coronary syndrome patients admitted to a cardiology vs non-cardiology service: variations in treatment & outcome. *BMC Health Services Research*. 2017;17(1):354. doi:10.1186/s12913-017-2294-0.
- Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for Congestive Heart Failure: United States, 2000-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(108):1-8.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservationalResearch Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
- Mercier G, Georgescu V, Bousquet J. Geographic Variation in Potentially Avoidable Hospitalizations In France. *Health Affairs*. 2015;34(5):836-43. doi:10.1377/hlthaff.2014.1065.
- Sasaki N, Kunisawa S, Otsubo T, et al. The relationship between the number of cardiologists and clinical practice patterns in acute heart failure: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e005988. doi:10.1136/bmjopen-2014-005988.
- Kanaoka K, Okayama S, Nakai M, et al. Number of Cardiologists per Cardiovascular Beds and In-Hospital Mortality for Acute Heart Failure: A Nationwide Study in Japan. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(18):e012282. doi:10.1161/JAHA.119.012282.
- Wu Y-M, Liu C-C, Yeh C-C, et al. Hospitalization outcome of heart diseases between patients who received medical care by cardiologists and non-cardiologist physicians: A propensity-score matched study. *PLOS ONE*. 2020;15(7):e235207. doi:10.1371/journal.pone.0235207.
- Yoneyama K, Kanaoka K, Okayama S, et al. Association between the number of board-certified cardiologists and the risk of in-hospital mortality: A nationwide study involving the Japanese registry of all cardiac and vascular diseases. *BMJ Open*. 2019;9(12):e024657. doi:10.1136/bmjopen-2018-024657.
- Ross JS, Normand S-LT, Wang Y, et al. Hospital Volume and 30-Day Mortality for Three Common Medical Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(12):1110-8. doi:10.1056/nejmsa0907130.
- Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for Reducing the Door-to-Balloon Time in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(22):2308-20. doi:10.1056/nejmsa063117.
- Auerbach AD. Shop for Quality or Volume? Volume, Quality, and Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(10):696. doi:10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00007.
- Kulkarni VT, Ross JS, Wang Y, et al. Regional density of cardiologists and rates of mortality for acute myocardial infarction and heart failure. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(3):352-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000214.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements of the organization of medical care for patients with heart failure in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Voss R, Gardner R, Baier R, et al. The care transitions intervention: translating from efficacy to effectiveness. *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1232-7. doi:10.1001/archinternmed.2011.278.
- Czarnecki A, Chong A, Lee DS, et al. Association Between Physician Follow-Up and Outcomes of Care After Chest Pain Assessment in High-Risk Patients. *Circulation*. 2013;127(13):1386-94. doi:10.1161/circulationaha.112.000737.
- Czarnecki A, Wang JT, Tu JV, et al. The role of primary care physician and cardiologist follow-up for low-risk patients with chest pain after emergency department assessment. *American Heart Journal*. 2014;168(3):289-95. doi:10.1016/j.ahj.2014.05.016.
- Kumar A, Fonarow GC, Eagle KA, et al. Regional and practice variation in adherence to guideline recommendations for secondary and primary prevention among outpatients with atherosclerosis or risk factors in the United States: a report from the REACH Registry. *Crit Pathw Cardiol*. 2009;8(3):104-11. doi:10.1097/HPC.0b013e3181b8395d.
- Singh SM, Qiu F, Webster L, et al. The Relationship Between Cardiologist Care and Clinical Outcomes in Patients With New-Onset Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(12):1693-700. doi:10.1016/j.cjca.2017.10.003.
- Perino AC, Fan J, Schmitt SK, et al. Treating Specialty and Outcomes in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(1):78-86. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.054.
- Hawkins NM, Scheuermeyer FX, Youngson E, et al. Impact of cardiology follow-up care on treatment and outcomes of patients with new atrial fibrillation discharged from the emergency department. *EP Europace*. 2020;22(5):695-703. doi:10.1093/europace/euz302.
- Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. The results of 3 years of work of the Russian Hospital Register of Chronic Heart Failure (Russian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): the relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2018;58(S10):9-19. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты 3-х летней 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(S10):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
- Alter D, Stukel T, Newman A. The relationship between physician supply, cardiovascular health service use and cardiac disease burden in Ontario: Supply-need mismatch. *Canadian Journal of Cardiology*. 2008;24(3):187-93. doi:10.1016/S0828-282X(08)70582-8.
- Avaldi VM, Lenzi J, Urbini S, et al. Effect of cardiologist care on 6-month outcomes in patients discharged with heart failure: results from an observational study based on administrative data. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018243. doi:10.1136/bmjopen-2017-018243.
- Albert NM, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Outpatient Cardiology Practices With Advanced Practice Nurses and Physician Assistants Provide Similar Delivery of Recommended Therapies (Findings from IMPROVE HF). *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(12):1773-9. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.360.
- Rymer JA, Chen AY, Thomas L, et al. Advanced practice provider versus physician-only outpatient follow-up after acute myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(17):e008481. doi:10.1161/JAHA.117.008481.
- Johnston KJ, Wen H, Joynt Maddox KE. Lack Of Access To Specialists Associated With Mortality And Preventable Hospitalizations Of Rural Medicare Beneficiaries. *Health Aff (Millwood)*. 2019;38(12):1993-2002. doi:10.1377/hlthaff.2019.00838.
- Basu S, Berkowitz SA, Phillips RL, et al. Association of Primary Care Physician Supply with Population Mortality in the United States, 2005-2015. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(4):506-14. doi:10.1001/jamainternmed.2018.7624.
- Dornquast C, Willich SN, Reinhold T. Prevalence, Mortality, and Indicators of Health Care Supply — Association Analysis of Cardiovascular Diseases in Germany. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:158. doi:10.3389/fcvm.2018.00158.
- Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet*. 2017;389(10075):1229-37. doi:10.1016/S0140-6736(16)32380-7.

