

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Прогнозирование контроля синусового ритма после РЧА у больных с ФП с помощью технологии спекл-трекинг и динамика показателей ЛП

Влияние отмены длительной СРАР-терапии на течение обструктивного апноэ сна

Почечная дисфункция у пациентов с ТЭЛА по данным регистра СИРЕНА

Случай консервативной терапии наружного разрыва миокарда у пациента с передним ИМ

Роль внеклеточного матрикса в возникновении и прогрессировании ХСН

Симптомные эпизоды гипотонии у больных с АГ. Взаимосвязь с показателями контроля АД

Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Нарушения дыхания во сне у пациентов с ХСН: классификация, эпидемиология и патофизиология

Систематический обзор и мета-анализ сравнения бимаммарного коронарного шунтирования *in situ* с композитным бимаммарным шунтированием: непосредственные результаты и 30-ти дневная летальность

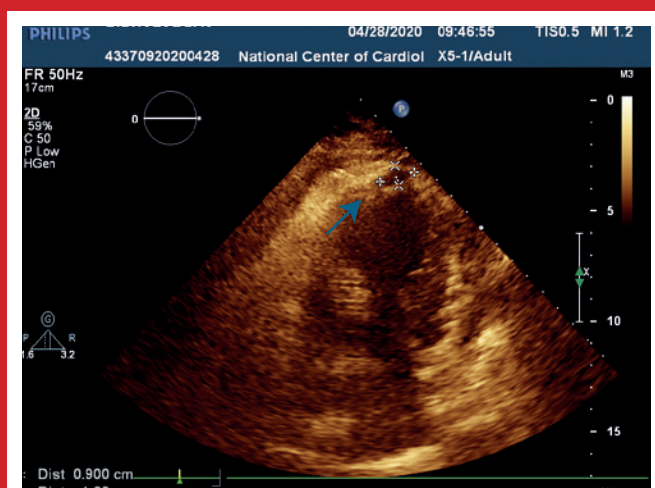


Рис. 4. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки Б.

Примечание: апикальная 2-х камерная позиция: сепарация листков перикарда в диастолу — 1,2 см за задней и боковой стенками ЛЖ, у верхушки — 0,8 см за счет наружного разрыва миокарда, под ним эхонегативное пространство размером 1,6х0,9 см (место разрыва миокарда).

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

См. на стр. 95.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

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

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

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

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

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

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

Открытый доступ к архивам и текущим
номерам

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397
от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 26 (S2) 2021, (2-2021)
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

Виллевальде 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

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Мулова И. С. (Самара) к.м.н.

Намитоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Таран И. Н. (Кемерово) 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

Коростовцева 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

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

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

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

Адрес Редакции:

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

Издательство:

ООО “Силиция-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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,
член-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 (2019) 2,710
Impact-factor (2019) 1,668

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 26 (S2) 2021, (2-2021)

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

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Irina S. Mullova (Samara) PhD

Alim M. Namitkov (Krasnodar) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) 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

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

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

Обращение к читателям

7 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Мусин Т. И., Багманова З. А., Гареев Д. А., Руденко В. Г., Загидуллин Н. Ш.

Прогнозирование контроля синусового ритма после радиочастотной абляции у больных с фибрилляцией предсердий с помощью технологии спекл-трекинг и динамика структурно-функциональных показателей левого предсердия

8 Musin T. I., Bagmanova Z. A., Gareev D. A., Rudenko V. G., Zagidullin N. Sh.

Prediction of sinus rhythm maintenance after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation using speckle tracking echocardiography and dynamics of left atrial structural and functional parameters

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

Влияние отмены длительной СРАР-терапии на течение обструктивного апноэ сна

19 Agaltsov M. V., Drapkina O. M.
Effect of withdrawing long-term CPAP therapy on the course of obstructive sleep apnea

Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих, А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В.

Почечная дисфункция у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА

26 Menzorov M. V., Filimonova V. V., Erlikh A. D., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V.
Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism: data from the SIRENA register

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Гумеров Р. М., Гареева Д. Ф., Давтян П. А., Рахимова Р. Ф., Мусин Т. И., Загидуллин Ш. З., Пушкарева А. Э., Плотникова М. Р., Ишметов В. Ш., Павлов В. Н., Мотлох Л. Я., Загидуллин Н. Ш.

Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

35 Gumerov R. M., Gareeva D. F., Davtyan P. A., Rakhimova R. F., Musin T. I., Zagidullin Sh. Z., Pushkareva A. E., Plotnikova M. R., Ishmetov V. Sh., Pavlov V. N., Motloch L. J., Zagidullin N. Sh.

Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19

Ермасова С. А., Соколов И. М., Шварц Ю. Г.

Симптомные эпизоды гипотонии у больных с артериальной гипертензией. Взаимосвязь с показателями самостоятельного контроля артериального давления

42 Ermasova S. A., Sokolov I. M., Shvarts Yu. G.
Symptomatic hypotensive episodes in patients with hypertension. Relationship with blood pressure self-monitoring parameters

Терещенко А. С., Ускач Т. М., Кондратова Н. В.

Фармакоинвазивный подход в лечении острого инфаркта миокарда: современное состояние вопроса

48 Tereshchenko A. S., Uskach T. M., Kondratova N. V.
Pharmacoinvasive strategy in the treatment of acute myocardial infarction: current state-of-the-art

Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами

54 Perepech N. B., Mikhailova I. E.
Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares

Илов Н. Н., Арnaudова К. Ш., Нечепуренко А. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Самотруева М. А.

Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности

63 Ilov N. N., Arnaudova K. Sh., Nечepurenko A. A., Yasyavskaya A. L., Bashkina O. A., Samotrueva M. A.
Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure

Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М.

Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, эпидемиология и патофизиология. Часть I

69 Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M.
Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: classification, epidemiology and pathophysiology. Part I

Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Магомедов Г. М.,
Екимов С. С., Зеньков А. А., Мотрева А. П.,
Кадыралиев Б. К., Чернов И. И., Тарасов Д. Г.
Систематический обзор и метаанализ сравнения
бимаммарного коронарного шунтирования
in situ с комбинированным бимаммарным шунтированием:
непосредственные результаты и 30-ти дневная
летальность

77 Enginoev S. T., Kondratyev D. A., Magomedov G. M.,
Ekimov S. S., Zenkov A. A., Motreva A. P.,
Kadyraliev B. K., Chernov I. I., Tarasov D. G.
Systematic review and meta-analysis of *in situ* versus
composite bimammary coronary artery bypass grafting:
immediate outcomes and 30-day mortality

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского
федерального округа по результатам исследования
EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов
с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME
к исследованию EMPEROR-Reduced”

88 Resolution of an online meeting of the Volga Federal
District experts on the EMPEROR-Reduced trial
“A new era in the treatment of patients with HF.
From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Бейшенкулов М. Т., Чазымова З. М., Калиев К. Р.,
Токтосунова А. К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М. Х.
Случай консервативной терапии наружного разрыва
миокарда у пациента с передним инфарктом миокарда

93 Beishenkulov M. T., Chazymova Z. M., Kaliev K. R.,
Toktosunova A. K., Madyarova Y. M., Dadabaev M. Kh.
Conservative therapy for external myocardial rupture
in a patient with anterior myocardial infarction: a case report

ОБЩЕСТВО МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

SOCIETY OF YOUNG CARDIOLOGISTS

VIII Международный образовательный форум
“Российские дни сердца”. Дневник проекта

97

ПРЕСС-РЕЛИЗ

PRESS RELEASE

100

Глубокоуважаемые коллеги!

Во второй номер журнала нам удалось собрать целую серию крайне интересных с практической точки зрения оригинальных и обзорных статей по самому широкому кругу актуальных вопросов кардиологии. Стремительное развитие медицины вообще и кардиологии в частности создает условия, при которых невозможно следить за информационным потоком, быть в курсе всех современных достижений, опираясь лишь на изучение оригинальных статей. Поэтому все большую актуальность приобретает жанр обзоров — единственный способ быть в курсе.

Оригинальные исследования, опубликованные в данном номере, посвящены прогнозированию удержания синусового ритма после проведения радиочастотной абляции, влиянию отмены СРАР-терапии на течение сонного апноэ и, наконец, очередной анализ уникального отечественного регистра тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА.

Обзорные статьи посвящены биомаркерам поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19, проблеме гипотензии при артериальной гипертензии, современному состоянию проблемы фармакоинвазивного лечения инфаркта миокарда, внедрению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в кардиологическую практику, роли внеклеточного матрикса сердца в патогенезе сердечной недостаточности.

Отдельно стоит выделить обзор, посвященный нарушениям дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в первой (опубликованной в данном номере) части которого рас-



сматриваются классификация, эпидемиология и патофизиология данного состояния.

Систематический обзор/метаанализ сравнивает бимаммарное коронарное шунтирование с комбинированным бимаммарным шунтированием.

И, наконец, опубликована Резолюция экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced.

Надеемся, что данный номер будет полезен самому широкому кругу кардиологов. Мы приглашаем к сотрудничеству тех, кто готов.

С уважением,
д.м.н., профессор
Затейщиков Дмитрий Александрович

Прогнозирование контроля синусового ритма после радиочастотной абляции у больных с фибрилляцией предсердий с помощью технологии спекл-трекинг и динамика структурно-функциональных показателей левого предсердия

Мусин Т.И., Багманова З.А., Гареев Д.А., Руденко В.Г., Загидуллин Н.Ш.

Цель. Оценка динамики объёма левого предсердия (ВЛП), деформации (S) в фазу резервуара и скорости деформации (SR) левого предсердия (ЛП) у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП), направляемых на катетерную радиочастотную абляцию (РЧА); сравнение прогностической ценности S и SR как маркера сохранения синусового ритма.

Материал и методы. 19 больных (11 мужчин, 8 женщин) в возрасте $62 \pm 10,7$ лет с ФП. 13 больных (67%) — персистирующая ФП; 6 больных (33%) — пароксизмальная ФП. Двумерная эхокардиография (2D-ЭхоКГ) и спекл-трекинг-ЭхоКГ ("EPIQ 7", Philips) проводилась у всех больных до абляции и через 12 мес. после РЧА.

Результаты. 1 группа без рецидивов ФП после РЧА — 12/19 больных (63%). 2 группа с рецидивом ФП после РЧА — 7/19 больных (37%). Согласно 2D-ЭхоКГ, исходные показатели ВЛП и индекса ВЛП (ИВЛП) достоверно не различались между 1-й и 2-й группами: $56,0 \pm 12,6$ мл и $52,0 \pm 23,2$ мл ($p=0,78$); $28,0 \pm 7,8$ мл/м² и $25,1 \pm 13,6$ мл/м² ($p=0,85$), соответственно. Исходные показатели S ЛП в четырехкамерной (4С-) и двухкамерной (2С-) апикальных позициях у больных 1-й группы были выше, чем у больных 2-й группы: 4С-S $34,3 \pm 9,9\%$ и $16,9 \pm 4,4\%$ ($p=0,0008$), 2С-S $29,2 \pm 8,3\%$ и $14,5 \pm 4,4\%$ ($p=0,0011$). Исходные показатели SR были выше у больных 1-й группы по сравнению со второй группой в 4С- и 2С-позициях: 4С-SR $2,36 \pm 0,37$ с⁻¹ и $1,39 \pm 0,50$ с⁻¹ ($p=0,0013$), 2С-SR $2,09 \pm 0,39$ с⁻¹ и $1,4 \pm 0,53$ с⁻¹ ($p=0,0053$). В динамике ВЛП в 1-й группе стал достоверно меньше после РЧА, чем исходный ВЛП: $56,0 \pm 12,6$ мл и $47,0 \pm 12,1$ мл ($p=0,008$). Показатель ИВЛП также достоверно снизился через 12 мес. после РЧА: $28,0 \pm 7,8$ мл/м² и $22,6 \pm 8,3$ мл/м² ($p=0,02$). Во 2-й группе не выявлено уменьшения ни ВЛП, ни ИВЛП через 12 мес.: ВЛП $52,0 \pm 23,2$ мл и $54,0 \pm 12,1$ мл ($p=1,0$); ИВЛП $25,1 \pm 13,6$ мл/м² и $30,9 \pm 7,6$ мл/м² ($p=0,3$). В 1-й группе в динамике не отмечалось достоверного изменения S ЛП через 12 мес. после РЧА: 4С-S $34,3 \pm 9,9\%$ и $30,3 \pm 9,6\%$ ($p=0,287$); 2С-S $29,2 \pm 8,3\%$ и $28,9 \pm 9,1\%$ ($p=0,82$). Во 2-й группе показатели S ЛП в 4С- и 2С-позициях существенно не изменились в зависимости от проведенной РЧА-процедуры: 4С-S $16,9 \pm 4,4\%$ и $17,4 \pm 6,2\%$ ($p=0,12$); 2С-S $14,5 \pm 4,4\%$ и $16,5 \pm 6,8\%$ ($p=1,0$). Согласно ROC-анализу, надёжными индивидуальными предикторами сохранения синусового ритма были оптимальные пороговые значения (cut-off) для исходной 4С-SR $1,8$ с⁻¹ (AUC=0,958), и для исходной 2С-SR $1,75$ с⁻¹ (AUC=0,899), и для исходной 4С-S $20,7\%$ (AUC=0,976), и для исходной 2С-S $19,2\%$ (AUC=0,964).

Заключение. Стабильный синусовый ритм после процедуры сохранения в течение 12 мес. у больных с более высокими показателями исходной S и SR ЛП. Величина исходной S и SR ЛП обладает высокой прогностической ценностью для рецидива ФП у пациентов после РЧА. У больных с эффективной РЧА ВЛП и ИВЛП уменьшились без изменения параметров S и SR. Не выявлено эффекта обратного ремоделирования ЛП и улучшения показателей S ЛП у больных с рецидивом ФП после РЧА.

Ключевые слова: спекл-трекинг эхокардиография, деформация, скорость деформации, левое предсердие, радиочастотная абляция, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ) Минздрава России, Уфа, Россия.

Мусин Т.И. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9927-6626, Багманова З.А.* — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1149-6702, Гареев Д.А. — обучающийся, ORCID: 0000-0002-3023-9739, Руденко В.Г. — к.м.н., доцент, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИДПО, ORCID: 0000-0002-7927-042X, Загидуллин Н.Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

zilya20641@yandex.ru

ИВЛП — индекс объёма левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, РЧА — радиочастотная абляция, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ ЭКГ — мониторингирование ЭКГ по Холтеру, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, 2D-ЭхоКГ — двумерная эхокардиография, 4С- и 2С-позиции — четырехкамерные и двухкамерные апикальные позиции, AUC — площадь под кривой (статистика), cut-off — пороговые значения (статистика), ROC-анализ — receiver operating characteristic-анализ (статистика), S — деформация, SR — скорость деформации, ВЛП — объём левого предсердия.

Рукопись получена 25.12.2020

Рецензия получена 10.01.2021

Принята к публикации 01.06.2021



Для цитирования: Мусин Т.И., Багманова З.А., Гареев Д.А., Руденко В.Г., Загидуллин Н.Ш. Прогнозирование контроля синусового ритма после радиочастотной абляции у больных с фибрилляцией предсердий с помощью технологии спекл-трекинг и динамика структурно-функциональных показателей левого предсердия. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4256. doi:10.15829/1560-4071-2021-4256

Prediction of sinus rhythm maintenance after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation using speckle tracking echocardiography and dynamics of left atrial structural and functional parameters

Musin T.I., Bagmanova Z.A., Gareev D.A., Rudenko V.G., Zagidullin N.Sh.

Aim. To evaluate the dynamics of left atrial volume (LAV), strain (S) during the reservoir phase and strain rate (SR) in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF), scheduled for catheter radiofrequency ablation (RFA), as well as to compare the predictive value of S and SR as a marker of maintaining sinus rhythm.

Material and methods. A total of 19 patients (men, 11; women, 8) aged $62 \pm 10,7$ years with AF were included in the study, 13 (67%) of whom had persistent AF, while 6 patients (33%) had paroxysmal AF. Two-dimensional and speckle tracking

echocardiography (EPIQ 7, Philips) were performed in all patients before ablation and 12 months after RFA.

Results. The patients were divided into 2 groups: group 1 — no recurrent AF after RFA ($n=12$; 63%); group 2 — recurrent AF after RFA ($n=7$; 37%). According to 2D echocardiography, the baseline values of LAV and LAV index (LAVI) did not significantly differ between groups 1 and 2: $56,0 \pm 12,6$ ml and $52,0 \pm 23,2$ ml ($p=0,78$); $28,0 \pm 7,8$ ml/m² and $25,1 \pm 13,6$ ml/m² ($p=0,85$), respectively. The initial

S values of the LA in the four-chamber (4C-) and two-chamber (2C-) apical views in group 1 patients were higher than in those from group 2: 4C-S, $34,3 \pm 9,9\%$ and $16,9 \pm 4,4\%$ ($p=0,0008$); 2C-S, $29,2 \pm 8,3\%$ and $14,5 \pm 4,4\%$ ($p=0,0011$), respectively. Baseline SR values were higher in group 1 patients compared with group 2 in 4C- and 2C-views: 4C-SR, $2,36 \pm 0,37 \text{ s}^{-1}$ and $1,39 \pm 0,50 \text{ s}^{-1}$ ($p=0,0013$); 2C-SR $2,09 \pm 0,39 \text{ s}^{-1}$ and $1,4 \pm 0,53 \text{ s}^{-1}$ ($p=0,0053$), respectively. The LAV in group 1 became significantly less after RFA than its initial levels: $56,0 \pm 12,6 \text{ ml}$ and $47,0 \pm 12,1 \text{ ml}$ ($p=0,008$). The LAVI also significantly decreased 12 months after RFA as follows: $28,0 \pm 7,8 \text{ ml/m}^2$ and $22,6 \pm 8,3 \text{ ml/m}^2$ ($p=0,02$). In group 2, there was no decrease in either LAV or LAVI after 12 months: LAV, $52,0 \pm 23,2 \text{ ml}$ and $54,0 \pm 12,1 \text{ ml}$ ($p=1,0$); LAVI, $25,1 \pm 13,6 \text{ ml/m}^2$ and $30,9 \pm 7,6 \text{ ml/m}^2$ ($p=0,3$). In group 1, there was no significant change in LA S 12 months after RFA: 4C-S, $34,3 \pm 9,9\%$ and $30,3 \pm 9,6\%$ ($p=0,287$); 2C-S, $29,2 \pm 8,3\%$ and $28,9 \pm 9,1\%$ ($p=0,82$). In group 2, LA S levels in 4C- and 2C-views did not significantly change depending on the performed RFA procedure: 4C-S, $16,9 \pm 4,4\%$ and $17,4 \pm 6,2\%$ ($p=0,12$); 2C-S, $14,5 \pm 4,4\%$ and $16,5 \pm 6,8\%$ ($p=1,0$). According to the ROC analysis, the optimal cut-off values for baseline 4C-SR ($1,8 \text{ s}^{-1}$ (AUC=0,958)), 2C-SR ($1,75 \text{ s}^{-1}$ (AUC=0,899)), 4C-S ($20,7\%$ (AUC=0,976)), and 2C-S ($19,2\%$ (AUC=0,964)) were reliable individual predictors of sinus rhythm maintenance.

Conclusion. A stable sinus rhythm 12 months after the RFA was maintained in patients with higher baseline LA S and SR levels. The baseline LA S and SR values have a high predictive value for AF recurrence in patients after RFA. In patients with effective RFA, LAV and LAVI decreased without changing the S and SR. There was

no effect of LA reverse remodeling and improvement in LA S values in patients with recurrent AF after RFA.

Keywords: speckle tracking echocardiography, strain, strain rate, left atrium, radiofrequency ablation, atrial fibrillation.

Relationships and Activities: none.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Musin T.I. ORCID: 0000-0002-9927-6626, Bagmanova Z.A.* ORCID: 0000-0003-1149-6702, Gareev D.A. ORCID: 0000-0002-3023-9739, Rudenko V.G. ORCID: 0000-0002-7927-042X, Zagidullin N.Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author: zilya20641@yandex.ru

Received: 25.12.2020 **Revision Received:** 10.01.2021 **Accepted:** 01.06.2021

For citation: Musin T.I., Bagmanova Z.A., Gareev D.A., Rudenko V.G., Zagidullin N.Sh. Prediction of sinus rhythm maintenance after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation using speckle tracking echocardiography and dynamics of left atrial structural and functional parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4256. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4256

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённым нарушением ритма, связанным с такими осложнениями, как сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и ухудшение качества жизни [1]. Из-за развития кардиоэмболических осложнений ФП ассоциируется с повышенным риском возникновения инсульта и смерти [1]. Недавние исследования показали, что провоцирующими триггерами ФП являются такие факторы, как ожирение, курение, алкоголь, наличие гипертонической болезни [1]. Однако решение некоторых вопросов в диагностике и лечении больных с ФП остаётся неоднозначным. Как известно, возникновение ФП зависит от размеров левого предсердия (ЛП). В ряде исследований [2, 3] сообщается о прямо пропорциональной связи между риском возникновения/рецидива ФП со степенью увеличения ЛП. Однако в последнее время появились работы, в которых указывается, что у части больных с пароксизмальной или персистирующей ФП отсутствует ремоделирование ЛП. Тогда основным фактором риска, обуславливающим рецидивы ФП, является фиброз миокарда с поражением механики ЛП. Как показали некоторые авторы, косвенным признаком наличия фиброза миокарда ЛП было нарушение комплаентности или податливости стенок в фазу резервуара [4]. Наиболее адекватным методом оценки механики ЛП было применение спекл-трекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) [3]. Однако пороговые значения деформации (S)/скорости деформации (SR) в зависимости от фазы ЛП не стандартизированы и не известны всем врачам, занимающимся ЭхоКГ.

Как известно, у больных с ФП, резистентной к антиаритмической терапии, методом выбора является

радиочастотная абляция (РЧА) устьев лёгочных вен [1, 5]. По данным ретроспективных исследований, использование данного метода снижает риск возникновения ишемического инсульта и смертности в мире [1, 5]. Эффективность РЧА доказана и в лечении пожилых пациентов с пароксизмами ФП, осложняющихся острой левожелудочковой недостаточностью, в качестве плановой стратегии “контроля ритма” [6]. В целом после проведения РЧА значительно улучшается качество жизни больных [1, 7]. Несмотря на это, случаи рецидивов ФП встречаются нередко [2, 4, 5, 8, 9]. В течение последнего десятилетия ведутся активные поиски надёжных маркеров эффективности РЧА с помощью различных диагностических методов, в т.ч. с применением спекл-трекинг ЭхоКГ [8-11]. Трактовка рутинных ЭхоКГ-параметров ЛП у больных, направляемых на катетерную абляцию, до сих пор неоднозначна. В новых рекомендациях по диагностике и лечению больных с ФП рекомендовано определение не только размеров, но и функции ЛП, соответственно его 3-х-фазной механической деятельности [1]. Применение спекл-трекинг ЭхоКГ, вероятно, позволит кардибригаде выработать индивидуальный подход к ведению/лечению больного с ФП.

Гипотеза исследования: предполагается, что эффективность РЧА зависит от исходных морфофункциональных параметров ЛП у больных с ФП.

Цель исследования: оценка динамики объёма ЛП, S в фазу резервуара и SR ЛП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, направляемых на катетерную РЧА; сравнение прогностической ценности S и SR как маркера сохранения синусового ритма.

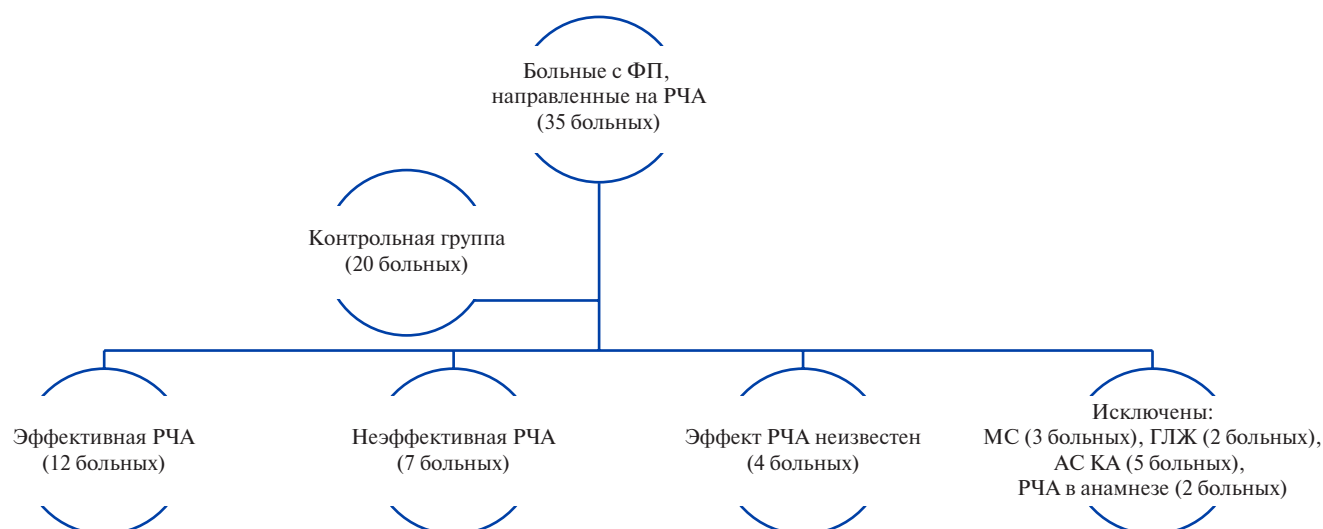


Рис. 1. Распределение больных с ФП, направленных на РЧА, по группам (объяснения в тексте).

Сокращения: АС КА — атеросклеротический стеноз коронарных артерий, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, РЧА — радиочастотная абляция, МС — митральный стеноз, ФП — фибрилляция предсердий.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом БГМУ. Все больные подписывали информированное согласие на обследование. В Клинике БГМУ обследовали 35 больных от 40 до 75 лет с жалобами на учащенное неравномерное сердцебиение, направленных на электрофизиологическое исследование (ЭФИ)-РЧА (рис. 1). Критериями включения в исследование были: документально зарегистрированная пароксизмальная/персистирующая ФП у больного без предшествующего анамнеза ревматического поражения митрального клапана и инфаркта миокарда, а также согласие больного на проведение ЭФИ-РЧА. Всем были проведены следующие обследования: электрокардиограмма (ЭКГ) покоя, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), ЭхоКГ (трансторакальная и чреспищеводная), коронарная ангиография. В результате выяснилось, что у 3 больных имеется умеренный митральный стеноз, у 2 больных выраженная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) (МЖП $\geq 1,2$ см у женщин; МЖП $\geq 1,3$ см у мужчин), у 5 больных с помощью коронарной ангиографии выявлен гемодинамически значимый атеросклеротический стеноз коронарных артерий (сужение $\geq 50\%$), у 2 больных ранее были проведены эндоваскулярные вмешательства по поводу ФП (один больной — баллонная криоабляция в РКЦ, г. Уфа; второй больной — катетерная РЧА в НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина). На первом этапе исследования 12 вышеперечисленных больных были исключены из исследования. Таким образом, критериями для исключения пациентов с ФП из исследования являлись клапанная патология митрального клапана, ранее проведенные абляции ФП, предшествующие операции на сердце, инфаркт миокарда, хроническая

сердечная недостаточность II-IV классов по NYHA, заболевание щитовидной железы.

На втором этапе исследования через 12 мес. после ЭФИ-РЧА не смогли приехать на повторные исследования 2 больных из отдаленных сёл республики Башкортостан (отказались). Кроме того, у 2 больных после ЭФИ-РЧА в течение года были выявлены онкологические заболевания, потребовавшие проведения химиотерапии, что и явилось причиной их исключения из нашего наблюдения.

Была сформирована контрольная группа из 20 обследуемых без нарушений ритма сердца, сопоставимых по возрасту и полу: 12 мужчин (60%) и 8 женщин (40%) в возрасте $59,0 \pm 11,2$ лет.

В итоге проводили анализ данных 19 пациентов, которым была проведена РЧА устьев лёгочных вен, в возрасте $62,32 \pm 10,76$ лет, среди которых были 11 мужчин (58%) и 8 женщин (42%), включенных в проспективное исследование. Несмотря на исходно проводимую терапию антиаритмическими препаратами IC, II или III классов, у них сохранялась ФП: пароксизмальная форма в 33% случаев (6 пациентов); персистирующая форма в 67% случаев (13 пациентов). Все пациенты после РЧА проходили ЭКГ-исследование и ХМ ЭКГ сразу после РЧА, а также спустя 12 мес. и в тех случаях, когда у больного возникали симптомы, свидетельствующие о рецидиве аритмии, который определялся как зарегистрированный пароксизм ФП, продолжающийся >30 сек на ЭКГ или ХМ ЭКГ [1].

С помощью двумерной ЭхоКГ у всех пациентов за не более чем 2 нед. до РЧА и через год после данной процедуры оценивались структурные и функциональные параметры левых камер сердца: конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) (см), индекс конечного диастолического размера ЛЖ (см/м²),

масса миокарда ЛЖ (г), индекс массы миокарда ЛЖ ($\text{г}/\text{м}^2$), фракция выброса ЛЖ (%), объём ЛП (ВЛП, мл), индекс ВЛП (ИВЛП, $\text{мл}/\text{м}^2$). Для статистической выборки учитывали максимальный ВЛП в резервуарную фазу. Максимальный ВЛП получали при трассировании эндокарда ЛП сразу перед открытием митрального клапана, исключая ушко и легочные вены, и используя метод 20 дисков, автоматически получали показатель. За верхний нормальный предел для 2D-объёма ЛП принимали $34 \text{ мл}/\text{м}^2$ независимо от гендерных различий [12].

Информацию о S ЛП в продольном направлении с помощью программного обеспечения на УЗИ-сканнере “EPIQ 7” (Philips, США) получали при регистрации от начала комплекса QRS (первый пик позитивной S ЛП в фазу резервуара). Для этого с помощью стандартной двухмерной серошкальной ЭхоКГ, синхронизированной с ЭКГ, при частоте смены кадров не <80 в сек (после выдоха на задержке дыхания пациента), из апикальной проекции 4-х и 2-х камер получали изображение с отчётливой визуализацией эндокарда ЛП. В режиме постобработки трассировали границу эндокарда ЛП ниже уровня фиброзного кольца митрального клапана на 10 мм. С помощью спекл-трекинг ЭхоКГ и “Авто CMQ” оценивалась пиковая положительная S ЛП (%) в резервуарную фазу ЛП в четырёх- (4С) и двухкамерной (2С) позициях как среднее значение от всех стенок ЛП (отмечалась пунктирной линией на графике). По данным метаанализа нижней границей нормы для резервуарной фазы ЛП считалось значение среднего стрейна равное 39% [11, 13]. SR (с^{-1}) ЛП в резервуарную фазу отслеживалась по автоматическим графикам, и учитывали среднюю SR всех стенок ЛП в 4С и 2С позициях (пунктирная линия на графике с возможностью ручного контроля в точке интереса). Однозначных пороговых значений для SR в фазу резервуара ЛП не установлено. В связи с этим ориентировались на данные зарубежных исследований, где указывалось, что в группе здоровых лиц SR в резервуарную фазу ЛП составил $4,1 \text{ с}^{-1}$ [9].

Процедура РЧА проводилась натощак у лиц, находящихся в стабильном клиническом состоянии, после отмены антиаритмических препаратов в течение периода, равного пятикратному периоду полураспада лекарственного средства. Под местной анестезией раствором 0,25% раствора лидокаина (6,0 мл) путём пунктирования правой бедренной вены через 2 катетера-интродьюсера Biosense Webster Preface Multiporse 8 Fr 62 см под контролем транспищеводной ЭхоКГ проводилась игла для транссептальной пункции St. Jude Medical BRK 1. С помощью внутрисердечного ультразвукового исследования (УЗИ) визуализировалась “тонкая” часть транссептальной перегородки. Производилась её пункция под контролем рентгеновским и внутрисердечного УЗИ. Через первый катетер-интродьюсер проводился диагностический ка-

тетер-электрод Biosense Webster LASSO 2515 Nav для установки в области устьев лёгочных вен ЛП.

Через второй катетер-интродьюсер проводился абляционный катетер Biosense Webster Navi Star ThermoCool F-type (Diamond Bar, США). Внутрисердечные электрограммы были получены с использованием электрофизиологической системы Prucka Cardio Lab TM (General Electric Marquette, Inc., Милуоки, Висконсин, США). Выполнялось трёхмерное картирование полости ЛП в условиях системы CARTO 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, Калифорния, США) в режиме FAM с помощью диагностического и абляционного катетеров. Далее выполнялась изоляция устьев лёгочных вен ЛП абляционным катетером, которая подтверждалась с помощью стимуляции с абляционного и диагностического электродов.

После процедуры РЧА все пациенты продолжали антиаритмическую терапию в течение 8 нед. и антикоагулянтную терапию 12 нед. (затем согласно шкале CHA₂DS₂-VASc продолжали терапию — женщины при наличии ≥ 2 балла, мужчины — при наличии ≥ 1) [1].

Статистический анализ материала проводился при помощи программ Statistica версии 10, IBM SPSS Statistics 26. Количественные данные представлены в виде значения среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Оценка статистической значимости различий (p) между группами выполнялась с использованием параметрических критериев (при нормальном распределении признака) двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Сравнение показателей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для проверки эффективности показателей S и SR в качестве диагностического теста использовался ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), определялась площадь под кривой (AUC, Area Under Curve), устанавливали точки разделения (cut-off point), ассоциированные с вероятностью развития рецидива ФП.

Результаты

Для анализа результатов среди больных с ФП через 12 мес. после РЧА были сформированы две группы больных: 1 группа — больные без рецидивов ФП после РЧА, 2 группа — больные с рецидивом ФП после РЧА. К 1 группе больных отнесли 12 из 19 исходных больных (63%), у которых сохранялся синусовый ритм по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ в течение 12 мес. после РЧА. Ко 2 группе больных отнесли 7 из 19 исходных больных (37%), с выявленными рецидивами ФП в течение 12 мес. после РЧА. Между больными двух групп не выявлено разницы в возрасте: 1 группа — $66,50 \pm 11,50$ лет и 2 группа — $56,00 \pm 9,35$ лет ($p=0,11$).

Оценка результатов ЭхоКГ среди больных двух групп позволила выявить, что ВЛП у больных 1 группы стал меньше через 12 мес. после РЧА, чем исходный ВЛП: ВЛП исходно $56,0 \pm 12,6$ мл и ВЛП после

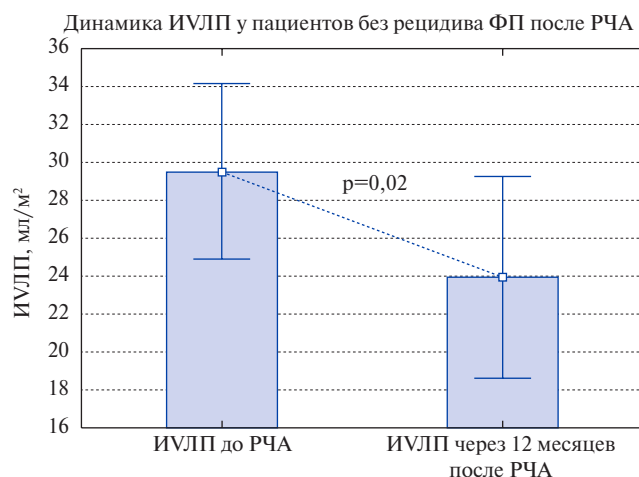


Рис. 2. Динамика ИВЛП у пациентов без рецидива ФП через 12 мес. после РЧА.

Сокращения: ИВЛП — индекс объёма левого предсердия, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий.

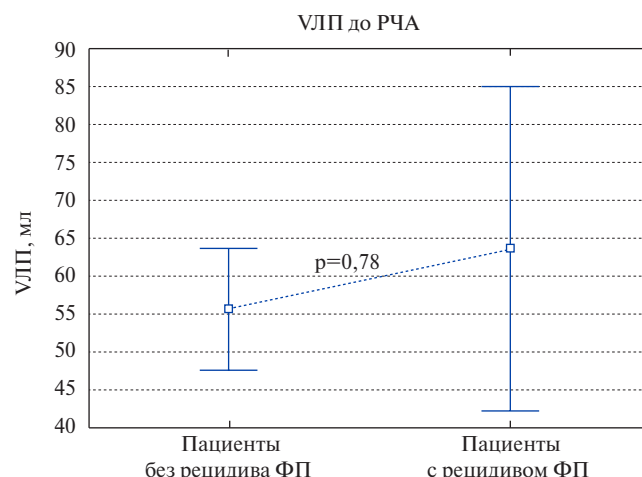


Рис. 3. Сравнение исходного ВЛП у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП.

Сокращения: РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ВЛП — объём левого предсердия.

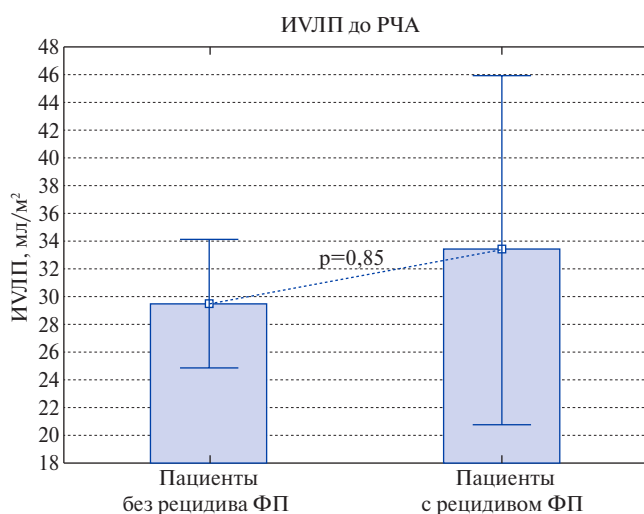


Рис. 4. Сравнение исходного ИВЛП у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП.

Сокращения: ИВЛП — индекс объёма левого предсердия, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий.

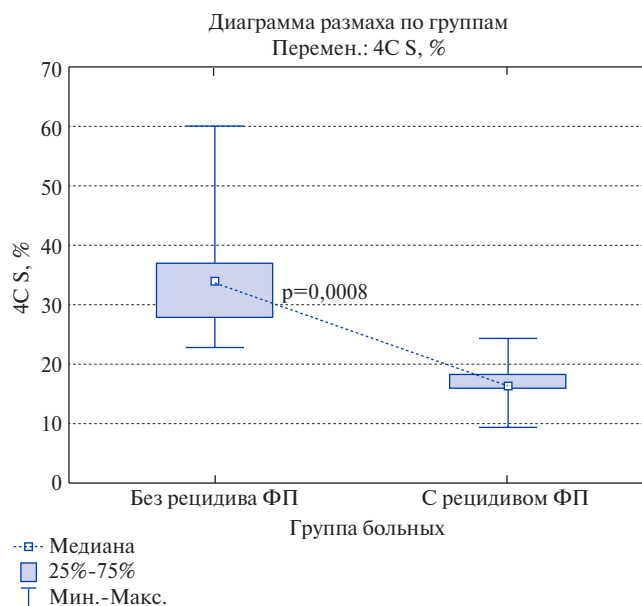


Рис. 5. Сравнение исходной продольной S в 4С-позиции у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

РЧА $47,0 \pm 12,1$ мл ($p=0,008$). Такая же динамика показателей ИВЛП в 1 группе больных с эффективной РЧА, т.к. ИВЛП снизился через 12 мес. после РЧА (рис. 2): исходно ИВЛП $28,0 \pm 7,8$ мл/м² и после РЧА $22,6 \pm 8,3$ мл/м² ($p=0,02$). Во 2 группе больных с неэффективной РЧА не выявлено уменьшения ни ВЛП, ни расчётного ИВЛП через 12 мес. после РЧА: ВЛП исходно $52,0 \pm 23,2$ мл и ВЛП после РЧА $54,0 \pm 12,1$ мл ($p=1,0$); исходно ИВЛП $25,1 \pm 13,6$ мл/м² и после РЧА $30,9 \pm 7,6$ мл/м² ($p=0,3$).

При анализе S ЛП у больных 1 группы с эффективной РЧА не отмечалось изменения продольного стрейна в 4С- и 2С-позициях: 4С-S исходно $32,2 \pm 11,1\%$ и 4С-S после РЧА $30,3 \pm 9,6\%$ ($p=0,287$);

2С-S исходно $26,1 \pm 9,8\%$ и после РЧА $28,9 \pm 9,1\%$ ($p=0,82$).

У больных 2 группы с неэффективной РЧА показатели S ЛП в 4С- и 2С-позициях существенно не изменились в зависимости от проведенной РЧА-процедуры: 4С-S исходно $21,4 \pm 0,6\%$ и 4С-S после РЧА $17,4 \pm 6,2\%$ ($p=0,12$); 2С-S исходно $16,2 \pm 3,2\%$ и 2С-S после РЧА $16,5 \pm 6,8\%$ ($p=1,0$).

При сравнении исходного ВЛП (рис. 3) и ИВЛП (рис. 4) между 1 группой больных с эффективной РЧА и 2 группой больных с неэффективной РЧА не выявлено различий ($p=0,78$ и $p=0,85$, соответственно). Однако при анализе исходной продольной S ЛП у больных 1 группы с эффективной РЧА

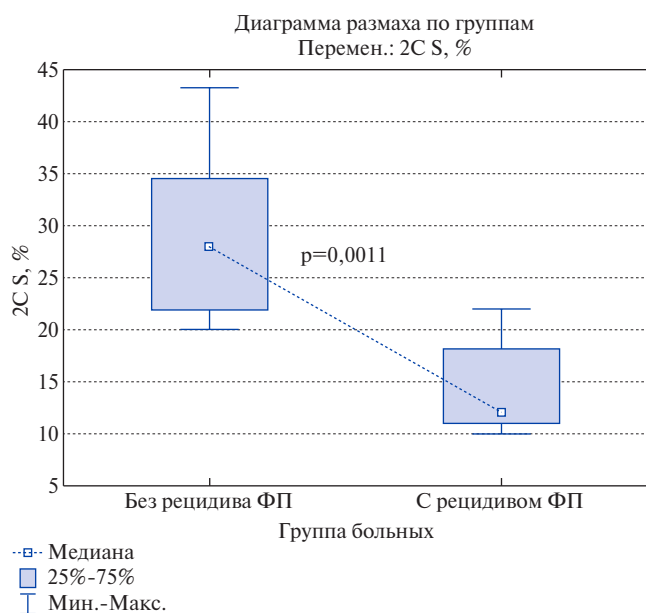


Рис. 6. Сравнение исходной продольной S в 2C-позиции у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

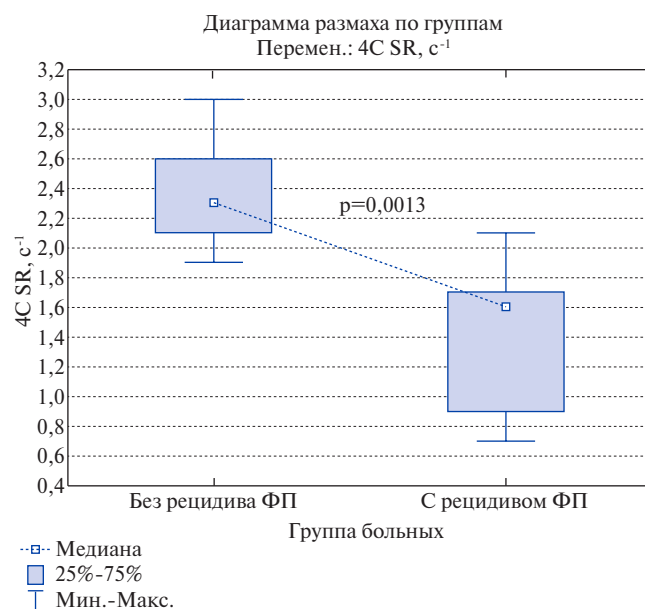


Рис. 7. Сравнение исходной продольной SR в 4C-позиции у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

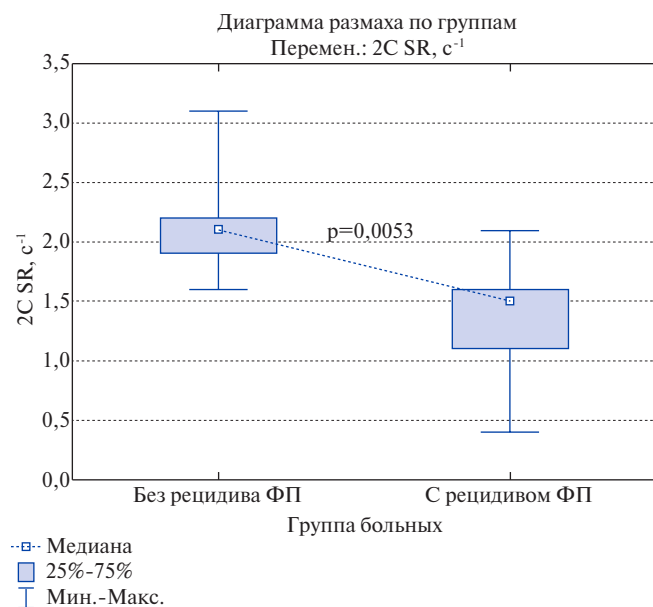


Рис. 8. Сравнение исходной продольной SR в 2C-позиции у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

и у больных 2 группы с неэффективной РЧА отмечались более высокие показатели исходной S ЛП в 4C-позиции ($p=0,0008$) (рис. 5) и в 2C-позиции ($p=0,0011$) (рис. 6). Исходные показатели SR были выше у больных 1 группы по сравнению со 2 группой в 4C-позиции (рис. 7) и 2C-позиции (рис. 8): 4C-SR $2,36 \pm 0,37 c^{-1}$ и $1,39 \pm 0,50 c^{-1}$ ($p=0,0013$), 2C-SR $2,09 \pm 0,39 c^{-1}$ и $1,4 \pm 0,53 c^{-1}$ ($p=0,0053$).

Максимальное влияние на прогноз развития резервуарной дисфункции ЛП и, вследствие этого, ре-

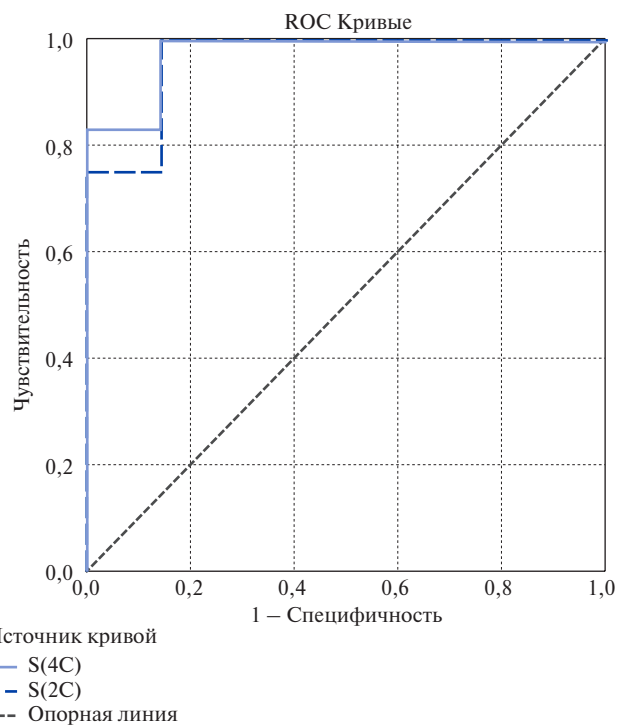


Рис. 9. ROC-кривая для прогнозирования сохранения синусового ритма после РЧА в зависимости от значений продольной S ЛП в 4C- и 2C-позициях.

цидива ФП после катетерной РЧА выявлено для исходных значений S ЛП и SR.

Согласно ROC-анализу (рис. 9-11), надёжными индивидуальными предикторами сохранения синусового ритма были оптимальные пороговые значения (cut-off) для исходной продольной S ЛП в 4C-позиции

Площадь под кривой					
Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знач. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
S(4C)	,976	,030	,001	,917	1,000
S(2C)	,964	,041	,001	,884	1,000

a. В соответствии с непараметрическим предложением

b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Рис. 10. AUC для прогнозирования сохранения синусового ритма после РЧА в зависимости от значений продольной S ЛП в 4C- и 2C-позициях.

Координаты кривой			
Переменные результата проверки	Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 — Специфичность
S(4C)	8,4000	1,000	1,000
	12,7000	1,000	,857
	16,2000	1,000	,571
	17,2000	1,000	,429
	18,2000	1,000	,286
	20,6500	1,000	,143
	23,3500	,917	,143
	24,0500	,833	,143
	24,6500	,833	,000
	27,8000	,750	,000
	30,8500	,667	,000
	31,6500	,583	,000
	33,8000	,500	,000
	35,7000	,417	,000
	37,0000	,250	,000
	39,2000	,167	,000
	50,3000	,083	,000
	61,2000	,000	,000
S(2C)	9,0000	1,000	1,000
	10,5000	1,000	,857
	11,5000	1,000	,714
	12,0500	1,000	,571
	14,1500	1,000	,429
	17,2500	1,000	,286
	19,1500	1,000	,143
	20,5000	,917	,143
	21,1000	,833	,143
	21,6000	,750	,143
	22,3000	,750	,000
	22,7500	,667	,000
	24,5000	,583	,000
	28,0500	,500	,000
	30,5000	,417	,000
	31,5000	,333	,000
	34,6500	,250	,000
	39,9500	,167	,000
	42,9500	,083	,000
	44,3000	,000	,000

a. Наименьшее пороговое значение — минимальное наблюдаемое проверяемое значение минус 1, а наибольшее пороговое значение — максимальное наблюдаемое проверяемое значение плюс 1. Все остальные пороговые значения — средние двух последовательных упорядоченных наблюдаемых проверяемых значений.

Рис. 11. Координаты кривой для прогнозирования сохранения синусового ритма после РЧА в зависимости от значений продольной S ЛП в 4C- и 2C-позициях.

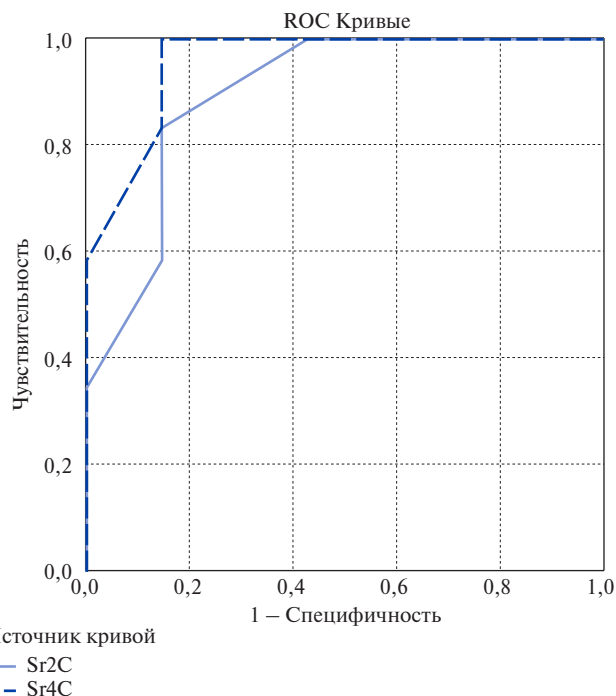


Рис. 12. ROC-кривая для прогнозирования сохранения синусового ритма после РЧА в зависимости от значений SR ЛП в 4C- и 2C-позициях.

S=20,7% (AUC 0,976±0,030; p=0,001), в 2C-позиции S=19,2% (AUC 0,964±0,041; p=0,001). Также высокой чувствительностью в прогнозировании успешности РЧА обладали оптимальные пороговые значения (cut-off) для исходной SR ЛП в 4C-позиции SR=1,8 с⁻¹ (AUC=0,958±0,047; p=0,001), в 2C-позиции SR=1,75 с⁻¹ (AUC=0,899±0,081; p=0,005) (рис. 12, 13).

Приводим клинические примеры с демонстрацией полученных графиков продольной S (рис. 14 А) и SR (рис. 14 Б) у больного с эффективной РЧА. В клинической практике в условиях цейтнота врач способен быстро и надежно оценить снижение параметров механики ЛП по кривым стрейн и стрейн реит в четырехкамерной и двухкамерной позициях (рис. 15 А, Б).

Обсуждение

Немало работ посвящено изучению ремоделирования ЛП при основных сердечно-сосудистых заболеваниях, осложнённых развитием ФП. В то же время существование аритмии в течение длитель-

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая зч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал
				Нижняя граница
Sr4C		,958	,047	,001
Sr2C		,899	,081	,005

a. В соответствии с непараметрическим предложением

b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Рис. 13. AUC для прогнозирования сохранения синусового ритма после РЧА в зависимости от значений SR ЛП в 4С- и 2С-позициях.

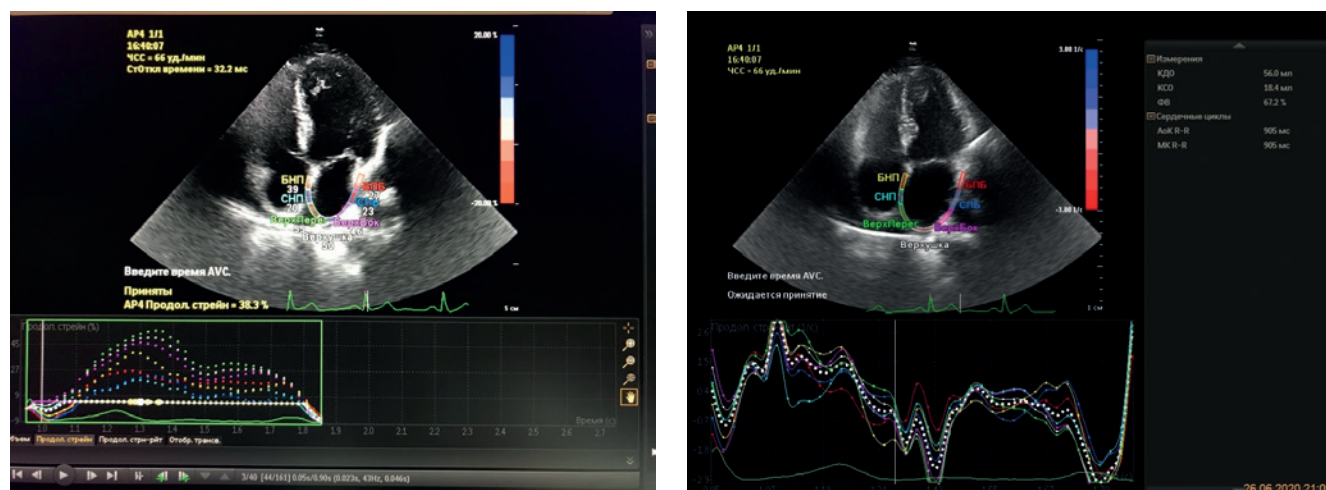


Рис. 14. Продольный стрейн ЛП в фазу резервуара (А) и стрейн рейт (Б) в 4С-позиции у больного с эффективной РЧА.

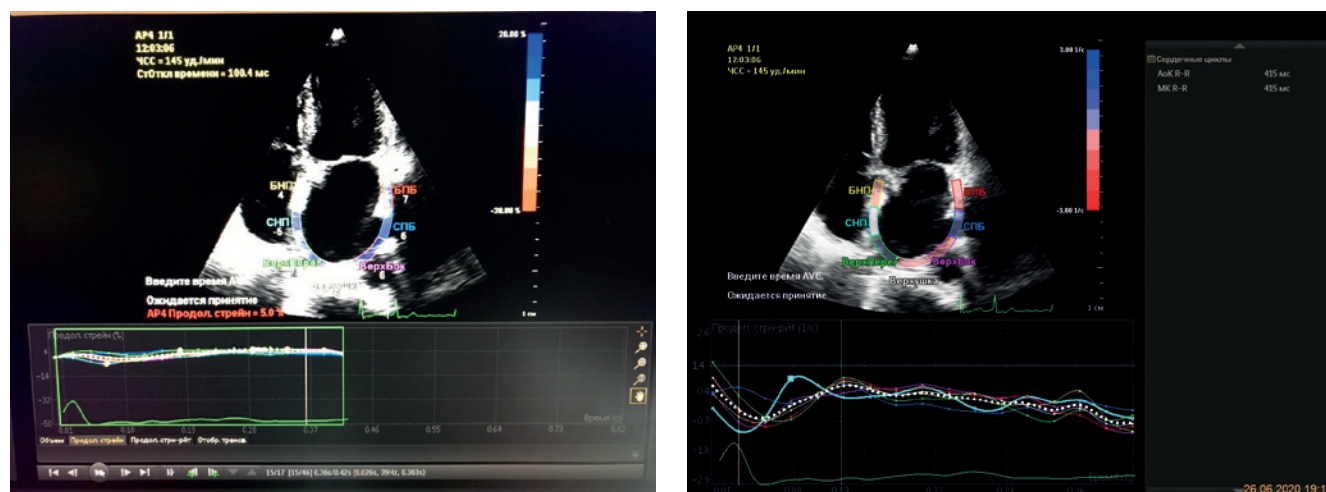


Рис. 15. Продольный стрейн ЛП в фазу резервуара (А) и стрейн рейт (Б) в 4С-позиции у больной с неэффективной РЧА.

ного времени приводит к необратимым изменениям в миокарде ЛП в виде формирования фиброза. Как известно, ЛП характеризуется способностью к наибольшему растяжению и удлинению волокон (комплаентность) в фазу резервуара. Одновременно

происходит сокращение ЛЖ. Плоскость митрального кольца движется от основания сердца к верхушке, что способствует присасыванию крови из лёгочных вен в фазу резервуара ЛП. Таким образом, обеспечивается 40% объёма крови, наполняющего ЛЖ.

Затем при открытии митрального клапана кровь пассивно перетекает в ЛЖ в фазу ранней диастолы по градиенту давления (35% объёма наполнения ЛЖ) — кондуктивная фаза ЛП. В систолу ЛП оставшийся объём крови (25% объёма наполнения ЛЖ) активно отжимается в полость ЛЖ — контрактильная фаза ЛП [11, 13].

Так как резервуарная фаза ЛП отражает механику ЛП, то, вероятно, при увеличении степени фиброза ЛП будет ухудшаться пиковая положительная S ЛП и SR ЛП. В свою очередь, процедура катетерной РЧА может привести к развитию локального фиброза в области аблационного рубца, что, в свою очередь, может снизить показатели продольной S ЛП. Учитывая неоднозначные динамические изменения геометрии и механики ЛП после РЧА, представляется важным определение предикторов рецидива ФП.

При анализе немногочисленных российских и зарубежных работ, основанных на использовании спекл-трекинг ЭхоКГ, выявился значительный разброс пороговых значений для S ЛП в разные фазы [11]. Данное обстоятельство, вероятно, связано: 1) с применением разного программного обеспечения (Soft) УЗИ-сканнеров, обеспечивающего один из двух возможных подходов, регистрирующим стрейн ЛП, либо от начала комплекса QRS (первый пик позитивный — в фазу резервуара ЛП), либо от начала зубца R на ЭКГ (анализируется первый негативный пик, соответствующий систоле ЛП); 2) значениями S ЛП, получаемыми в сроки наблюдения (follow up) от 3 мес. до 1,5 лет после проведения РЧА [2, 9].

Agelaki M, et al. при наблюдении 39 пациентов с пароксизмальной ФП (74% мужчин), которым провели РЧА, отмечали, что через год сохраняли синусовый ритм 64% больных [4]. Пороговым значением исходной S ЛП в резервуарную фазу оказалась S 23,7% (AUC 0,794 согласно ROC кривой). Кроме того, авторы отметили, что независимыми предикторами рецидива ФП стали значение исходной S ЛП в контрактильную фазу и возраст больного (средний возраст 63,5 лет у больных с рецидивом ФП в сравнении с 54 года у больных без рецидива ФП).

После самой процедуры РЧА динамика показателей объёма и S ЛП, как выяснили корейские учёные, проходит неоднозначно в течение 12 мес. наблюдения [2]. В исследование были включены 99 пациентов: средний возраст составлял 58,0±8,2 года, 75 больных (74,7%) мужчины, пароксизмальная ФП — 59 пациентов (60%) и персистирующая ФП — 40 пациентов (40%). Рецидивы ФП наблюдались у 5 из 59 больных (8,5%) с пароксизмальной ФП и у 10 из 40 больных (25%) с персистирующей ФП.

ИВЛП, измеренный с помощью 3D-ЭхоКГ и соотношённый с площадью поверхности тела, увеличил-

ся через 1 день, снизился через 3 мес., а затем снова увеличился через 1 год, но был ниже, чем этот показатель до РЧА. Динамика изменения показателей сократимости ЛП при 3D-ЭхоКГ (фракция выброса ЛП) была аналогичной динамике изменения объёма, но данные параметры изменились более выражено у больных с персистирующей формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной ФП.

Исходный уровень ИВЛП, измеренного при 3D-ЭхоКГ, был независимым предиктором рецидива ФП после РЧА, и пороговое значение было 44,13 мл/м². На основании полученных данных Hwang J, et al. сделали вывод, что даже после 3 мес. после РЧА из-за образования рубцов структурное ремоделирование ЛП продолжалось, причем изменения были более отчётливыми у больных с персистирующей формой ФП [2].

Mirza M, et al. установили, что среди 63 больных в возрасте 63±10 лет с пароксизмальной (75%) и персистирующей (25%) формами ФП через 18±12 мес. сохранили синусовый ритм 34/63 больных (54%) [8]. Между больными с рецидивом ФП и больными с эффективной РЧА исходно не было выявлено различий по клинической характеристике больных, объёмным показателям ЛП и ЛЖ, доплеровской оценке диастолической функции и давлению заполнения.

Однако исходные фракция выброса ЛП, глобальная и локальная систолическая и диастолическая S, SR были снижены у пациентов с рецидивом ФП. Авторами было отмечено, что наблюдалось уменьшение пика исходной продольной S боковой стенки ЛП в фазу резервуара у больных с неэффективной РЧА по сравнению с больными с синусовым ритмом (11±7% vs 20±14%; p=0,007) и SR (0,9±0,4 с⁻¹ vs 1,3±0,6 с⁻¹; p=0,01) [8]. Таким образом, исходный показатель S боковой стенки ЛП предлагается в качестве предиктора рецидива ФП после РЧА, независимо от степени увеличения исходного размера ЛП.

Schneider C, et al. описали 118 пациентов с ФП (74 с пароксизмальной формой, 44 с персистирующей), направленных на РЧА. Из 118 пациентов 82 (69%) сохраняли стабильный синусовый ритм в течение 3 мес. [9]. Свойства миокарда предсердий после катетерной РЧА значительно различались у пациентов с пароксизмальной ФП (SR 2,5 с⁻¹, S ЛП в резервуарную фазу 30%) от пациентов с персистирующей ФП (SR 2,3 с⁻¹, S ЛП в резервуарную фазу 25%). Лучшими индивидуальными предикторами сохранения синусового ритма были пороговые значения SR >2,5 с⁻¹ для перегородки и нижней стенки ЛП; S в резервуарную фазу >19,5% для нижней стенки. Параметры S были выше у пациентов с сохранённым синусовым ритмом во время 3-х месячного наблюдения в отличие от пациентов с рецидивирующей ФП (p=0,001).

По данным Hsu P-C, et al. снижение продольной S в фазу резервуара ассоциировалось с риском сердечно-сосудистых событий при пороговом значении S ЛП <16,5% [14].

Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных коллег. Успешность РЧА составила 63%. Как было показано, результат РЧА не зависел от возраста больных и объёмных показателей ЛП. Наше исследование подтвердило, что эффективность катетерной РЧА была напрямую связана с исходными показателями S ЛП как маркером возможного фиброза миокарда.

Влияние развивающегося фиброза ЛП на показатели S ЛП было убедительно доказано корейскими врачами [15]. При сравнении данных биопсии миокарда ЛП, полученных у больных во время хирургического вмешательства, с данными спекл-трекинг ЭхоКГ Нег Ae-Y, et al. показали, что нарушение S ЛП напрямую зависит от степени фиброза [15].

Kuppahally SS, et al. сопоставляли данные DE-MPT сердца с контрастированием (Multihance, Bracco Diagnostic Inc) и спекл-трекинг ЭхоКГ (VVI Software) у больных с ФП. Метод DE-MPT с контрастированием позволил обнаружить фиброз ЛП в виде локальных участков усиления сигнала (enhancement) [3]. Степень фиброза коррелировала с показателями стрейн и стрейн рейт, причем в исследовании была продемонстрирована обратная взаимосвязь между площадью фиброза ЛП (по локальному усилению сигнала от стенки ЛП) и уровнем S легочной артерии и SR боковой стенки ЛП [3].

Эта связь была более выраженной у пациентов с персистирующей ФП по сравнению с пароксизмальной формой ФП. Пациенты с персистирующей ФП имели больший фиброз стенки ЛП по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП ($22 \pm 18\%$ vs $14 \pm 9\%$, $p=0,04$) и более низкие показатели S нижней-перегородочной стенки ЛП ($38 \pm 15\%$ vs $27 \pm 15\%$, $p=0,01$) и средне-боковой стенки ЛП ($45 \pm 14\%$ vs $35 \pm 18\%$, $p=0,03$) [3].

Как утверждают авторы, пиковая продольная S боковой стенки достаточно хорошо визуализируется и может использоваться в качестве маркера фиброза стенок ЛП [3]. Не было значительной разницы в SR

между пациентами, имевшими персистирующую ФП или пароксизмальную форму ФП [3].

Интересно, что фиброз ЛП и S не зависели от этиологии ФП, возраста пациента, наличия гипертонии, давления наполнения ЛЖ или степени митральной регургитации. Независимо от основной этиологии или продолжительности ФП, степень фиброза предсердий была основной детерминантой тяжести аритмии у этой когорты. Таким образом, неинвазивная визуализация фиброза ЛП может помочь в прогнозировании риска прогрессирования форм ФП, стать руководством к выработке лечебной стратегии и прогнозированию её результатов у пациентов с ФП [3]. Кроме того, в будущем это позволит выявить скрытые изменения миокарда ЛП на ранней стадии заболевания, до развития серьезных или необратимых нарушений систолической и диастолической функции ЛП.

Потенциальные ограничения исследования. Небольшое количество наблюдений ввиду тщательного подбора больных по критериям включения, невключения и досрочного исключения из исследования. Время наблюдения составило 1 год. Не было возможности верификации вероятного фиброза миокарда ЛП с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, либо эндомиокардиальной биопсии (не входило в цель исследования ввиду высокой стоимости магнитно-резонансной томографии сердца и инвазивности эндомиокардиальной биопсии).

Заключение

Стабильный синусовый ритм после процедуры сохранялся в течение 12 мес. у больных с более высокими показателями исходной S и SR ЛП. Величина исходной S и SR ЛП обладает высокой прогностической ценностью для рецидива ФП у пациентов после РЧА. У больных с эффективной РЧА ВЛП и ИВЛП уменьшились без изменения параметров S и SR. Не выявлено эффекта обратного ремоделирования ЛП и улучшения показателей S ЛП у больных с рецидивом ФП после РЧА.

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

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Hwang J, Park H, Han S, et al. The impact of catheter ablation of atrial fibrillation on the left atrial volume and function: study using three-dimensional echocardiography. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57:87-95. doi:10.1007/s10840-019-00696-8.
- Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:231-9. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.865683.
- Agelaki M, Koudounis P, Zografos T, et al. Baseline left atrial strain predicts the rate of recurrences in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHA₂DS₂-VASc score undergoing radiofrequency ablation therapy. *EP Europace*. 2018;20(Suppl.1):i159.
- Ardashev AV, Zhelyakov EG, Duplyakov DV, et al. Long-Term Results of Radiofrequency Catheter Ablation of Long-lasting Persistent Atrial Fibrillation: Five Years of Follow-up. *Kardiologia*. 2013;6:4-11. (In Russ.) Ардашев А. В., Желяков Е. Г., Дуляков Д. В. и др. Радиочастотная катетерная абляция пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические результаты 5-летнего наблюдения. *Кардиология*. 2013;6:4-11.
- Manita M, Asahi T, Yokota N, et al. Impact of catheter ablation for atrial fibrillation on clinical outcome in elderly patients hospitalised for acute heart failure. *European Heart Journal*. 2018;39(suppl_1):ehy564.P274. doi:10.1093/eurheartj/ehy564.P274.

7. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency Catheter Ablation Improves the Quality of Life Measured with a Short-Form — 36 Questionnaire in Atrial Fibrillation patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11:e0163755. doi:10.1371/journal.pone.0163755.
8. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. J Interv Card Electrophysiol. 2011;31(3):197-206. doi:10.1007/s10840-011-9560-6.
9. Schneider C, Malisius R, Krause K, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. European Heart Journal. 2008;29:1397-409. doi:10.1093/eurheartj/ehn168.
10. Alekhin MN. Ultrasound methods for assessing myocardial deformation and their clinical significance. M.: Vidar-M, 2012. p.88. (In Russ.) Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар-М, 2012. 88 с. ISBN: 978-5-88429-164-5.
11. Sinelnikov YuS, Orekhova EN. Echocardiographic assessment of mechanical aspects of heart function in cardiac surgery practice. M.: April, 2017:31-5. (In Russ.) Синельников Ю.С., Орехова Е.Н. Эхокардиографическая оценка механических аспектов функции сердца в кардиохирургической практике. М.: Апрель, 2017:31-5. ISBN: 978-5-905212-77-2.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendation for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Review Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
13. Todaro MCh, Choudhuri I, Belohlavek M, et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13(12):973-84. doi:10.1093/ehjci/jes174.
14. Hsu P-C, Lee W-H, Chu C-Y, et al. Prognostic role of left atrial strain and its combination index with transmitral E-wave velocity in patients with atrial fibrillation. Sci Rep. 2016;6:17318. doi:10.1038/srep17318.
15. Her Ae-Y, Choi E-Y, Shim Chi Y. Prediction of Left Atrial Fibrosis With Speckle Tracking Echocardiography in Mitral Valve Disease: A Comparative Study With Histopathology. Korean Circ J. 2012;42:311-8. doi:10.4070/kcj.2012.42.5.311.

Влияние отмены длительной CPAP-терапии на течение обструктивного апноэ сна

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

Цель. Оценка влияния отмены CPAP-терапии после длительного лечения (12 мес.) на течение обструктивного апноэ сна (ОАС) у пациентов со средней и тяжелой степенью болезни.

Материал и методы. В исследование были включены 40 пациентов со средней и тяжелой степенью ОАС и с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) после перенесенного хирургического лечения. Средний возраст обследуемых составил 59,3±8,2 лет, преобладали пациенты с ожирением (55%). Всем пациентам была подобрана и инициирована CPAP-терапия. Через 12 мес. у окончивших исследование пациентов CPAP-терапия была прервана, через 1-2 дня после прерывания лечения было проведено повторное кардиореспираторное мониторирование сна для оценки степени тяжести нарушений дыхания во сне.

Результаты. Отмена CPAP-терапии во всех наблюдаемых случаях привела к немедленному рецидиву ОАС. Хотя среднее значение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) снизилось с 24 эп/ч [20; 34] до лечения до 21 эп/ч [13; 27] после, статистически значимой разницы до и после терапии не отмечено. При статистическом анализе обследованной группы был зарегистрирован переход более тяжелых степеней болезни к более легким в зависимости от исходной степени тяжести ОАС. Корреляционный анализ показал, что существуют статистически значимые взаимосвязи степени тяжести болезни, конечного значения ИАГ и минимального значения кислорода и массы тела пациентов (до и после терапии) ($r=0,396$, $0,411$ и $-0,488$; $r=0,358$, $0,398$ и $-0,44$, соответственно, $p<0,05$).

Заключение. В нашем исследовании при прерывании терапии после 12 мес. использования CPAP полного излечения от нарушений дыхания во сне не зарегистрировано ни в одном случае. ОАС рецидивировало сразу после отмены CPAP-терапии (на 1-2 день). Тяжесть рецидива заболевания зависела от исходной степени тяжести болезни. На настоящее время продолжение CPAP-терапии остается единственной возможностью достижения полного контроля за ОАС как за фактором риска развития ФП.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, отмена CPAP-терапии, фибрилляция предсердий, индекс апноэ/гипопноэ.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы благодарят к.ф.-м.н. Глухову С. И., с.н.с. ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой за помощь в статистической обработке материала.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Агальцов М. В.* — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, КРМ — кардиореспираторное мониторирование сна, ОАС — обструктивное апноэ во сне, CPAP — метод создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях во сне, ФП — фибрилляция предсердий, эп — эпизоды.

Рукопись получена 26.01.2021

Рецензия получена 16.02.2021

Принята к публикации 28.03.2021



Для цитирования: Агальцов М. В., Драпкина О. М. Влияние отмены длительной CPAP-терапии на течение обструктивного апноэ сна. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4314. doi:10.15829/1560-4071-2021-4314

Effect of withdrawing long-term CPAP therapy on the course of obstructive sleep apnea

Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

Aim. To assess the effect of withdrawing long-term (12 months) CPAP therapy on the course of obstructive sleep apnea (OSA) in patients with moderate to severe disease.

Material and methods. The study included 40 patients with moderate to severe OSA and paroxysmal atrial fibrillation (AF) after surgical treatment. The mean age of the subjects was 59,3±8,2 years. In addition, 55% of patients had obesity. All patients were started on CPAP therapy. After 12 months, CPAP therapy was canceled in the patients who completed the study. Additional cardiorespiratory sleep monitoring was performed 1-2 days after the withdrawal of treatment to assess the severity of sleep-related breathing disorders.

Results. Cancellation of CPAP therapy in all observed cases led to an immediate relapse of OSA. Although the mean value of the apnea/hypopnea index (AHI) decreased from 24 episodes per hour [20; 34] before treatment up to 21 episodes per hour [13; 27] after 12-month CPAP therapy, there was no significant difference before and after therapy. In addition, the statistical analysis showed a transition from more severe OSA degrees to moderate ones, depending on the initial severity of the disease. Correlation analysis demonstrated significant relationships of the OSA severity, the final AHI value and the minimum oxygen level with the patient's body weight (before and after therapy) ($r=0,396$, $0,411$ and $-0,488$; $r=0,358$, $0,398$ and $-0,44$, respectively, $p<0,05$).

Conclusion. In our study, when the 12-month CPAP therapy was canceled, no complete cure for sleep-related breathing disorders was recorded in any case. OSA recurrence was recorded immediately after discontinuation of CPAP therapy (on days 1-2) and its severity depended on the initial severity of the disease. At present, the continuation of CPAP therapy remains the only way to achieve complete control of OSA as a risk factor for AF.

Keywords: obstructive sleep apnea, CPAP therapy withdrawal, atrial fibrillation, apnea hypopnea index.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to candidate of physico-mathematical sciences Glukhov S. I., senior staff scientist of the V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for help in the statistical processing.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Agaltsov M. V.* ORCID: 0000-0002-4982-628X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
agaltssov@rambler.ru

Received: 26.01.2021 Revision Received: 16.02.2021 Accepted: 28.03.2021

For citation: Agaltsov M. V., Drapkina O. M. Effect of withdrawing long-term CPAP therapy on the course of obstructive sleep apnea. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4314. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4314

Обструктивное апноэ во сне (ОАС) является очень распространенным в популяции заболеванием, характеризующимся преходящим коллапсом верхних дыхательных путей во время сна и следующими за этим гипоксемией, колебаниями внутригрудного давления и фрагментацией сна. Наиболее широко цитируемое исследование, Wisconsin Sleep Cohort (Висконсинская когорта), показало в среднем 10%-ую распространенность умеренной и тяжелой форм болезни (значения индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) >15 эп/ч) среди популяции в возрасте 30-70 лет — 13% среди мужчин и 6% среди женщин [1].

Метод лечения путем создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях (аббревиатура, используемая в печати — CPAP-терапия) в настоящее время является методом выбора во многих клинических ситуациях при лечении ОАС [2, 3]. Механизм действия этого метода заключается в создании постоянного положительного давления и направлен на преодоление пассивного коллапса верхних дыхательных путей [3]. Эта терапия очень эффективна в устранении других патологических видов дыхания во сне (синдром гиповентиляции, синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей, храп, в некоторых случаях — центральное апноэ сна) и быстро нормализует их последствия [4]. Рандомизированные исследования у пациентов с ОАС средней и тяжелой степени показали, что CPAP-терапия уменьшает чрезмерную дневную сонливость, улучшает качество жизни [5-9] и внимательность при вождении транспортных средств [10]. В свою очередь, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, как было показано в отдельных работах, снижается при использовании данного вида терапии не <4 ч за ночь [11].

Эффективность такого лечения зависит прежде всего от корректного использования метода (не <4 ч и >70% ночей пользования). Даже у пациентов с высокой приверженностью к терапии применение метода CPAP от ночи к ночи может сильно варьировать [12, 13], вплоть до полного прекращения лечения. С другой стороны, часть больных с ОАС в течение первого года терапии самостоятельно прекращают лечение.

Данные о состоянии болезни после прекращения CPAP-терапии в доступной литературе ограничены и противоречивы. Некоторые исследователи полагают, что апноэ не сразу возвращается к исходному состоянию в течение первых ночей и даже недель после отмены лечения [14-16]. Эти исследования показывают, что могут быть остаточные эффекты использования CPAP, которые улучшают состояние верхних дыхательных путей. Кроме того, преходящая десатурация кислорода, характерная для ОАС, при отмене терапии может быть менее выражена, чем до начала терапии. В других исследованиях было показано, что

резкая отмена CPAP-терапии вызывает немедленный возврат болезни к прежним уровням тяжести [17-20].

Таким образом, в настоящее время остаются открытыми вопросы, в какой степени рецидивирует ОАС после отмены CPAP-терапии, от каких факторов будет зависеть степень последующего рецидива и возможно ли предложить той части больных, у которых после курсового лечения CPAP снижается исходная тяжесть болезни, другие лечебные стратегии нарушений дыхания во сне.

Материал и методы

Исследуемая когорта. Было проведено наблюдательное обсервационное когортное исследование в течение 12 мес. В исследование включались пациенты с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), прошедшие катетерное лечение ФП в период с 2016 по 2018 гг в отделе нарушений ритма ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава РФ. Начиная с 10 сут. после проведения операции всем пациентам было проведено кардиореспираторное мониторирование сна (КРМ) в течение одной ночи для диагностики нарушений дыхания во время сна, а затем пациентам с выявленным ОАС тяжелых степеней инициирована терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (CPAP-терапия) в автоматическом режиме на 12 мес. Исследуемая когорта включила в себя 40 пациентов в возрасте от 37 до 75 лет. После года постоянной CPAP-терапии она была прервана, и через 1-2 дня было проведено повторное КРМ для оценки степени рецидива ОАС.

Исследование было одобрено Этическим Комитетом ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава РФ. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

В исследование не включались пациенты, у которых было наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности 2 функционального класса и выше, с декомпенсацией основных заболеваний, кардиомиопатиями любого генеза, с обструктивной болезнью легких, с нейромышечными заболеваниями; с имеющимся центральным апноэ сна, определяемым на момент проведения КРМ как >50% от всех патологических дыхательных событий. Кроме того, критерием исключения считался добровольный отказ от участия в исследовании.

Диагностика обструктивного апноэ сна и подбор CPAP-терапии. Диагностика нарушения дыхания во сне проводилась при помощи портативного прибора для кардиореспираторного мониторирования нарушения дыхания во сне (Astrocard, Медитек, Россия). Данный прибор является прибором 3-го диагностического уровня, одобренным и рекомендованным Европейским Респираторным Обществом для объективной диагностики ОАС [21]. Прибор позволяет регистрировать 4 канала, которые включают в себя

дыхательный поток, дыхательные движения грудной клетки или брюшной стенки, электрокардиограмму и уровень сатурации O_2 . После окончания исследования полученные данные были сохранены, а затем просмотрены в ручном режиме специалистом по медицине сна при помощи программного обеспечения Somno-Studio (Медитек, Россия). С учетом текущих определений и рекомендаций по диагностике ОАС Американской Академии Медицины Сна (AASM) [22] обструктивное апноэ определялось как прекращение воздушного потока на 90% и более от исходного продолжительностью 10 сек. и более при сохранении дыхательных усилий. Обструктивное гипопноэ определялось как снижение (но не полное прекращение) воздушного потока на 30% и более от исходного уровня продолжительностью >10 сек., которое сопровождалось падением насыщения уровня кислорода в крови на 3% и более при сохранении дыхательных усилий. Гипоксемия ночью определялась как снижение среднего уровня насыщения кислорода крови $<92\%$. Надир десатурации определялся как минимальное снижение уровня кислорода за ночь исследования. Степень тяжести обструктивного апноэ сна определялась по наличию ИАГ, который отражает количество эпизодов апноэ/гипопноэ за час исследования. Границей нормы явилось значение ИАГ <5 эп/ч. Степень тяжести ОАС была определена как мягкая степень при значении ИАГ от 5 до 14 эп/ч, как средняя степень тяжести при значении ИАГ от 15 до 30 эп/ч, как тяжелая степень при значении ИАГ >30 эп/ч.

Неинвазивная вентиляция легких во сне проводилась с применением респираторного устройства для обеспечения постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях (аппараты для CPAP-терапии, ResMed Autoset S9, Австралия). Пробная CPAP-терапия инициировалась в режиме автоматического подбора. Перед ночью пробной терапии проводился подбор лицевого интерфейса для лечения (выбор соответствующего типа маски), устанавливались диапазоны лечебного давления и осуществлялся инструктаж пациента по пользованию прибором. Длительность пробной CPAP-терапии составила от 1 до 4 сут. По окончании пробной CPAP-терапии данные переносились в программное обеспечение ResScan (ResMed, Австралия). Эффективной считалась терапия, в результате которой была достигнута либо полная ремиссия обструктивного апноэ сна (остаточный ИАГ <5 эп/ч), либо уменьшение количества эпизодов апноэ на 50% и более от исходного значения. Далее в ручном режиме проводилась коррекция настроек прибора для длительного использования CPAP-терапии. Пациенты получали соответствующие рекомендации по использованию прибора в домашних условиях (частота применения не <5 дней в нед. и длительность терапии не <4 ч в течение

ночи) и эксплуатации увлажнителя, носовой маски и других комплектующих. Проводился контроль показателей лечения CPAP через 3, 6 и 12 мес. после начала терапии.

В течение 12 мес. из исследования выбыло 7 пациентов (2 на этапе подбора, 3 на визите через 3 мес. и 2 на визите через 6 мес.). Причинами выбытия из исследования явились: субъективная непереносимость лечения — 2 человека, добровольный отказ от участия в исследовании — 4 человека, невозможность использования лечения по личным причинам — 1 человек).

Через 12 мес. у окончивших исследование 33 пациентов CPAP-терапия была прекращена, после отмены лечения на 1-2 день было проведено повторное КРМ, полученные результаты обрабатывались аналогично протоколу первого исследования.

Статистический анализ результатов исследования.

Количественные переменные описывались следующими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводился тест по Колмогорову-Смирнову на соответствие нормальному закону распределения. Оценка полученных результатов проводилась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики: χ^2 -критерия Пирсона, двустороннего критерия Фридмана, непарного t -критерия Стьюдента, непараметрических критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскела-Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты

В таблице 1 приведены базовые характеристики группы до начала лечения. 55% обследованных пациентов имели различные степени ожирения, в группе было приблизительное равенство обоих полов (мужчин было 52,5%). Средний возраст группы составил $59,3 \pm 8,2$ лет, преобладали лица старше 60 лет (52,8%) (в этом возрасте наличие болезни выявляется у мужчин и женщин с одинаковой частотой), отмечалось сравнительно малое количество курящих (22,5%). Превалирующее большинство пациентов имели в анамнезе гипертоническую болезнь и получали гипотензивную терапию (92,3% и 82,5%, соответственно). Также у 62,5% включенных в исследование было

Таблица 1

Характеристика группы, получавшей СРАР-терапию

Показатель	Значение
Возраст, годы	59,3±8,2
Рост, м	1,71±0,1
Вес, кг	91,8±15,2
ИМТ	31,3±3,9
Длительность ФП, мес. (медиана, квартили)	48 (27; 72)
Мужчины/женщины, n (%)	21 (52,5%)/19 (47,5%)
ГБ	36 (92,3%)
Курение	9 (22,5%)
Антиаритмики	33 (84,6%)
Гипотензивные препараты	33 (82,5%)
Статины	17 (43,6%)
Размер ЛП >40 мм	25 (62,5%)
Возраст старше 60 лет	21 (52,8%)
ИМТ >30	18 (55%)
Приверженность к СРАР-терапии (эп/ч) за 12 мес. наблюдения	5,5±1,51

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий.

увеличено левое предсердие (>40 мм, фактор риска рецидива ФП).

Как показано на рисунке 1, СРАР-терапия в течение периода пробного подбора перевела в полную ремиссию средние и тяжелые формы ОАС (статистические различия по двустороннему критерию Фридмана $p=0,001$). В одном случае количество апноэ снизилось на 50% от исходного, что также является критерием успешной СРАР-терапии. Ремиссия заболевания сохранялась в течение всех последующих визитов. Однако отмена СРАР-терапии во всех случаях привела к немедленному рецидиву ОАС — медиана значения ИАГ составила 21 [13; 27] эп/ч (хотя значение ИАГ снизилось по сравнению с исходными значениями (24 [20; 34]), статистически значимой разницы не получено).

Также никакой значимой положительной динамики (рис. 2) не было отмечено в показателях среднего уровня и минимального значения (надира) кислорода в ночное время после острой отмены СРАР-терапии.

Мы провели парный анализ группы по сравнению исходной степени тяжести ОАС до лечения и после отмены СРАР-терапии (рис. 3). В группе с исходной средней степенью тяжести ОАС у 10 пациентов (52,6%) после отмены СРАР степень тяжести снизилась до легкой, у 8 (42,1%) не изменилась, а у одного пациента стала тяжелой. В группе с исходно тяжелым ОАС перехода в легкую степень не произошло ни у одного пациента (степень тяжести либо не изменилась (28,6%), либо перешла в категорию средней тяжести (71,4%).

Медиана; Прямоугольник: 25%-75%; Отрезок: Мин.-Макс.

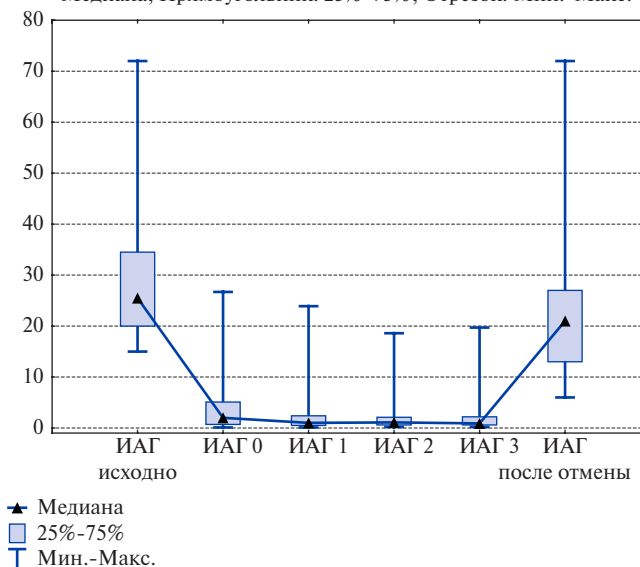
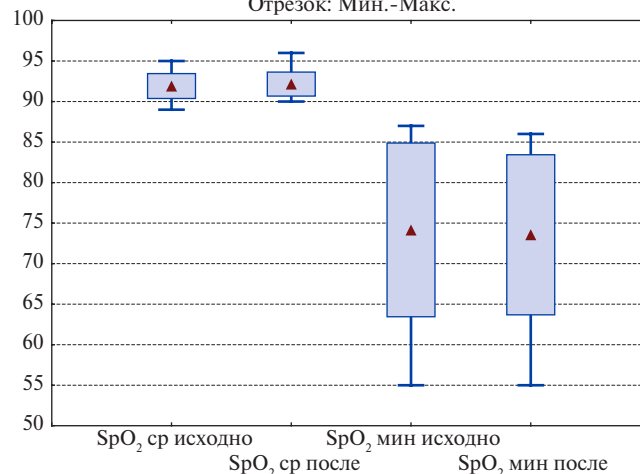


Рис. 1. Динамика ИАГ сна до, на этапах и после отмены СРАР-терапии.

Сокращение: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

Среднее; Прямоугольник: Среднее±Ст.откл.; Отрезок: Мин.-Макс.



▲ Среднее
□ Среднее±Ст.откл.
└ Мин.-Макс.

Рис. 2. Динамика среднего значения O₂ и минимального значения O₂ (надира) до и после лечения СРАР-терапии.

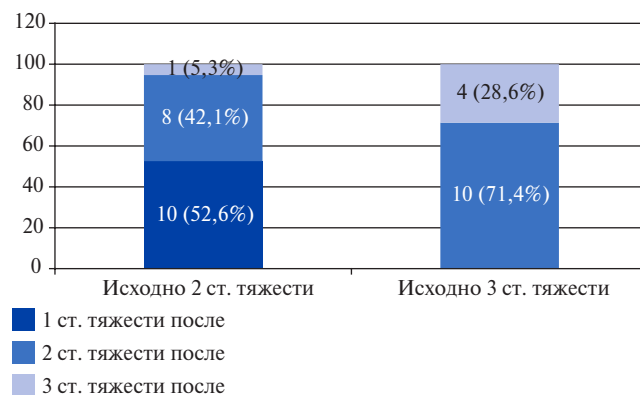


Рис. 3. Значения степени тяжести после прерывания лечения в зависимости от исходного показателя.

Корреляционный анализ степени тяжести ОАС, уровней сатурации, роста, веса, индекса массы тела, наличия гипертонической болезни показал, что существует статистически значимая зависимость степени тяжести болезни, конечного значения ИАГ и надир десатурации от массы тела (до и после терапии) ($r=0,396, 0,411$ и $-0,488$; $r=0,358, 0,398$ и $-0,44$, соответственно, $p<0,05$). Нужно отметить, что статистически значимой корреляции между комплаентностью к терапии (время пользования за ночь и % дней использования за отчетный период) и рецидивом болезни после отмены терапии мы не получили.

Обсуждение

В современных рекомендациях достаточно подробно прописаны клинические ситуации назначения CPAP-терапии, однако ее длительность, возможность полной отмены или замены на другой тип терапии не оговорены [3].

Прекращение CPAP-терапии изучалось в нескольких исследованиях, в которых продолжительность прерывания лечения составила от одной ночи до 2 нед. Некоторые исследователи сообщают о рецидиве ОАС после отмены CPAP-терапии, однако с меньшей степенью выраженности, чем до начала лечения. Например, Криббс с коллегами установили, что отмена CPAP на одну ночь привела к тому, что ИАГ в среднем составил 34 эп/ч по сравнению с 57 эп/ч до лечения [23]. Другие авторы показали возврат к исходным показателям ИАГ в первую же ночь отмены CPAP-терапии. Однако он сопровождался меньшим падением уровня кислорода во сне после первой ночи отмены. В дальнейшем через 1 нед. без терапии уровень O_2 вернулся к исходному уровню тяжести [16]. Рандомизированное исследование, сравнивающее отмену CPAP на более длительный срок (2 нед. с последующим продолжением терапии), показало быстрый рецидив ОАС, характеризующийся возвратом к исходному значению ИАГ в течение первой же ночи после отмены терапии, но при этом менее выраженное падение уровня сатурации в первую ночь отмены [15]. В недавнем исследовании было отмечено, что ОАС вообще не рецидивировало у 1/3 пациентов после 4 ночей отмены CPAP, это относилось к пациентам с исходно менее тяжелой ОАС и меньшей массой тела [14]. Это исследование находится в ряду подтверждающих отсутствие рецидива ОАС во время острой отмены CPAP.

В нашем исследовании мы не получили столь выраженного ответа после 12 мес. CPAP-терапии, хотя среднее значение ИАГ и снизилось по сравнению с исходным, но это снижение не было статистически значимым. Также не было показано достоверного улучшения газового состава крови. Ни среднее значение кислорода за ночь, ни надир десатурации не изменились после проведенной CPAP-терапии сразу по-

сле ее отмены. В целом наши данные не отличались от данных большинства предшествующих исследований, т.к. без лечения показатели степени тяжести апноэ (ИАГ) и газового состава крови неизменно возвращались к исходным через достаточно короткий промежуток времени (от 1-2 дней до 2 нед.).

Какие же факторы теоретически могли уменьшить степень рецидива ОАС после отмены лечения? Есть работы, показывающие, что снижение выраженности ОАС может просто отражать известную вариабельность между разными ночами, которая, в свою очередь, определяет рецидив в более низких диапазонах степени тяжести болезни [24-26]. Однако эта внутренняя вариабельность становится менее вероятной или полностью отсутствует при тяжелой степени ОАС. Тем не менее — при очень тяжелом исходном состоянии болезни длительная CPAP-терапия может способствовать регрессии к средним значениям ИАГ. Этот факт нашел отражение и в нашем исследовании, когда большая часть пациентов с тяжелой степенью ОАС (71,4%) перешла в группу средней тяжести.

Можно было ожидать, что у пациентов с увеличением возраста и наличием ожирения ремиссия ОАС после отмены CPAP-терапии будет маловероятна. Этот факт подтверждается нашими данными (у 55% обследованных пациентов индекс массы тела был >30 кг/м², а средний возраст группы составил $59,3 \pm 8,2$ лет).

Кроме того, на тяжесть апноэ сна могут влиять такие факторы, как отек в верхних дыхательных путях под влиянием хронической баротравмы — периодического храпа при апноэ [27], переход и локализация тканевой жидкости во время сна на спине в область шеи [28], нарушение дыхательных сенсорных афферентных рефлексов [29] и мышечная слабость подъязычной мышцы [30]. Можно ожидать воспроизводимый эффект CPAP-терапии на степень тяжести апноэ, если в результате ее действия достигается снижение воздействия этих факторов. В некоторых исследованиях после длительного использования CPAP-терапии ее эффект оценивался при помощи магнитно-резонансной томографии [31]. Был продемонстрирован анатомический ремоделирующий эффект применения неинвазивной вентиляции во сне на структуры верхних дыхательных путей. Также в ряде работ было показано, что CPAP-терапия может уменьшать влияние контроля дыхательного центра при апноэ и снижать дыхательные реакции, которые отвечают за дыхательную нестабильность верхних дыхательных путей [32, 33].

Последним фактором, влияющим на возможность ремиссии после отмены CPAP-терапии, является длительность и регулярность ее применения. В нашем исследовании 12-мес. использование CPAP-терапии не показало достоверного влияния на степень ремиссии после отмены лечения.

В нашем исследовании есть определенные ограничения. Во-первых, мы не проводили полисомнографическое исследование с записью структуры сна. Известно, что отмена CPAP-терапии отрицательно влияет на архитектуру сна, приводит к увеличению представленности стадий бодрствования и поверхностной стадии медленноволнового сна и к снижению времени парадоксального сна (REM-сна). Нестабильность сна с частыми пробуждениями и реакциями ЭЭГ-активации обычно усугубляет течение ОАС [34]. Во-вторых, нами не оценивались дневные функции (прежде всего сонливость днем) после отмены CPAP-терапии. Данные влияния отмены CPAP-терапии на объективную и субъективную дневную сонливость противоречивы. В исследованиях [12] было показано, что при отмене CPAP-терапии сонливость сразу же возвратилась к своим долечевым уровням. Это было одинаково как для тяжелой, так и для умеренной степени ОАС. Напротив, Sforza с коллегами [35] обнаружили, что субъективная сонливость не вернулась к исходным уровням перед началом лечения. Хотя возможно, что различия могут объясняться влиянием на конечный результат эффектом похудения у испытуемых.

Есть также данные, что отмена CPAP-терапии показала связь рецидива ОАС с нарушением функции эндотелия, увеличением концентрации катехоламинов в моче, повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений, т.е. возобновлением повышенной симпатической активности, характерной для не леченного ОАС [15, 36].

Вопрос замены или полного прекращения CPAP-терапии при снижении степени тяжести ОАС после лечения в литературе освещен крайне недостаточно. С одной стороны, пациенты, которые наблюдались в нашей работе, требуют постоянной курации нарушений дыхания во сне, т.к. ОАС у них сочетается с пароксизмальной формой ФП, которая потребовала хирургического вмешательства. Современные исследования говорят о высокой частоте встречаемости обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов с разными формами ФП [37, 38]. Настоящие рекомендации и согласительные документы рассматривают ОАС как фактор риска развития и/или ре-

цидива ФП и предлагают постоянное долгосрочное лечение CPAP с целью снижения рисков возникновения ФП на этапе послеоперационного лечения [39, 40]. В клинических рекомендациях по другим видам лечения ОАС [41] возможна замена CPAP-терапии на внутриротовые устройства в случаях средней и тяжелой формы ОАС при невозможности продолжать лечение CPAP по различным причинам.

Таким образом, на настоящий момент нет убедительных доказательств полной отмены терапии ОАС либо по достижению определенного времени от начала терапии, либо при достижении ремиссии болезни. Как показало наше исследование и большинство работ, цитируемых нами, полного излечения от нарушений дыхания при прерывании лечения при терапии разной длительности не происходит, и ОАС рецидивирует в той или иной степени в ближайшее время после отмены CPAP-терапии. Поэтому продолжение CPAP-терапии в настоящее время остается единственной возможностью достижения полной и контролируемой ремиссии ОАС. Замена CPAP-терапии на другой метод лечения ОАС теоретически возможна, но требует проведения дополнительных исследований, доказывающих эффективность такой замены.

Заключение

В нашем исследовании при прерывании терапии после 12 мес. использования CPAP полного излечения от нарушений дыхания во сне не зарегистрировано ни в одном случае. ОАС рецидивировало сразу после отмены CPAP-терапии (на 1-2 день). Тяжесть рецидива заболевания зависела от исходной степени тяжести болезни. На настоящее время продолжение CPAP-терапии остается единственной возможностью достижения полного контроля за ОАС как за фактором риска развития ФП.

Благодарности. Авторы благодарят к.ф.-м.н. Глухову С. И., старшего научного сотрудника ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой за помощь в статистической обработке материала.

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

Литература/References

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-14. doi:10.1093/aje/kws342.
2. Khayat R, Pleister A. Consequences of Obstructive Sleep Apnea: Cardiovascular Risk of Obstructive Sleep Apnea and Whether Continuous Positive Airway Pressure Reduces that Risk. *Sleep Med Clin.* 2016;11:273-86. doi:10.1016/j.jsmc.2016.05.002.
3. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):335-43. doi:10.5664/jcsm.7640.
4. Salord N, Mayos M, Miralda RM, et al. Continuous positive airway pressure in clinically stable patients with mild-to-moderate obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2013;18(7):1135-42. doi:10.1111/resp.12131.
5. Osman AM, Carberry JC, Burke PGR, et al. Upper airway collapsibility measured using a simple wakefulness test closely relates to the pharyngeal critical closing pressure during sleep in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2019;42(7):zsz080. doi:10.1093/sleep/zsz080.
6. Schwarz EI, Stradling J R, Kohler M. Physiological consequences of CPAP therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnoea — an opportunity for an efficient experimental model. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):S24-S32. doi:10.21037/jtd.2017.12.142.
7. Marshall NS, Barnes M, Travie N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax.* 2006;61(5):430-4. doi:10.1136/thx.2005.050583.
8. Inoue Y, Miki M, Tabata T. Findings of the Maintenance of Wakefulness Test and its relationship with response to modafinil therapy for residual excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients adequately treated with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med.* 2016;27-28:45-8. doi:10.1016/j.sleep.2016.06.035.

9. Elfimova EM, Mikhailova OO, Khachatryan NT, et al. The effect of adherence with long-term PAP therapy on the psycho-emotional state of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):56-60. (In Russ.) Елфимова Е. М., Михайлова О. О., Хачатрян Н. Т. и др. Влияние приверженности длительной ПАП-терапии на психоэмоциональное состояние пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Системные гипертензии*. 2020;17(2):56-60. doi:10.26442/2075082X.2020.2.200176.
10. McCall CA, Watson NF. Sleepiness and Driving: Benefits of Treatment. *Sleep Med Clin*. 2019;14(4):469-78. doi:10.1016/j.jsmc.2019.07.001.
11. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):115-22. doi:10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006.
12. Young LR, Tassin ZH, Norman RG, et al. Response to CPAP withdrawal in patients with mild versus severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*. 2013;36(3):405-12. doi:10.5665/sleep.2460.
13. Jun JC, Unnikrishnan D, Schneider H, et al. Effect of Acute Intermittent CPAP Depressurization during Sleep in Obese Patients. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146606. doi:10.1371/journal.pone.0146606.
14. Rossi VA, Schwarz EI, Bloch KE, et al. Is continuous positive airway pressure necessarily an everyday therapy in patients with obstructive sleep apnoea? *Eur Respir J*. 2014;43:1387-93. doi:10.1183/09031936.00180213.
15. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1192-9. doi:10.1164/rccm.201106-0964OC.
16. Yang Q, Phillips CL, Melehan KL, et al. Effects of short-term CPAP withdrawal on neurobehavioral performance in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29:545-52. doi:10.1093/sleep/29.4.545.
17. Hevener B, Hevener W. Continuous Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*. 2016;11(3):323-9. doi:10.1016/j.jsmc.2016.04.004.
18. Fiz JA, Abad J, Ruiz J, et al. nCPAP treatment interruption in OSA patients. *Respir Med*. 1998;92:28-31. doi:10.1016/s0954-6111(98)90028-2.
19. Vroegop AV, Smithuis JW, Benoist LB, et al. CPAP washout prior to reevaluation polysomnography: a sleep surgeon's perspective. *Sleep Breath*. 2015;19(2):433-9. doi:10.1007/s11325-014-1086-6.
20. Boudewyns A, Sforza E, Zamagni M, et al. Respiratory effort during sleep apneas after interruption of long-term CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1996;110:120-7. doi:10.1378/chest.110.1.120.
21. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. EU COST Action B26 members Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41:523-38. doi:10.1183/09031936.00226711.
22. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506.
23. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1162-8. doi:10.1164/ajrccm/147.5.1162.
24. Le Bon O, Hoffmann G, Tecco J, et al. Mild to moderate sleep respiratory events: one negative night may not be enough. *Chest*. 2000;118:353-9. doi:10.1378/chest.118.2.353.
25. Skiba V, Goldstein C, Schotland H. Night-to-Night Variability in Sleep Disordered Breathing and the Utility of Esophageal Pressure Monitoring in Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(6):597-602. doi:10.5664/jcsm.4764.
26. Ahmadi N, Shapiro GK, Chung SA, et al. Clinical diagnosis of sleep apnea based on single night of polysomnography vs. two nights of polysomnography. *Sleep Breath*. 2009;13:221-6. doi:10.1007/s11325-008-0234-2.
27. Bassiouny A, Nasr S, Mashaly M, et al. Electron microscopy study of peripheral nerves in the uvulae of snorers and obstructive sleep apnoea patients. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2009;123(2):203-7. doi:10.1017/S0022215108002971.
28. White LH, Lyons OD, Yadollahi A, et al. Night-to-night Variability in Obstructive Sleep Apnea Severity: Relationship to Overnight Rostral Fluid Shift. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:149-56. doi:10.5664/jcsm.4462.
29. Daulatzai MA. Role of sensory stimulation in amelioration of obstructive sleep apnea. *Sleep Disord*. 2011;596879. doi:10.1155/2011/596879.
30. McSharry D, O'Connor C, McNicholas T, et al. Genioglossus fatigue in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183:59-66. doi:10.1016/j.resp.2012.05.024.
31. Shrivastava D. Impact of sleep-disordered breathing treatment on upper airway anatomy and physiology. *Sleep Med*. 2014;15(7):733-41. doi:10.1016/j.sleep.2014.01.002.
32. Strohl KP, Wellman A. When CPAP is stopped: what are the "on switches" of sleep apnoea? *Eur Respir J*. 2014;43:1227-9. doi:10.1183/09031936.00003614.
33. Loewen A, Ostrowski M, Laprairie J, et al. Determinants of ventilatory instability in obstructive sleep apnea: inherent or acquired? *Sleep*. 2009;32:1355-65. doi:10.1093/sleep/32.10.1355.
34. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:996-1004. doi:10.1164/rccm.201303-0448OC.
35. Sforza E, Lugaresi E. Daytime sleepiness and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients: effects of chronic treatment and 1-night therapy withdrawal. *Sleep*. 1995;18:195-201.
36. Thiel S, Haile SR, Peitzsch M, et al. Endocrine responses during CPAP withdrawal in obstructive sleep apnoea: data from two randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(11):1102-5. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213522.
37. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7:282. doi:10.4172/2167-0277.1000282.
38. Agaltsov MV, Drapkina OM, Davtyan KV, et al. The prevalence of sleep breathing disorders in patients with atrial fibrillation undergoing catheter treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):36-42. (In Russ.) Агальцов М. В., Драпкина О. М., Давтян К. В. и др. Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с фибрилляцией предсердий после перенесенного катетерного лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1):36-42. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-36-42.
39. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
40. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
41. Ramar K, Dort LC, Katz SG, et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827. doi:10.5664/jcsm.4858.



Почечная дисфункция у пациентов с тромбозом лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА

Мензоров М. В.¹, Филимонова В. В.¹, Эрлих, А. Д.^{2,3}, Барбараш О. Л.⁴, Бернс С. А.⁴, Шмидт Е. А.⁴, Дупляков Д. В.^{5,6}

Цель. Цель настоящей работы оценка частоты, выраженности и прогностического значения почечной дисфункции (ПД) у пациентов с тромбозом лёгочной артерии (ТЭЛА) российской популяции. Определить значение ПД как маркера, улучшающего прогнозирующую способность имеющихся систем стратификации риска.

Материал и методы. С апреля 2018 г по апрель 2019 г в Российский многоцентровой наблюдательный проспективный регистр СИРЕНА были последовательно включены пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА. ПД диагностировалась при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м². Стратификация риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти осуществлялась в соответствии с действующими клиническими Рекомендациями ESC (2019). Проводился анализ госпитальной летальности и осложнений в стационаре.

Результаты. 604 пациента (мужчин — 293 (49%), женщин — 311 (51%)) сформировали когорту исследования. ПД выявлена у 320 (53%), тяжелое нарушение функции — у 63 (10%) обследованных. 71 (12%) пациент имел высокий риск летального исхода, 364 (61%) — промежуточный, 164 (27%) — низкий. В период госпитализации умерло 107 (18%) пациентов, при этом в группе высокого риска смерти — 32%, промежуточного — 20%, низкого — 7%. ПД у умерших диагностировалась чаще, при этом значение СКФ <50 мл/мин/1,73 м² надежно прогнозировало госпитальную летальность (чувствительность — 67%, специфичность — 72%; AUC=0,72; p<0,001). В случае sPESI 0 и при sPESI ≥1 балла наличие нарушенной функции почек вело к не менее чем 2-х кратному увеличению летальности. С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что ПД является предиктором госпитальной летальности (отношение рисков (ОР) 3,41 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,15-5,41; p<0,001), независимо от наличия таких известных рекласификаторов риска смерти, как повышенный тропонин (ОР 1,31 (95% ДИ: 0,80-2,14; p=0,28)) и дисфункция правого желудочка (ОР 1,23 (95% ДИ: 0,74-2,04; p=0,42)).

Заключение. У пациентов с ТЭЛА российской популяции наблюдается высокая частота ПД, которая диагностируется у каждого 2-го пациента и в 10% случаев является тяжелой. Наличие ПД связано со значительным увеличением госпитальной летальности, причем риск смерти возрастает по мере снижения СКФ. Добавление ПД, оцененной как снижение расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м², к упрощенному индексу тяжести ТЭЛА (sPESI) улучшает стратификацию риска и позволяет идентифицировать группу пациентов с высоким риском госпитальной смерти.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, регистр, СИРЕНА, почечная дисфункция, госпитальная летальность, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет Минобрнауки России, Ульяновск; ²ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁴ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁵ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ⁶ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Мензоров М. В.* — д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6000-4850, Филимонова В. В. — аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: нет, Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, зав. отделением кардиореанимации ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана г. Москвы, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Барбараш О. Л. — профессор, д.м.н., член-корр. Российской академии наук, 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, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

Участники регистра. Биробиджан. Жукова Н.; Казань. Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.; Кемерово. Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Клименкова А., Нешпапа А.; Москва. Мерай И., Бабаева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.; Нижний Новгород. Ботова С., Починка И., Юркова К., Королёва Л., Ковалёва Г., Злобина Д.; Пермь. Лапин О., Сыромятникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова Е., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.; Рязань. Никулина Н., Тереховская Ю.; Самара. Дупляков Д., Антимонова М., Муллова И., Черепанова Н., Лёксина А.; Санкт-Петербург. Черкашин М., Рыков И., Наперов Е.; Сочи. Зыков М., Бедикян А., Кругберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.; Тверь. Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полева И.; Томск. Рязов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.; Улан-Удэ. Донирова О., Дониров Б., Булутова Н.; Ульяновск. Мензоров М., Филимонова В.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): menzorov.m.v@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ВТЭ — венозные тромбозы, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, ОР — отношение рисков, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПД — почечная дисфункция, РКС — рентгеноконтрастные средства, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, PESI — индекс тяжести тромбоза легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоза легочной артерии.

Рукопись получена 24.03.2021

Рецензия получена 05.04.2021

Принята к публикации 12.04.2021



Для цитирования: Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В. Почечная дисфункция у пациентов с тромбозом лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S2):4422. doi:10.15829/1560-4071-2021-4422

Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism: data from the SIRENA register

Menzorov M. V.¹, Filimonova V. V.¹, Erlikh A. D.^{2,3}, Barbarash O. L.⁴, Berns S. A.⁴, Shmidt E. A.⁴, Duplyakov D. V.^{5,6}

Aim. To assess the prevalence, severity and prognostic value of renal dysfunction (RD) in patients with pulmonary embolism (PE) of the Russian population, as well as to determine the RD significance as a marker that improves the predictive ability of current risk stratification systems.

Material and methods. From April 2018 to April 2019, patients hospitalized due to PE were sequentially included in the Russian multicenter observational prospective registry SIRENA. RD was diagnosed at a glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73 m². Risk of early (hospital or 30-day) death was stratified in accordance with the current 2019 ESC Clinical Guidelines. During the study, we analyzed inpatient mortality and complication rate.

Results. A total of 604 patients (men, 293 (49%); women, 311 (51%)) were in the study. RD was detected in 320 (53%) patients, while severe dysfunction — in 63 (10%) ones. In addition, 71 (12%) patients had high death risk, 364 (61%) — intermediate, 164 (27%) — low. During hospitalization, 107 (18%) patients died, including 32% from the high-risk group, 20% — moderate, and 7% — low. RD in the deceased patients was diagnosed more often, while GFR ≤50 ml/min/1.73 m² reliably predicted hospital mortality (sensitivity, 67%; specificity, 72%; AUC=0.72; p<0.001). In patients with simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) of 0 and ≥1, the presence of RD led to at least a 2-fold increase in mortality. Multivariate Cox regression revealed that RD is a predictor of in-hospital mortality (hazard ratio (HR), 3.41; 95% confidence interval (CI): 2.15-5.41; p<0.001), regardless of the presence of death risk reclassifies, such as high troponin (HR, 1.31; 95% CI: 0.80-2.14; p=0.28) and right ventricular dysfunction (HR, 1.23; 95% CI: 0.74-2.04; p=0.42).

Conclusion. In patients with PE of the Russian population, there is a high incidence of RD, which is diagnosed in every second patient and is severe in 10% of cases. The presence of RD is associated with a significant increase in in-hospital mortality, while the risk of death increases with a decrease in GFR. The addition of RD, considered as a decrease in the estimated GFR <60 ml/min/1.73 m², to the sPESI improves risk stratification and allows identification of patients at high risk of in-hospital death.

Keywords: pulmonary embolism, register, SIRENA, renal dysfunction, in-hospital mortality, risk stratification.

Relationships and Activities: none.

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ⁴Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁵Samara State Medical University, Samara; ⁶V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Menzorov M. V.* — ORCID: 0000-0002-6000-4850, Filimonova V. V. — ORCID: none, Erlikh, 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.

Registry participants. **Birobidzhan.** Zhukova N.; **Kazan.** Mayanskaya S., Gilmanov A., Akhundov R., Safina E., Rudneva T., Salakhutdinova L., Rizatdinova F.; **Kemerovo.** Barbarash O., Heraskov V., Schmidt E., Klimenkova A., Neeshpapa A.; **Moscow.** Merai I., Babaeva L., Teterina M., Romanenko K., Aryutina O., Burns S., Erlikh A., Ignatenko O., Callagov D., Kuzub A., Klimenko A., Strelnikova Y., Veselov G., Pichugina T., Kurenkov D., Kulakov V., Piksina G., Andreev D., Baturina O., Chashkina M.; **Nizhny Novgorod.** Botova S., Pochinka I., Yurkova K., Koroleva L., Kovaleva G., Zlobina D.; **Perm.** Lapin O., Syromyatnikova L., Dukhanina E., Pankova E., Shkuratova E., Zhuikova T., Kachina I., Alieva E.; **Ryazan.** Nikulina N., Terekhovskaya Yu.; **Samara.** Duplyakov D., Antimonova M., Mullova I., Cherepanova N., Leksina A.; **St. Petersburg.** Cherkashin M., Rykov I., Naperov E.; **Sochi.** Zykov M., Bedikyan A., Kruberg L., Selivanova N., Martirosyan E.; **Tver.** Alekseev D., Razygraev R., Golubeva M., Polevova I.; **Tomsk.** Ryabov V., Vasil'tseva O., Syrkin A., Lebedeva M.; **Ulan-Ude.** Donirova O., Donirov B., Bulutova N.; **Ulyanovsk.** Menzorov M., Filimonova V.

*Corresponding author: menzorov.m.v@yandex.ru

Received: 24.03.2021 **Revision Received:** 05.04.2021 **Accepted:** 12.04.2021

For citation: Menzorov M. V., Filimonova V. V., Erlikh A. D., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism: data from the SIRENA register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4422. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4422

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) является одним из наиболее распространенных ургентных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении заболевания, сохраняется высокая частота неблагоприятных исходов [2, 3].

В настоящее время у пациентов с острыми ССЗ большое внимание уделяется вопросам кардиоренальных взаимоотношений, что обусловлено повышенным риском развития и/или прогрессирования почечной дисфункции (ПД) [4-8] и ее неблагоприятным влиянием на прогноз [4, 5, 9]. Указанные взаимодействия описаны у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и сердечной недостаточностью и изложены в концепциях кардиоренальных синдромов и кардиоренального континуума [10, 11]. Распространенность нарушения функции почек и ее прогностическое влияние при ТЭЛА изучены недостаточно, а имеющиеся данные ограничены небольшим числом исследований, преимущественно ретроспективных [12]. Оценка почечной функции

у пациентов с ТЭЛА, учитывая применение антикоагулянтов, доза и кратность введения которых зависят от клиренса креатинина, носит обязательный характер, однако врачами нередко игнорируется [13]. Частота ПД при легочной эмболии, по имеющимся на сегодняшний момент данным, значительно варьирует, достигая 72% [14]. Принимая во внимание, что нарушение почечной функции увеличивает риск развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) [12, 15], распространённость ее ожидается высокой.

Одним из способов снижения госпитальной летальности и смертности у пациентов с ТЭЛА является ранняя стратификация риска смерти. Предполагается, что оценка почечной функции при легочной эмболии, по аналогии с ОКС, где значение креатинина сыворотки крови служит одним из параметров оценки риска неблагоприятного исхода (шкала GRACE), позволит улучшить прогностические возможности существующего подхода.

В Российской Федерации до настоящего момента отсутствовали специальные многоцентровые ре-

гистрационные эпидемиологические программы (регистры) ТЭЛА, которые позволили бы объективно оценить, в т.ч., распространенность ПД у пациентов российской популяции. Получение результатов Российского многоцентрового регистра ТЭЛА “СИРЕНА” дает возможность для такого анализа.

Цель настоящей работы — оценка частоты, выраженности и прогностического значения ПД у пациентов с ТЭЛА российской популяции. Определить значение ПД как маркера, улучшающего прогнозирующую способность имеющихся систем стратификации риска.

Материал и методы

Настоящая работа выполнялась ретроспективно и основана на данных Российского многоцентрового наблюдательного проспективного регистра “СИРЕНА”, который проводился в 20 стационарах 15 городов России (Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ). Особенности организации и проведения регистра подробно описаны в предшествующих публикациях [16]. В регистр включались все последовательно госпитализированные взрослые пациенты, у которых выявлены признаки, позволяющие диагностировать ТЭЛА, а также умершие в стационаре, у которых диагноз установлен при проведении патологоанатомического исследования. Набор пациентов осуществлялся с апреля 2018 г. по апрель 2019 г. Протокол исследования был одобрен на заседаниях локальных этических комитетов. Все прижизненно включенные обследуемые дали информированное согласие на участие в регистре. У каждого пациента учитывались многочисленные параметры: демографические данные, симптомы при поступлении, факторы риска (ФР) ВТЭ, предшествующее госпитализации медикаментозное лечение, результаты методов исследования, терапевтическое ведение, осложнения и исход госпитализации.

В предыдущих статьях представлены данные, касающиеся обследуемых с прижизненной диагностикой ТЭЛА [16]. В настоящей работе в анализ добавлены пациенты с посмертно установленным диагнозом. Поскольку в статье рассматриваются вопросы, связанные с ПД, в изучаемую когорту вошли только те обследуемые, у кого в базе данных был зарегистрирован уровень креатинина сыворотки крови. Функция почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ [17]. Принимая во внимание ограничения регистра СИРЕНА, когда за весь период госпитализации в базе данных фиксировалось только одно значение креатинина, затруднительно было дифференцировать хроническую болезнь почек (ХБП) от острого повреждения почек (ОПП) и можно гово-

рить лишь о наличии ПД, которую диагностировали при СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Стратификация риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти осуществлялась в соответствии с действующими клиническими Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2019) [18]. Высокий риск летального исхода определялся при наличии персистирующей гипотензии и/или обструктивного шока при поступлении [18]. У остальных пациентов на основе клинических и демографических характеристик рассчитывали индекс тяжести ТЭЛА (PESI) и упрощенный индекс тяжести (sPESI) [18].

Проводилась оценка продолжительности госпитального периода. Осуществлялся анализ госпитальной летальности. Учитывались неблагоприятные события, развившиеся в течение стационарного этапа лечения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc (США)) и MedCalc 11.6 (MedCalc Software bvba (Belgium)). Выбор вида распределения количественных данных осуществлялся по критерию Шапиро-Уилка. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25 перцентиль — 75 перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Достоверность различий между двумя группами несвязанных переменных при нормальном распределении определяли по критерию t Стьюдента, в противном случае использовали Mann-Whitney U test. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона. Для сравнения трех групп и более по одному независимому признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. Для прогнозирования вероятности развития события выполняли регрессионный анализ в модели пропорционального риска Кокса. Для оценки точности диагностического метода применяли ROC-анализ. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в российский регистр ТЭЛА “СИРЕНА” было включено 660 пациентов. Впоследствии 56 обследуемых были исключены из анализа в связи с отсутствием данных об уровне креатинина сыворотки крови. В итоге исследуемая когорта составила 604 пациента, из которых мужчин было 293 (49%), женщин — 311 (51%), средний возраст — 64 ± 15 лет.

ПД выявлена у 320 (53%) обследуемых, при этом тяжелое нарушение функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) отмечалось у каждого десятого (рис. 1). ХБП в анамнезе была зарегистрирована только у 61 (10%) пациента.

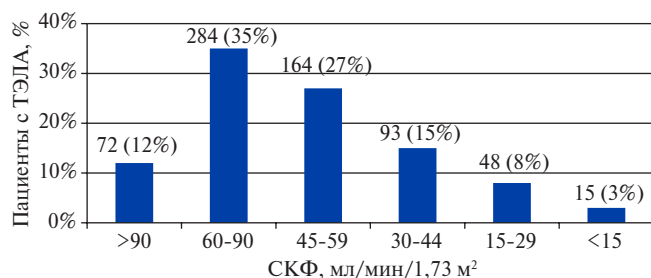


Рис. 1. Распределение пациентов с ТЭЛА в зависимости от уровня СКФ.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

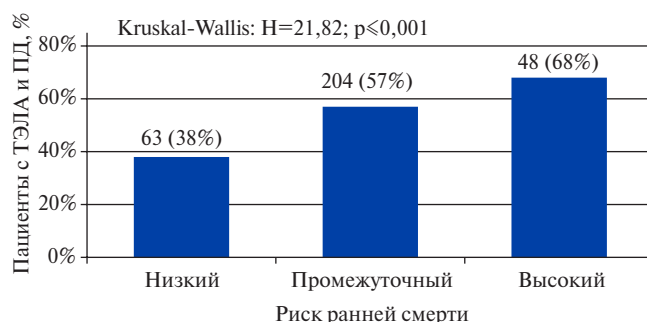


Рис. 2. Частота ПД у пациентов с ТЭЛА, в зависимости от риска смерти.

Сокращения: ПД — почечная дисфункция, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 1

Общая характеристика, анамнез, ФР и клинические признаки у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ПД

Характеристики	Всего (n=604)	Группа ПД (n=320)	Группа без ПД (n=284)	p-уровень
Базовые характеристики				
Возраст, лет (Me (Q1-Q3))	66 (50-76)	71 (63-79)	58,5 (47-67)	<0,0001
Пол, мужчины, n (%)	293 (49%)	170 (60%)	123 (38%)	<0,0001
Койко-день (Me (Q1-Q3))	11 (7-14)	10 (7-14)	11 (8-15)	0,013
Койко-день у выживших (Me (Q1-Q3))	12 (8-15)	12 (8-14)	12 (8-15)	0,471
Анамнез, факторы риска				
ТЭЛА в прошлом, n (%)	55 (9%)	30 (9%)	25 (9%)	0,807
ТГВ в прошлом, n (%)	115 (19%)	49 (15%)	66 (23%)	0,013
ИМ за последние 12 мес., n (%)	19 (3%)	15 (5%)	4 (1%)	0,021
ССЗ в прошлом, n (%)	163 (27%)	105 (33%)	58 (20%)	<0,0001
Инсульт/ТИА в прошлом, n (%)	70 (12%)	48 (15%)	22 (8%)	0,005
Известная АГ, n (%)	411 (68%)	248 (77%)	163 (57%)	<0,0001
Известная ХСН, n (%)	149 (25%)	105 (33%)	44 (15%)	<0,0001
Известная ФП, n (%)	140 (23%)	102 (32%)	38 (13%)	<0,0001
Известный СД, n (%)	190 (32%)	116 (37%)	74 (26%)	0,005
Известная ХОБЛ, n (%)	53 (9%)	35 (11%)	18 (6%)	0,046
Известная ХБП, n (%)	61 (10%)	53 (17%)	8 (3%)	<0,0001
Известный порок сердца, n (%)	35 (6%)	22 (7%)	13 (5%)	0,228
Иммобилизация в последние 12 мес., n (%)	92 (15%)	57 (18%)	35 (12%)	0,061
Известный рак, n (%)	94 (16%)	67 (21%)	27 (10%)	<0,0001
Центральный венозный катетер, n (%)	32 (5%)	20 (6%)	12 (4%)	0,267
Приём гормональных препаратов за последние 12 мес., n (%)	19 (3%)	5 (2%)	14 (5%)	0,018
Клинические характеристики				
Бессимптомное течение, n (%)	14 (2%)	7 (2%)	7 (2%)	0,820
Одышка, n (%)	531 (89%)	277 (87%)	254 (90%)	0,256
Кровохарканье, n (%)	50 (8%)	12 (4%)	38 (13%)	<0,0001
Боль в грудной клетке, n (%)	177 (29%)	79 (25%)	98 (35%)	0,009
Синкоп, n (%)	178 (30%)	98 (31%)	80 (28%)	0,496
Кашель, n (%)	97 (16%)	33 (10%)	64 (23%)	<0,0001
Боль, асимметрия в ногах или другие внешние причины, заставляющие подозревать ТГВ, n (%)	58 (10%)	25 (8%)	33 (12%)	0,112

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ПД — почечная дисфункция, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Исходная демографическая и клиническая характеристика, в зависимости от наличия ПД, представлена в таблице 1, результаты объективного ос-

мотра, лабораторных, инструментальных методов исследования и оценки индексов тяжести ТЭЛА — в таблице 2, госпитальная летальность и неблаго-

Таблица 2

**Результаты объективного осмотра, лабораторных, инструментальных методов исследования
и оценки индексов тяжести у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ПД**

Характеристики	Всего (n=604)	Группа ПД (n=320)	Группа без ПД (n=284)	p-уровень
Объективные данные				
Систолическое АД, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	120 (110-140)	120 (105-140)	128 (110-140)	0,051
Диастолическое АД, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	80 (70-80)	78 (66-80)	80 (70-90)	0,008
ЧСС, уд./мин (Ме (Q1-Q3))	96 (80-110)	96 (84-110)	92 (78-108)	0,052
ЧД, в мин (Ме (Q1-Q3))	20 (18-24)	21 (18-24)	20 (18-24)	<0,0001
Сатурация, % (Ме (Q1-Q3))	94 (90-96)	93 (90-96)	94 (90-96)	0,001
Цианоз, п (%)	183 (30%)	111 (35%)	72 (25%)	0,013
Увеличение шейных вен, п (%)	37 (6%)	28 (9%)	9 (3%)	0,004
Влажные хрипы, п (%)	111 (18%)	68 (21%)	43 (15%)	0,053
Отеки нижних конечностей, п (%)	226 (37%)	126 (39%)	59 (35%)	0,291
Лабораторные данные				
Гематокрит, % (Ме (Q1-Q3))	40,03 (36-44,8)	39,2 (35,3-43,5)	41,85 (36,5-45,6)	<0,0001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (Ме (Q1-Q3))	9,9 (7,6-12,7)	10,3 (7,8-13,8)	9,3 (7,4-11,65)	<0,0001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (Ме (Q1-Q3))	211,5 (164-264)	205 (162-252)	215,5 (162-285)	0,046
Тропонин повышен, п (%)	116 (31%)	61 (32%)	55 (30%)	0,257
Д-димер повышен, п (%)	296 (94%)	154 (93%)	142 (95%)	0,845
Инструментальные данные				
ФВ, % (Ме (Q1-Q3))	58 (52-63)	57 (50-62)	60 (54-64)	<0,0001
Размер ПЖ, мм (Ме (Q1-Q3))	32 (28-37)	32 (28-37)	32 (28-37)	0,681
Размер ПП, мм (Ме (Q1-Q3))	47 (41-53)	47 (41-53)	47 (41-53)	0,832
Нарушение сократимости ПЖ, п (%)	84 (15%)	46 (16%)	38 (14%)	0,507
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст. (Ме (Q1-Q3))	50 (38-64)	50 (40-66)	47 (38-62)	0,034
Систолическое давление в ЛА >40 мм рт.ст., п (%)	361 (72%)	200 (78%)	161 (67%)	0,006
Любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, п (%)	297 (58%)	148 (57%)	149 (59%)	0,615
Визуализация с применением РКС, п (%)	503 (83%)	250 (78%)	253 (89%)	0,0003
Посмертная диагностика, п (%)	49 (8%)	38 (12%)	11 (4%)	0,0003
Шкалы				
Индекс тяжести ТЭЛА (PESI)	89 (72-107)	97 (81-120)	78 (65-98)	<0,0001
Упрощенный индекс тяжести ТЭЛА (sPESI)	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (0-1)	<0,0001

Сокращения: АД — артериальное давление, ИАГ — инвазивная ангиография, КТА — компьютерная томографическая ангиография, ПД — почечная дисфункция, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РКС — рентгеноконтрастные средства, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ФВ — фракция выброса, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

Таблица 3

Летальность и неблагоприятные события в стационаре у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ПД

Характеристики	Всего (n=604)	Группа ПД (n=320)	Группа без ПД (n=284)	p-уровень
Смерть, п (%)	107 (18%)	84 (26%)	23 (8%)	<0,0001
Неблагоприятные события в стационаре в целом, п (%)	222 (37%)	119 (37%)	103 (36%)	0,815
Развитие шока в стационаре, п (%)	23 (4%)	16 (5%)	7 (2%)	0,104
Пневмония в стационаре, п (%)	111 (18%)	48 (15%)	63 (22%)	0,023
Кровотечения в стационаре, п (%)	25 (4%)	15 (5%)	10 (4%)	0,473
Острая сердечная недостаточность, п (%)	56 (9%)	37 (12%)	19 (7%)	0,039

Сокращение: ПД — почечная дисфункция.

приятные события во время госпитализации — в таблице 3.

Среди пациентов с нарушенной функцией почек преобладали лица мужского пола, они были стар-

ше, чаще имели в анамнезе заболевания, которые по большей части являются ФР ВТЭ (ССЗ, инфаркт миокарда, инсульт/транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия, хроническая сердеч-

Таблица 4

**Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса
для оценки ФР госпитальной летальности у пациентов с ТЭЛА**

Показатель	B (SE)	95% ДИ нижний для B	95% ДИ верхний для B	t-value	Wald Statistica
Почечная дисфункция	1,23 (0,24)	0,77	1,69	5,21	27,14
Повышенный тропонин	0,27 (0,25)	-0,22	0,76	1,08	1,16
Дисфункция правого желудочка	0,21 (0,26)	-0,30	0,71	0,81	0,65

Примечание: Хи-квадрат модели 34-97, $p < 0,001$.

Сокращения: В — регрессионный коэффициент, SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал.

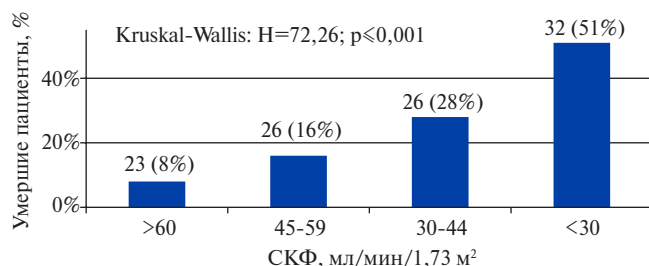


Рис. 3. Госпитальная летальность пациентов с ТЭЛА в зависимости от уровня СКФ.

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ХБП, хроническая обструктивная болезнь легких, рак) (табл. 1).

В группе обследованных с ПД симптомы заболевания в виде кровохарканья, кашля, боли в грудной клетке встречались реже, при этом объективные признаки (цианоз, увеличение шейных вен) наблюдались чаще (табл. 1). В случае нарушенной функции почек выявлялся более низкий уровень диастолического артериального давления, сатурации и более высокая частота дыхания (табл. 2). В общем анализе крови у пациентов с ПД уровень гематокрита и тромбоцитов был ниже, а лейкоцитов — выше (табл. 2). По данным эхокардиографии в группе обследованных с нарушенной функцией почек отмечался более низкий уровень фракции выброса левого желудочка и более высокий — систолического давления в легочной артерии (табл. 2).

Компьютерная томографическая ангиография для подтверждения ТЭЛА была выполнена у 501 (83%) пациента. Сцинтиграфия лёгких и ангиография легочной артерии применялись в обоих случаях у 5 обследуемых (по 0,8%). У пациентов с ПД методы, связанные с введением рентгеноконтрастных средств (РКС), использовались реже, при этом посмертная диагностика осуществлялась чаще (табл. 2).

71 (12%) из 604 пациентов с ТЭЛА имел высокий риск летального исхода, который определялся на основании наличия гипотензии и/или шока при поступлении. У остальных обследуемых с целью оценки риска смерти проводился расчет PESI и sPESI. Их уровень в случае ПД был достоверно больше, чем при ее отсутствии (табл. 2). Пациенты невысокого риска

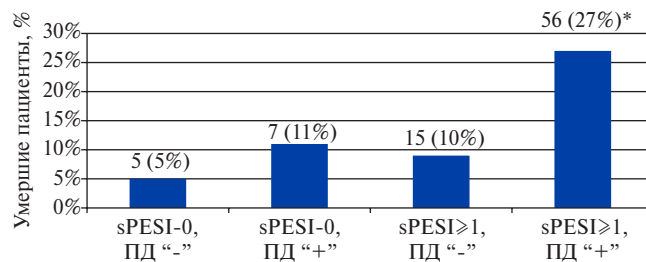


Рис. 4. Госпитальная летальность пациентов с ТЭЛА в зависимости от значения sPESI и наличия ПД.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий с группой пациентов без ПД.

Сокращения: ПД — почечная дисфункция, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

в зависимости от значения sPESI были разделены на группы промежуточного и низкого риска: в первую вошли 364 (61%), во вторую — 164 (27%) обследованных. Чем выше у пациентов с ТЭЛА был риск смерти, тем чаще диагностировалась ПД (рис. 2).

В период госпитализации умерло 107 (18%) пациентов, при этом в группе высокого риска смерти — 32%, промежуточного — 20%, низкого — 7% (Kruskal-Wallis: $H=23,47$; $p < 0,001$). Уровень СКФ у умерших был ниже, чем у выживших (41,9 (27,1-58,3) и 61,1 (49,2-79,2) мл/мин/1,73 м²; соответственно, $p < 0,001$), при этом число тех, кто умер, ступенчато возрастало по мере ее падения (рис. 3). ПД у умерших диагностировалась чаще (табл. 3), при этом значение СКФ ≤ 50 мл/мин/1,73 м², идентифицированное с помощью ROC-анализа, надежно прогнозировало госпитальную смерть с чувствительностью 67% и специфичностью 72% ($AUC=0,72$; $p < 0,001$).

С целью уточнения возможностей ПД в реклассификации риска смерти обследуемых невысокого риска разделили на 4 группы: в первую группу вошли пациенты со sPESI 0 баллов и без нарушения функции почек; во вторую — со sPESI 0 баллов и ПД; в третью — со sPESI ≥ 1 балла и без нарушения функции почек; в четвертую — со sPESI ≥ 1 балла и ПД. В случае sPESI 0 и при sPESI ≥ 1 балла наличие нарушенной функции почек вело к не менее чем 2-х кратному увеличению летальности, а самый высокий ее уровень наблюдался в четвертой группе (рис. 4). Многофакторный регрес-

сионный анализ Кокса подтвердил, что ПД является предиктором госпитальной летальности (отношение рисков (ОР) 3,41 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,15-5,41; $p < 0,001$), независимо от наличия таких известных рекласификаторов риска смерти, как повышенный тропонин (ОР 1,31 (95% ДИ: 0,80-2,14; $p = 0,28$)) и дисфункция правого желудочка (ОР 1,23 (95% ДИ: 0,74-2,04; $p = 0,42$)) (табл. 3).

В период госпитализации у 222 (37%) пациентов с ТЭЛА развились неблагоприятные события в виде шока, кровотечений, пневмонии, острой сердечной недостаточности (ОСН) и других более редких состояний. Частота указанных событий в целом не зависела от функции почек, однако ОСН у обследуемых с ПД наблюдалась чаще (табл. 3).

Обсуждение

В представленной работе мы оценивали ПД у пациентов с ТЭЛА, под которой понимали СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Указанный подход нередко используется, когда требуется выявить нарушение функции почек и изучить его влияние на прогноз, но недостаточно данных для того, чтобы дифференцировать ОПП от ХБП [14, 19, 20]. Действительно, отсутствие информации об уровне креатинина сыворотки крови перед индексным событием у экстренно госпитализированных пациентов является признанной проблемой [12]. Использование в этой ситуации расчетного креатинина (соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD) в качестве исходного (базального) для диагностики повреждения почек не считается надежным методом, поскольку существует вероятность двуправленной ошибки идентификации частоты и тяжести нарушения функции почек: недооценка, либо переоценка как ОПП, так и ХБП. В контексте анализа вариантов ПД следует обратить внимание на то, что часто невозможно установить, какое состояние было раньше: острая сердечно-сосудистая патология или острое ухудшение функции почек, поскольку каждое из них может потенцировать развитие другого [21, 22].

Данные о ПД при ТЭЛА ограничены несколькими исследованиями [12], при этом частота указанного состояния, по итогам самого крупного на сегодняшний момент обзора литературы, колеблется от 12 до 72% [14]. Столь большой диапазон значений объясняется различиями в характеристиках обследуемых групп пациентов (возраст, раса, пол, сопутствующие заболевания и т.д.) и использованием разных формул для оценки СКФ [14, 20]. По данным представленного нами Российского регистра, ПД выявлена у каждого второго обследуемого, что оказалось сопоставимо с данными проспективных исследований Kostrubiec M, et al. (2012) [23] и Ouatu A, et al. (2015) [24], где СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² имела место в 48% и 37% случаев, соответственно. У пациентов с легочной эмболией нарушение функции почек может быть связано с пред-

шествующей ХБП, в т.ч. не диагностированной ранее, и ОПП как “de novo”, так и в виде ОПП на ХБП.

У пациентов с ХБП ВТЭ наблюдаются чаще, чем в популяции в целом [12, 15]. Результаты анализа 32 млн выписных эпикризов из госпиталей, охваченных базой данных NIS (Nationwide Inpatient Sample), продемонстрировали, что риск развития ТЭЛА увеличивается по мере нарастания тяжести ПД [15]. Заболеваемость легочной эмболией растет с возрастом [18], который, по данным крупных регистров, составляет в среднем 68 лет [3]. У пациентов с ТЭЛА высокая частота сопутствующих заболеваний, которые сами по себе ассоциированы с нарушением функции почек [4]. В представленном нами исследовании артериальная гипертензия имела место в анамнезе у 2/3 пациентов, сахарный диабет — у 32%, ССЗ — у 27%, инсульт/транзиторная ишемическая атака — у 12%, сердечная недостаточность — у 25% и фибрилляция предсердий — у 23%. Учитывая, что признаки снижения СКФ и/или повреждения почек выявляются у 13% людей в популяции, а в возрасте старше 60 лет — у каждого третьего [25], следует ожидать высокой частоты ХБП при ТЭЛА. По нашим данным ХБП имела место в анамнезе всего у 10% пациентов, однако этот факт скорее демонстрирует недостаточную выявляемость, чем реальную ситуацию.

По итогам немногочисленных работ, в основном ретроспективных, частота ОПП у пациентов с ТЭЛА колеблется от 5 до 30% [23, 26, 27]. По данным исследования, где диагностика осуществлялась по критериям KDIGO (2012), указанное осложнение было выявлено у 29,5% больных [27]. Среди механизмов, ведущих к развитию ОПП при легочной эмболии, выделяют: почечную макро- и микроциркуляторную гипоперфузию, почечную венозную гипертензию и повышенную нейрогуморальную активацию [18, 23, 28]. Кроме того, повреждение почек может быть обусловлено внутривенным введением РКС во время выполнения компьютерной томографической ангиографии, которая в настоящее время является основным методом диагностики ТЭЛА. Ряд исследователей все случаи развития ОПП относят к контраст-индуцированному его варианту с частотой до 24% [29], однако указанный подход противоречит рекомендациям, которые требуют исключать другие причины развития осложнения [5]. Последние данные демонстрируют, что риск развития ОПП после введения РКС явно меньше, чем предполагалось ранее, и не превышает 2% при исходной СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² [30].

ПД является важным прогностическим фактором у пациентов с ССЗ и связана с повышенной заболеваемостью и смертностью [4, 31]. В настоящее время установлено, что снижение почечной функции при ТЭЛА ассоциировано с увеличением 30-, 90-, 180-дневной и 1-, 2-х летней смертности, причем указанные данные получены не только в отдельных ретроспективных или проспективных работах [24, 32],

но и в крупных многоцентровых исследованиях [33] и метаанализах [34, 35]. Публикации, касающиеся связи ПД и госпитальной летальности у пациентов с легочной эмболией, единичны и носят противоречивый характер. Ретроспективный анализ Keller K, et al. (2017) продемонстрировал отсутствие связи между уровнем креатинина и смертью в стационаре [36]. Аналогичные данные получены Fabbian F, et al. (2013) в работе, основанной на анализе 24 тыс. случаев ТЭЛА [37]. По итогам крупного метаанализа, снижение функции почек вело к увеличению госпитальной летальности/30-дневной смертности, при этом указанная связь была обнаружена только для ОПП, но не для ХБП [34]. В представленном нами регистре СИРЕНА ПД у умерших диагностировалась чаще, при этом значение СКФ ≤ 50 мл/мин/1,73 м² надежно прогнозировало госпитальную летальность. Вероятно, получению подобного результата способствовало то, что в работу допускалось включение умерших в стационаре пациентов, у которых ТЭЛА диагностировалась посмертно, что увеличило число летальных исходов.

При острых ССЗ ПД является важным ФР неблагоприятного исхода и входит в состав шкал, оценивающих прогноз: GRACE при ОКС, MAGIC — при ОСН. Индекс тяжести PESI, используемый для стратификации риска ранней смерти у пациентов с ТЭЛА, не содержит параметров, характеризующих функцию почек. В настоящее время с целью преодолеть ограниченную точность системы оценки неблагоприятного исхода при легочной эмболии, разработаны реклассификаторы, доказавшие свою прогностическую ценность: дисфункция правого желудочка, маркеры повреждения миокарда и гемодинамического стресса [18]. В представленном нами исследовании ПД оказалась предиктором госпитальной смерти, независимо от повышенного уровня тропонина и наличия дисфункции правого желудочка. СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была ассоциирована с более чем 2-х кратным увеличением летальности, которое наблюдалось как при низком (sPESI 0 баллов), так и при промежуточном (sPESI ≥ 1 балла) индексе тяжести ТЭЛА, что демонстрирует дополнительные возможности ПД в идентификации пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Следует подчеркнуть, что в отличие от сложных подходов к стратификации риска смерти, оценка почечной функции с использованием расчетной СКФ имеет значимые преимущества: она доступна, проста в использовании и воспроизводима.

Механизмы, посредством которых ПД влияет на клинический исход, скорее многофакторные и включают эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление, повышенный риск кровотечений/тромбоэмболических осложнений и ограничения в использовании методов лечения [19]. Нарушение функции почек, вероятно, является интегрированным маркером высокого риска, отражающим наличие не только

предшествующей ХБП или вновь развившейся ОПП, но и сопутствующих заболеваний, поскольку имеет тенденцию сочетаться с другими сердечно-сосудистыми ФР.

Ограничением настоящей работы является ее ретроспективный характер, обусловленный тем, что цель была сформулирована после окончания регистра. Кроме того, дизайн исследования СИРЕНА подразумевал фиксацию в базе данных только одного значения креатинина сыворотки крови с отсутствием информации о его динамике и догоспитальном уровне. Это не позволило оценить базовую функцию почек, дифференцировать ХБП от ОПП и привело к вынужденному использованию термина ПД. Частота ХБП в анамнезе, указанная исследователями, вероятно, недооценена, что связано с экстренным характером госпитализации и отсутствием амбулаторной медицинской документации. В исследование было включено 8% пациентов с посмертной постановкой диагноза ТЭЛА, что привело к увеличению относительного числа умерших и могло повлиять на результаты оценки прогностического значения ПД.

Заключение

У пациентов с ТЭЛА российской популяции наблюдается высокая частота ПД, которая диагностируется у каждого 2-го пациента и в 10% случаев является тяжелой. Наличие ПД связано со значительным увеличением госпитальной летальности, причем риск смерти возрастает по мере снижения СКФ. Добавление ПД, оцененной как снижение расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², к упрощенному индексу тяжести ТЭЛА (sPESI) улучшает стратификацию риска и позволяет идентифицировать группу пациентов с высоким риском госпитальной смерти.

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

Участники регистра. Биробиджан. Жукова Н.; Казань. Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.; Кемерово. Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Клименкова А., Неешпапа А.; Москва. Мерай И., Бабаева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.; Нижний Новгород. Ботова С., Починка И., Юркова К., Королёва Л., Ковалёва Г., Злобина Д.; Пермь. Лапин О., Сыромятникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова Е., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.; Рязань. Никулина Н., Тереховская Ю.; Самара. Дупляков Д., Антимонова М., Муллова И., Черепанова Н., Лёксина А.; Санкт-Петербург. Черкашин М., Рыков И.,

Наперов Е.; **Сочи.** Зыков М., Бедикян А., Круберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.; **Тверь.** Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полева И.; **Томск.**

Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.; **Улан-Удэ.** Донирова О., Дониров Б., Булутова Н.; **Ульяновск.** Мензоров М., Филимонова В.

Литература/References

- DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, et al. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *Am J Med.* 2008;121(7):611-7. doi:10.1016/j.amjmed.2008.02.035.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-64.
- Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162-70. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZD, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection strategies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2014;23(3):4-27. (In Russ.) Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиопротекции. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;23(3):4-27.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements.* 2012;2(4):279-335. doi:10.1038/ki.2012.37.
- Arias-Cabrales C, Rodríguez E, Bermejo S, et al. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):61-7. doi:10.1007/s10157-017-1420-y.
- Gerdts AM, Shutov AM, Menzhorov MV, et al. Acute kidney injury and hospital-acquired mortality in stroke patients. *Klinicheskaya meditsina.* 2015;93(7):50-5. (In Russ.) Гердт А.М., Шутлов А.М., Мензоров М.В. и др. Острое повреждение почек и внутригоспитальная летальность больных с инсультом. *Клиническая медицина.* 2015;93(7):50-5.
- Menzhorov MV, Shutov AM, Larionova NV, et al. Prognostic value of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya.* 2016;56(9):15-20. (In Russ.) Мензоров М.В., Шутлов А.М., Ларионова Н.В. и др. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология.* 2016;56(9):15-20. doi:10.18565/cardio.2016.9.15-20
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010;31(6):703-11. doi:10.1093/eurheartj/ehp507.
- Shutov AM, Serov VA. Cardiorenal continuum or cardiorenal syndrome? *Klinicheskaya nefrologiya.* 2010;1:44-8. (In Russ.) Шутлов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? *Клиническая нефрология.* 2010;1:44-8.
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3296-301. doi:10.1093/ndt/gfq179.
- Böttger B, Wehling M, Bauersachs RM, et al. Initial anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism and impaired renal function: results of an observational study. *Value in Health.* 2013;16(7):A538. doi:10.1016/j.jval.2013.08.1353.
- Wilke T, Wehling M, Amann S, et al. Niereninsuffizienz bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis: Prävalenz und klinische Implikationen. Eine systematische Übersicht der Literatur [Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;140(17):e166-e174. doi:10.1055/s-0041-103168.
- Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1584-90. doi:10.2215/CJN.00250112.
- Erikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and 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.
- Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555-62. doi:10.1038/ki.2010.462.
- 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). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Trimaille A, Marchandot B, Girardey M, et al. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2019;8(2):160. doi:10.3390/jcm8020160.
- Altinsoy B, Öz il, Örnek T, et al. Prognostic Value of Renal Dysfunction Indicators in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):554-61. doi:10.1177/1076029616637440.
- Menzhorov MV, Shutov AM, Makeyeva YeR, et al. Difficulties in diagnosing acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;86(4):25-9. (In Russ.) Мензоров М.В., Шутлов А.М., Макеева Е.Р. и др. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив.* 2014;86(4):25-9.
- Gerdts AM, Shutov AM, Menzhorov MV, et al. Cause-and-effect relationships in stroke and kidney damage. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(6):62-8. (In Russ.) Гердт А.М., Шутлов А.М., Мензоров М.В. и др. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек. *Терапевтический архив.* 2017;89(6):62-8. doi:10.17116/terarkh201789662-68.
- Kostrubiec M, Łabek A, Pedowska-Włoszek J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart.* 2012;98(16):1221-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-301884.
- Ouatu A, Tânase DM, Floria M, et al. Chronic kidney disease: Prognostic marker of nonfatal pulmonary thromboembolism. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(11):938-43. doi:10.5152/akd.2014.5739.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- Chang CH, Fu CM, Fan PC, et al. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e5822. doi:10.1097/MD.0000000000005822.
- Murgier M, Bertolotti L, Darmon M, et al. RIETE Investigators. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *Int J Cardiol.* 2019;291:121-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.083.
- Schrier RW, Bansal S. Pulmonary hypertension, right ventricular failure, and kidney: different from left ventricular failure? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1232-7. doi:10.2215/CJN.01960408.
- Turedi S, Erdem E, Karaca Y, et al. The High Risk of Contrast-induced Nephropathy in Patients with Suspected Pulmonary Embolism Despite Three Different Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med.* 2016;23(10):1136-45. doi:10.1111/acem.13051.
- Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* 2020;294(3):660-8. doi:10.1148/radiol.2019192094.
- Peng Y, Du X, Li X, et al. Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes in China (CPACS) Investigators. Association of renal insufficiency with treatments and outcomes in patients with acute coronary syndrome in China. *Int J Cardiol.* 2021;323:7-12. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.022.
- Gibiets V, Kigitoviča D, Vítola B, et al. Glomerular Filtration Rate as a Prognostic Factor for Long-Term Mortality after Acute Pulmonary Embolism. *Med Princ Pract.* 2019;28(3):264-72. doi:10.1159/000497436.
- Chopard R, Jimenez D, Serzian G, et al. Renal dysfunction improves risk stratification and may call for a change in the management of intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: results from a multicenter cohort study with external validation. *Crit Care.* 2021;25(1):57. doi:10.1186/s13054-021-03458-z.
- Xing X, Liu J, Deng Y, et al. Impact of renal function on the prognosis of acute pulmonary embolism patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;1-8. doi:10.1080/17476348.2021.1862653.
- Wang D, Fan G, Liu X, et al. Renal Insufficiency and Short-Term Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1025-34. doi:10.1055/s-0040-1712459.
- Keller K, Beule J, Balzer JO, et al. Renal function as a cofactor for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Exp Gerontol.* 2017;100:11-6. doi:10.1016/j.exger.2017.10.007.
- Fabbian F, Gallerani M, Pala M, et al. In-hospital mortality for pulmonary embolism: relationship with chronic kidney disease and end-stage renal disease. The hospital admission and discharge database of the Emilia Romagna region of Italy. *Intern Emerg Med.* 2013;8(8):735-40. doi:10.1007/s11739-012-0892-8.

Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Гумеров Р. М.¹, Гареева Д. Ф.¹, Давтян П. А.¹, Рахимова Р. Ф.¹, Мусин Т. И.¹, Загидуллин Ш. З.¹, Пушкарева А. Э.¹, Плотникова М. Р.¹, Ишметов В. Ш.¹, Павлов В. Н.¹, Мотлох Л. Я.², Загидуллин Н. Ш.¹

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) поражает не только органы дыхания, но и в 20-28% случаев сердечно-сосудистую систему, вызывая дисфункцию эндотелия, васкулиты, гипер- и гипокоагуляцию, миокардиты, эндотелиальную дисфункцию и другие неблагоприятные эффекты. Было показано, что наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний ухудшает тяжесть течения болезни и повышает летальность от COVID-19. В последних исследованиях также установлено, что повышение некоторых сывороточных кардиоваскулярных биомаркеров может стратифицировать тяжесть течения болезни, в частности госпитализацию в терапевтические или реанимационные отделения, интубацию и смертность. Их можно разделить на маркеры повреждения (ТнТ/И, креатинфосфокиназа (КФК) и КФК-МВ, миоглобин, NT-proBNP), коагуляции (протромбиновое время, фибриноген и D-димеры), а также проспективные биомаркеры, по которым доступна доказательная база исследований, но имеются патофизиологические обоснования (аламантадин, гомоцистеин и sST2). В данном обзоре представлены научные исследования, подтверждающие возможность использования вышеуказанных сывороточных биомаркеров для стратификации риска смерти у больных с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, биомаркеры, сердечно-сосудистые события, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия; ²Университетская клиника внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия.

Гумеров Р. М. — руководитель ковид-госпиталя Клиники, ORCID: 0000-0002-6110-0377, Гареева Д. Ф.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Давтян П. А. — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5972-6418, Рахимова Р. Ф. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2958-616X, Мусин Т. И. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9927-6626, Загидуллин Ш. З. —

д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7249-3364, Пушкарева А. Э. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4637-4724, Плотникова М. Р. — к.м.н., зав. отделением кардиологии Клиники, ORCID: 0000-0001-9627-5508, Ишметов В. Ш. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники, ORCID: 0000-0002-5527-4477, Павлов В. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-0132-3269, Мотлох Л. Я. — Privat Dozent, Dr med, MD, PhD, ORCID: 0000-0003-2832-6582, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, директор НИИ Кардиология, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
d.f.gareeva@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, АТ — ангиотензин, вТнТ — высокочувствительный тропонин I, вТнТ — высокочувствительный тропонин T, ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, КФК — креатинфосфокиназа, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ОШ — отношение шансов, ПВ — протромбиновое время, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, SARS-CoV-2 — коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом.

Рукопись получена 14.04.2021

Рецензия получена 20.04.2021

Принята к публикации 03.05.2021



Для цитирования: Гумеров Р. М., Гареева Д. Ф., Давтян П. А., Рахимова Р. Ф., Мусин Т. И., Загидуллин Ш. З., Пушкарева А. Э., Плотникова М. Р., Ишметов В. Ш., Павлов В. Н., Мотлох Л. Я., Загидуллин Н. Ш. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4456. doi:10.15829/1560-4071-2021-4456

Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19

Gumerov R. M.¹, Gareeva D. F.¹, Davtyan P. A.¹, Rakhimova R. F.¹, Musin T. I.¹, Zagidullin Sh. Z.¹, Pushkareva A. E.¹, Plotnikova M. R.¹, Ishmetov V. Sh.¹, Pavlov V. N.¹, Motloch L. J.², Zagidullin N. Sh.¹

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects not only the respiratory system, but also the cardiovascular system in 20-28% of cases, causing endothelial dysfunction, vasculitis, hyper- and hypocoagulation, myocarditis, endothelial dysfunction and other adverse effects. The presence of cardiovascular risk factors and diseases has been shown to worsen the disease severity and increase mortality from COVID-19. Recent studies have also found that elevations in some serum cardiovascular biomarkers can stratify the disease severity, in particular rates of hospitalizations to an internal medicine or intensive care unit, intubation, and mortality. They can be divided into markers of damage (TnT/I, creatine phosphokinase (CPK) and CPK-MB, myoglobin, NT-proBNP), coagulation (prothrombin time, fibrinogen and D-dimer), as well as prospective biomarkers for which the available evidence base is limited but there is a pathophysiological rationale (homocysteine and sST2). This review presents studies on the use of above serum biomarkers to stratify the risk of death in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, biomarkers, cardiovascular events, risk stratification.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ²University Clinic for Internal Medicine II, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria.

Gumerov R. M. ORCID: 0000-0002-6110-0377, Gareeva D. F.* ORCID: 0000-0002-1874-8661, Davtyan P. A. ORCID: 0000-0002-5972-6418, Rakhimova R. F. ORCID: 0000-0002-2958-616X, Musin T. I. ORCID: 0000-0002-9927-6626, Zagidullin Sh. Z. ORCID: 0000-0002-7249-3364, Pushkareva A. E. ORCID: 0000-0002-4637-4724, Plotnikova M. R. ORCID: 0000-0001-9627-5508, Ishmetov V. Sh. ORCID: 0000-0002-5527-4477, Pavlov V. N. ORCID: 0000-0003-0132-3269, Motloch L. J. ORCID: 0000-0003-2832-6582, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author: d.f.gareeva@mail.ru

Received: 14.04.2021 Revision Received: 20.04.2021 Accepted: 03.05.2021

For citation: Gumerov R.M., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Rakhimova R.F., Musin T.I., Zagidullin Sh.Z., Pushkareva A.E., Plotnikova M.R., Ishmetov V.Sh.,

Pavlov V.N., Motloch L.J., Zagidullin N.Sh. Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4456. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4456

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), привела к большому количеству заболевших и летальных исходов повсеместно. По состоянию на 19 марта 2021г во всем мире зарегистрировано >121 млн случаев заражения COVID-19 и 2,7 млн летальных исходов. Поэтому важно стратифицировать риск осложнений и смертности у пациентов с COVID-19. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к родам *Betacoronavirus* и *Sarbecovirus*. Он проникает в клетки посредством связывания белка шипа вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [1]. АПФ2 активно экспрессируется в альвеолярных клетках легких, обеспечивая путь проникновения вируса [2]. Кроме того, АПФ2 также присутствует в миокарде, что не исключает возможность прямого влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему [2].

Пациенты с тяжелым течением COVID-19, поступающие в отделения интенсивной терапии (ОИТ), в основном относятся к старшим возрастным группам и имеют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др. [3-5]. В метаанализе 8 клинических исследований у 46248 пациентов с COVID-19 сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были третьими по частоте коморбидной патологии среди пациентов с тяжёлыми формами COVID-19. Также пациенты с COVID-19 имели высокий риск ССЗ (отношение шансов (ОШ) 3,42, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,88-6,22) [6].

Повреждение миокарда возможно диагностировать с помощью методов визуализации (эхокардиография, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) и электрокардиографии. В то же время наиболее информативным методом диагностики является определение кардиоспецифических сывороточных биомаркеров. Zhou F, et al. (2020) показали, что повреждение миокарда, сопровождающееся повышением уровня высокочувствительного тропонина I (вчТнI) в сыворотке крови пациентов с COVID-19, повышало риск их летального исхода более чем на 50% [3]. COVID-19 может усугубить влияние факторов на течение ССЗ и/или повысить риск их осложнений. С другой стороны, наличие повреждения миокарда

предрасполагает более тяжелое течение COVID-19, что приводит, в свою очередь, к высокой летальности больных. Учитывая высокие показатели смертности во время пандемии COVID-19, очень важно выявлять пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов ССЗ и/или повреждений миокарда. Этого можно достичь с помощью лабораторных исследований биомаркеров, таких как вчТнI, промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), D-димер и фибриноген. Все они отражают состояние сердечно-сосудистой системы и используются в настоящее время в качестве диагностических инструментов стратификации риска ССЗ [7, 8]. Хотя эти биомаркеры в основном используются в диагностике ССЗ, они могут быть полезными при стратификации риска COVID-19, особенно у пациентов с сопутствующими ССЗ и/или наличием соответствующих факторов риска (ФР). Кроме того, значительный рост концентрации того или иного биомаркера во время госпитализации может свидетельствовать об отрицательной динамике состояния больного и необходимости проведения более интенсивной терапии. Кроме вышеуказанных биомаркеров, с учётом патофизиологических изменений при COVID-19, исследуются также маркеры коагуляции (фибриноген, протромбиновое время, уровень тромбоцитов), а также целый ряд “новых” биомаркеров, которые уже успешно рекомендовали себя при ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца и ХСН.

Целью данного обзора является исследование биомаркеров, имеющих достаточно большую доказательную базу эффективности и перспективности кардиоваскулярных прогностических биомаркеров у пациентов с COVID-19, ассоциированных с высоким риском осложнений и смерти.

Биомаркеры, имеющие доказательную базу

Положительная полимеразно-цепная реакция против COVID-19 и наличие поражения лёгких по данным компьютерной томографии способствуют точной диагностике заболевания, однако в большинстве случаев не дают возможности определения риска тяжелого течения болезни и летального исхода. За время пандемии в проведенных исследованиях было показано, что пожилой возраст, мужской пол, наличие АГ, СД, хронической болезни почек (ХБП) и других анамнестических параметров пациентов являются ФР летального исхода. С этой точки зре-

ния определение уровня сывороточных биомаркеров является апробированным методом стратификации риска пациентов с различными острыми и хроническими ССЗ [8, 9]. Все биомаркеры при COVID-19 можно разделить на несколько групп: иммунновоспалительные (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, лимфоцитов, интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ферритина); биомаркеры повреждения (ТнТ/И, креатинфосфокиназа (КФК) и КФК-МВ, миоглобин, NT-proBNP); коагуляционные (фибриноген, протромбиновое время, тромбоциты), а также патофизиологически обоснованные, но не доказанные к настоящему времени биомаркеры: ангиотензин (АТ)-II, sST2 и аламандин [10]. Многие из них уже получили подтверждение в проспективных и ретроспективных исследованиях. Имеются патофизиологические обоснования возможности их использования при COVID-19, и они ожидают подтверждения своего диагностического значения в клинических исследованиях. Рассмотрим имеющиеся научные данные по каждому из вышеуказанных сердечно-сосудистых маркеров.

Тропонин I/Т

ВчТнI является золотым стандартом среди биомаркеров некроза миокарда [7]. По данным Yang C и Jin Z, пациенты с COVID-19 с установленными ССЗ в анамнезе чаще имеют осложнения и поражение миокарда, что проявляется в виде повышенного уровня вчТнI в сыворотке крови [11]. Повышенный уровень тропонинов у больных с COVID-19, свидетельствующий об остром повреждении миокарда, был связан с более тяжелым течением заболевания и повышением смертности от вирусного заболевания в 4 раза [12]. В российской популяции больных с COVID-19 высокочувствительный тропонин Т (вчТнТ) >25,7 мг/л также был предиктором неблагоприятного исхода [13]. Метаанализ 4-х исследований у 341 пациента с COVID-19 показал различия показателей вчТнI у тяжелых пациентов по сравнению со средне-лёгкими [14]. Shi S, et al. также установили, что у 82 из 416 (19,7%) пациентов с COVID-19 имелось повреждение миокарда, определённое по значительному повышению уровня ТнI в сыворотке [4]. Среди этих пациентов регистрировался значительно более высокий уровень смертности — 51,2%, по сравнению с уровнем смертности 4,5% у пациентов с нормальным уровнем вчТнI и без повреждения миокарда [4]. По данным Guo et al., вчТнТ был повышен у 52 из 187 (27,8%) пациентов, госпитализированных с COVID-19 [5]. Летальность у этих пациентов составила 59,6% по сравнению с 8,9% с нормальными значениями вчТнТ [5], в то время как пациенты с COVID-19 с повышенным уровнем вчТнТ и установленными ССЗ имели высокий уровень смертности (69,4%), у пациентов с повышенным уровнем

вчТнТ, но без ССЗ в анамнезе, наблюдался меньший уровень смертности — 37,5%. Напротив, у пациентов с нормальным уровнем вчТнТ и установленными ССЗ летальность была значительно меньше по сравнению с пациентами с только повышенным уровнем вчТнТ [5]. По данным Wang D, et al., у 36 из 138 (26,1%) пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, были повышены уровни вчТнI в сыворотке крови ($p=0,004$) по сравнению с пациентами терапевтических отделений [15]. Таким образом, у тяжелых пациентов с COVID-19 уровень вчТнТ при поступлении является сильным независимым предиктором тяжести заболевания и внутригоспитальной смертности.

КФК-МВ и миоглобин

Классический кардиоспецифический биомаркер — КФК-МВ, может также иметь прогностическое значение при COVID-19. Уровни КФК были значительно выше только у умерших по сравнению с выжившими ($p=0,004$) [16]. В исследовании Wang D, et al. у 36 из 138 (26,1%) пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, были значительно повышены уровни КФК-МВ ($p<0,001$) по сравнению с пациентами контрольной группы [15]. Это свидетельствует о том, что пациенты с более тяжелым течением COVID-19 чаще имели острое повреждение миокарда, что отразилось в повышении уровня КФК-МВ. В исследовании Zhou F, et al. была показана значимая связь между повышенным уровнем КФК-МВ с внутрибольничной смертностью ($p=0,043$) [3]. Wan S, et al. обнаружили, что уровень КФК был значительно выше у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением по сравнению с легким ($p=0,0016$) [17]. В то же время Huang C, et al. не обнаружили существенной разницы в уровнях КФК в сыворотке между пациентами в ОИТ и в терапевтических отделениях ($p=0,31$) [17, 18]. Увеличение миоглобина — биомаркера раннего повреждения миокарда — показало большую эффективность (AUC=0,83, 95% ДИ 0,80-0,86) в прогнозировании риска смертности от COVID-19 по сравнению с NT-proBNP (AUC=0,81, 95% ДИ 0,78-0,85), вч-ТнI (AUC=0,78, 95% ДИ 0,73-0,84) и КФК-МВ (AUC=0,71, 95% ДИ, 0,67-0,75) [19]. Таким образом, в большинстве исследований была показана прямая взаимосвязь между КФК-МВ, миоглобином, поражением миокарда и смертностью от COVID-19.

NT-proBNP

NT-proBNP является известным биомаркером миокардиального стресса, используется как при острой и ХСН, так и при остром коронарном синдроме [9]. Кроме того, имеются данные о его повышении у пациентов с выраженными респираторными заболеваниями. В частности, у тяжелых пациентов с COVID-19 уровни NT-proBNP были выше нормальных значений [5]. Shi S, et al. сообщили о значительном повышении уровня NT-proBNP у пациентов с COVID-19 с повреждением миокарда по

сравнению с пациентами без него (1689 пг/мл vs 139 пг/мл, $p < 0,001$), и эти пациенты (с поражением миокарда) имели более высокую смертность — 51,2% [4]. У тяжелых больных степень повышения vcTnI в сыворотке коррелировала с увеличением NT-proBNP [5]. Кроме того, уровни NT-proBNP также были значительно выше у пациентов, которые умерли или выжили, но в течение определённого времени находились в критическом состоянии. Таким образом, большинство исследований свидетельствуют о высокой прогностической способности NT-proBNP при COVID-19.

D-димер

Ещё в начале пандемии было замечено, что аномальные параметры свертывания крови у пациентов с COVID-19 связаны с худшим прогнозом заболевания. Однако не совсем ясно, можно ли использовать параметры коагуляции для стратификации риска смерти пациентов при поступлении в стационар. Основной механизм коагулопатии у пациентов с COVID-19 окончательно не установлен, но предполагается, что гипervоспаление приводит к дисфункции эндотелия и к переходу системы гемостаза в протромботическое состояние [20]. Развивающийся васкулит приводит не только к поражению артерий и вен, но также всей системы микроциркуляции. Последствия такого эндотелиита могут включать полиорганную недостаточность, генерализованный вазоспазм, аномальный ангиогенез, образование микротромбов и ишемию [20]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается состояние гиперкоагуляции [21], что отражается в повышении уровня фактора VIII и Виллебранда, незначительном снижении активности антитромбина III [22] и инактивации фибринолитической системы [23]. 71% пациентов, умерших от COVID-19, соответствовали критериям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) по сравнению с 0,6% — у выживших [24]. В настоящее время D-димер — один из главных маркеров тромбоза — продемонстрировал прогностическую ценность у пациентов с COVID-19. В частности, повышенный уровень D-димера в 36-43% встречался у пациентов, перенесших COVID-19 [14, 24], и у этих пациентов чаще определялись значимые осложнения и смертельные исходы. В ретроспективном одноцентровом исследовании Wang D, et al. у 138 пациентов с COVID-19 при поступлении уровень D-димера был значительно повышен: у тяжелых по сравнению с пациентами со средней степени тяжести [15]. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что в ОИТ у пациентов уровни D-димера в 4 раза превышали значения у пациентов в терапевтических отделениях — $p = 0,0042$ [18]. В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании у 191 пациента было продемонстрировано, что при мультивариантном анализе с учётом

других ФР повышенный уровень D-димеров при поступлении в стационар коррелировал с риском смерти ($p = 0,003$) [3]. Более того, уровень сывороточного D-димера у 81% умерших при поступлении в стационар превышал 1 мкг/мл по сравнению с 24% у выживших [3]. Повышенный уровень данного биомаркера был тесно связан с острым повреждением миокарда, диагностированным с помощью повышенного vcTnI , и коррелировал с повышенным риском летальности [5]. Значительная разница в уровне D-димера наблюдалась у умерших и больных в критическом состоянии по сравнению с более лёгкими пациентами [16]. Аналогично в исследовании Wan S, et al. (2020) при поступлении повышенный уровень данного биомаркера был связан с тяжелым течением заболевания, а в средне-лёгких случаях — оставался в пределах нормы [17]. Таким образом, уровень D-димера имеет прогностическую ценность в отношении смертности от COVID-19 и может использоваться для выявления пациентов с отрицательной динамикой заболевания.

Протромбиновое время

Протромбиновое время (ПВ) также может иметь определённое прогностическое значение у пациентов с COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что пациенты, госпитализированные в ОИТ, по сравнению с терапевтическими отделениями имели увеличенное ПВ [15, 18]. В частности, по данным Wang D, et al., у 58% пациентов с COVID-19 выявили удлиненное ПВ [15]. Как и D-димер, повышенное ПВ также было связано с острым миокардиальным повреждением [5]. В некоторых крупномасштабных исследованиях было показано, что ПВ коррелирует с тяжестью заболевания, в частности, в ретроспективном исследовании у 296 пациентов, умерших от COVID-19 имелись более высокие значения ПВ, чем в группе выживших [25]. В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании было показано, что $\text{ПВ} > 16$ сек в значительной степени ассоциировалось с летальностью в стационаре (ОШ 4,62, $p = 0,019$) [3], а в исследовании Tang N, et al. — ПВ было значительно увеличено у умерших ($p < 0,001$) [24]. Tang N, et al. также продемонстрировали, что с момента поступления в стационар ПВ прогрессивно увеличивалось у умерших [24]. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании на 191 пациенте с COVID-19 ФР смерти были высокие уровни ПВ, vcTnI , КФК и D-димера [3].

Тромбоциты

Кровоизлияния, индуцированные снижением тромбоцитов в крови, часто наблюдаются у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [26], и у них заболевание протекает более злокачественно. В то же время разница в концентрации тромбоцитов между пациентами, поступившими в ОИТ и в терапевтические отделения, отсутствовала [15, 18]. Снижение количества тромбоцитов корригировало с госпиталь-

ной смертью и повреждением миокарда. В частности, Zhou F, et al. сообщили о гораздо более низком количестве тромбоцитов у умерших ($p < 0,001$), при этом у 20% умерших количество тромбоцитов было $< 100 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с 1% — у выживших [3]. Также пациенты с повышенным vcTnI при поступлении в стационар имели значительно более низкое количество тромбоцитов по сравнению с больными без повреждения миокарда ($p < 0,001$).

Фибриноген

В исследовании на 183 пациента было показано, что уровень фибриногена при поступлении в стационар был значительно повышен у умерших пациентов ($p < 0,001$) [24]. В то время, как уровни фибриногена не показывали значимую разницу при поступлении в стационар, при этом они были значительно ниже у выживших, чем у умерших [24]. Эти данные подтверждают роль аномальной коагуляции при ухудшении состояния пациентов с COVID-19, и факт того, что некоторые показатели коагуляции могут иметь прогностическое значение в отношении смертности от COVID-19.

Перспективные биомаркеры

Растворимая изоформа — sST2

Многочисленные исследования позволили установить зависимость между наличием сопутствующих ССЗ и тяжелым течением COVID-19. Наличие ХСН является независимым предиктором смертности. Биомаркер растворимая изоформа ST2 (sST2) стал одним из наиболее многообещающих биомаркеров в оценке развития и прогноза пациентов с ХСН. Его трансмембранная изоформа оказывает кардиопротекторное действие, в то время как sST2, обнаруживаемая в сыворотке крови, связана с фиброзом миокарда и неблагоприятным исходом у пациентов с ХСН [9]. sST2 является членом семейства рецепторов ИЛ-1 и, по-видимому, участвует не только в реакции сердечно-сосудистой системы на повреждение, но и процессе ремоделирования миокарда при ХСН и инфаркте миокарда [27]. Также недавние исследования предполагают потенциальную роль sST2 как маркера воспаления, в то время как другие исследования определяют его как потенциальный прогностический маркер у пациентов с COVID-19, в частности, Miftode RS, et al. предлагают использовать sST2 для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с COVID-19 [28].

Ангиотензин II и аламандин

Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для проникновения в клетки-мишени, которые находятся в эндотелии легких, сердца и других органов [29]. Ангиотензинпревращающий фермент конвертирует АТ-I в АТ-II, который, в свою очередь, активирует рецепторы АТ-II первого типа [30]. АТ-II обладает мощным вазоспастическим эффектом,

а также приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, а также других прооксидантных эффекторов, имеющих значение в патогенезе COVID-19 [31]. Уровень АПФ2 также был значительно повышен у пациентов с птичьим гриппом и показал прогностическую способность в отношении летальности при этом заболевании [32]. Также определена сильная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и степенью эндотелиальной дисфункции, опосредованной через АТ-II [33]. АПФ2 преобразует АТ-II в АТ-(1-7) и АТ-I — в АТ-(1-9). АТ-(1-7) и АТ-(1-9) вызывают соответствующие эффекты через рецепторы Mas и AT2R, соответственно. АТ-(1-7) вызывает региональное и системное расширение сосудов, диурез и натрийурез. АТ-(1-9) увеличивает биодоступность оксида азота, стимулируя высвобождение брадикинина [34]. Активация этих путей опосредует противовоспалительные и антифибротические эффекты, приводящие к кардио-, респиро- и нефропротекции [35]. Аламандин образуется в результате катализа АПФ2 в АТ или декарбоксилирования АТ-(1-7). Он оказывает те же эффекты, что и АТ-(1-7), такие как дилатация сосудов и антифибротический эффект [36]. Аламандин модулирует регуляцию периферического и центрального артериального давления и осуществляет ремоделирование сердечно-сосудистой системы [37]. Было показано, что уровни АТ-II в плазме были повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми [38]. Концентрация АТ-II у пациентов с COVID-19 коррелировала с тяжестью состояния и степенью поражения легких [38], что позволяет предположить, что АТ-II может быть медиатором заболевания, приводящим к вазоспазму и воспалительному и/или оксидативному повреждению органов. Предполагается, что АТ-II можно использовать в качестве биомаркера для стратификации риска пациентов, и при этом больные с более высоким содержанием АТ-II будут иметь повышенный риск тяжелого течения заболевания и смертности.

Гомоцистеин

С момента открытия гомоцистеина в 1932г он является предметом множества научных споров. Высокие уровни гомоцистеина в плазме крови значительно увеличивают частоту повреждения как мелких, так и крупных сосудов [39]. Его высокая концентрация связана с увеличением риска дегенеративных и атеросклеротических процессов в сосудах [40]. Некоторые наблюдения связывают гипергомоцистеинемию с ССЗ, СД, ХБП и жировым гепатозом [41]. Хотя гомоцистеин является эффективным биомаркером кардиоваскулярного риска, а сердечно-сосудистые осложнения являются критическими у госпитализированных пациентов с COVID-19, то возможно он будет интересен в плане прогноза течения и исходов данного заболевания. По данным Yang Z,

et al. (2020), была продемонстрирована прогностическая ценность гомоцистеина при тяжелой пневмонии в первую неделю у пациентов с COVID-19 [42].

Обсуждение

У пациентов с COVID-19 часто определяется повреждение сердца, гемодинамическая нестабильность и полиорганная недостаточность [43]. Биомаркеры острого повреждения миокарда имеют высокий потенциал при прогнозировании исходов заболевания у пациентов с COVID-19, при наличии повреждения миокарда и даже без него. До сих пор не определен «идеальный» биомаркер тяжести состояния больных с COVID-19 такой, например, как vcTnI при остром коронарном синдроме или креатинин при ХБП. Выделены иммуно-воспалительные и кардиальные биомаркеры повреждения. К кардиальным биомаркерам прежде всего относится vcTnI/T . В ретроспективных исследованиях и метаанализах было показано, что концентрации vcTn , NT-proBNP и КФК МВ были значительно выше у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [12, 13, 43]. Ввиду наличия достаточной доказательной базы данных, очевидно, что на сегодняшний день vcTnI является оптимальным биомаркером миокардиального повреждения по сравнению с КФК-МВ, миоглобином и NT-proBNP вследствие его высокой чувствительности при оценке динамики состояния и повреждения миокарда. В то же время NT-proBNP и КФК-МВ продемонстрировали определенную прогностическую ценность в отношении тяжелого течения заболевания и исходов COVID-19. Очевидно, что они связаны с повреждением миокарда, которое определяется по увеличению уровня vcTnI/T . Исследования продемонстрировали значительную разницу в уровнях vcTnI в сыворотке крови между выжившими и умершими от COVID-19 пациентами. Повышенные уровни vcTnI/T в сыворотке коррелируют со степенью тяжести больных и повышенной смертностью у пациентов с наличием и даже отсутствием сердечно-сосудистых ФР. Высокие уровни vcTnI/T в сыворотке крови при поступлении в качестве рутинной процедуры могут иметь значение для профилактики смертности у пациентов с тяжелым COVID-19.

Terpos E, et al. показали, что гиперкоагуляция часто встречается среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Некоторые параметры коагуляции и гематологической панели, включая снижение числа тромбоцитов, демонстрируют отрицательную прогностическую значимость в отношении риска смерти [44].

Нарушения коагуляции, которые проявляются в виде роста параметров ПВ, фибриногена и D-димера, наряду с значительной тромбоцитопенией, связаны с развитием ДВС-синдрома. В крупных исследованиях было показано, что повышение D-димера и ПВ связаны с тяжелым течением заболевания и высокой смертностью [3, 32]. Активация процессов свертывания крови достигает своего пика при ДВС-синдроме, который имеет место при критических состояниях пациентов с COVID-19. Циркуляция свободного тромбина, неконтролируемая естественными антикоагулянтами, может активировать тромбоциты и стимулировать фибринолиз. На поздних стадиях ДВС уровни маркеров, связанных с фибрином (D-димер и фибриноген), заметно повышены при смертельном исходе, что указывает на общую активацию коагуляции и гиперфибринолиз. Продолжающаяся активация коагуляции на протяжении лечения в стационаре больных, о чём свидетельствует повышение уровня D-димера, ПВ и фибриногена, может помочь выявить отрицательную динамику пациентов, которым требуется более интенсивная терапия. D-димер продемонстрировал прогностическую ценность как при лечении в ОИТ, так и стратификации риска внутригоспитальной смерти больных при поступлении в стационар. ПВ и тромбоциты также показали возможность прогнозирования летальности от COVID-19.

Помимо вышеуказанных биомаркеров, в настоящее время исследуются несколько биомаркеров, которые имеют определенное патофизиологическое обоснование и показали свою значимость при ССЗ. В частности, учитывая взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецепторами AT-II, концентрация данного маркера в сыворотке, а также аламантадина теоретически могут прогнозировать тяжесть течения болезни. Также известные сердечно-сосудистые биомаркеры — гомоцистеин и sST2, могут найти свою нишу при оценке тяжести и стратификации риска тяжести болезни и/или летальности.

Следует подчеркнуть необходимость проведения крупных многоцентровых исследований для оценки прогностической значимости биомаркеров. Возможно, комбинация вышеуказанных или других биомаркеров и мультимаркерная шкала могут иметь лучший предикторный эффект по аналогии с острым коронарным синдромом, ХСН и другими ССЗ.

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

Литература/References

- Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(3):240-7. (In Russ.) Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240-7. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;94:91-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Gohar A, Chong JPC, Liew OW, et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19:1638-47. doi:10.1002/ehfj.911.
- Khamitova AF, Dzhodzhev SS, Zagidullin SZ, et al. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(1):101-7. (In Russ.) Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З. и др. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):101-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
- Zagidullin N, Motloch L, Gareeva D, et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. doi:10.3390/jcm9020550.
- Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(4):365-72. doi:10.1515/dx-2020-0057.
- Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Non-communicable Epidemic—COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):743-4. doi:10.1001/jamacardio.2020.0934.
- Santoso A, Pranata R, Wibowo A, et al. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;44:352-7. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.052.
- Boytsov SA, Pogossova NV, Paleev FN, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019, (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-1. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Dawson D, Dominic P, Sheth A, Modi M. Prognostic value of Cardiac Biomarkers in COVID-19 Infection: A Meta-analysis. *Res Sq [Preprint]*. 2020;rs.3.rs-34729. doi:10.21203/rs.3.rs-34729/v1. Update in: *Sci Rep*. 2021;11(1):4930.
- Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020;92(7):797-806. doi:10.1002/jmv.25783.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Qin JJ, Cheng X, Zhou F, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension*. 2020;76(4):1104-12. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998-1000. doi:10.1055/s-0040-1710018.
- Panigada M, Bottino N, Tagliafue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42. doi:10.1111/jth.14850.
- Zátroch I, Smudla A, Babik B, et al. Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic "shut down" detected with ClotPro viscoelastic tests in COVID-19 patients. [In Hu.]. *ORV Hetil*. 2020;161(22):899-907. doi:10.1556/650.2020.31870.
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost*. 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
- Wang K, Zuo P, Liu Y, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2079-88. doi:10.1093/cid/ciaa538.
- Qin L, Li X, Shi J, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *J Med Virol*. 2020;92(11):2684-92. doi:10.1002/jmv.26137.
- Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: A review. *Molecules*. 2013;18:15314-28. doi:10.3390/molecules181215314.
- Miftode RS, Petriş AO, Onofrei AV, et al. The Novel Perspectives Opened by ST2 in the Pandemic: A Review of Its Role in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Heart Failure and COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):175. doi:10.3390/diagnostics11020175.
- Junyi G, Zheng H, Li L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J. Am. Heart Assoc*. 2020;9:e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219.
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):745-7. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282.
- Wen H. Oxidative stress-mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system. *World J. Hypertens*. 2012;2:34-44. doi:10.5494/wjh.v2.i4.34.
- Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594. doi:10.1038/ncomms4594.
- Gomolák JR, Didion SP. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction is temporally linked with increases in interleukin-6 and vascular macrophage accumulation. *Front Physiol*. 2014;5:396. doi:10.3389/fphys.2014.00396.
- Mendoza-Torres E, Oyarzun A, Mondaca-Ruff D, et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(4):217-37. doi:10.1177/1753944715597623.
- Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin — angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev*. 2019;71(4):539-70. doi:10.1124/pr.118.017129.
- Qaradakhli T, Apostolopoulos V, Zulli A. Angiotensin (1-7) and alamandine: similarities and differences. *Pharmacol Res*. 2016;111:820-6. doi:10.1016/j.phrs.2016.07.025.
- Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/alamandine/MrgD axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2016;17. doi:10.3390/ijms17071098.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci*. 2020;63:364-74. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
- Balint B, Jechumba VK, Gueant JL, et al. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*. 2020;173:100-6. doi:10.1016/j.biochi.2020.02.012.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277(22):1775-81. doi:10.1001/jama.1997.03540460039030.
- Guo H, Chi J, Xing Y, et al. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian J Med Res*. 2009;129:279-84.
- Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging*. 2020;12:6037-48. doi:10.18632/aging.102999.
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa388.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47. doi:10.1002/ajh.25829.

Симптомные эпизоды гипотонии у больных с артериальной гипертензией. Взаимосвязь с показателями самостоятельного контроля артериального давления

Ермасова С.А., Соколов И.М., Шварц Ю.Г.

Цель. Изучить взаимосвязь симптомных эпизодов гипотонии (СЭГ) и параметров самостоятельного контроля артериального давления (СКАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 77 пациентов от 40 до 76 лет с АГ. Для выявления СЭГ использовался разработанный авторами опросник. Пациентами проводился самостоятельный контроль артериального давления (АД) утром и вечером, а также фиксировались СЭГ в дневнике АД. Период самоконтроля составил 4 нед. Пациенты без инфаркта и/или инсульта в анамнезе условно названы с "неосложненной" АГ, с их наличием — "осложненной" АГ.

Результаты. Среди всех испытуемых по данным опросника СЭГ отмечали 48 (62,3%). При неосложненной АГ — 19 (51,4%), при осложненной — 29 (72,5%) ($p=0,05$). АД во время СЭГ в среднем оказался выше у пациентов при осложненной АГ 103/60 мм рт.ст., при неосложненной АГ — 95/60 мм рт.ст. ($p=0,05$). При сочетании неосложненной АГ и СЭГ среднее систолическое АД (САД) ($125,9\pm 10,5$ vs $137,9\pm 8,2$ мм рт.ст.), вечернее САД ($125,3\pm 8,1$ vs $133,3\pm 10,4$ мм рт.ст.), максимальное САД ($149,8\pm 11,8$ vs $161,7\pm 12,1$ мм рт.ст.) утром, а также минимальное САД вечером ($101,8\pm 10,8$ vs $113,7\pm 9,7$ мм рт.ст.) были ниже, чем у пациентов без СЭГ ($p<0,05$).

При осложненной АГ отмечалась обратная закономерность: пациенты с СЭГ отличались более высокими показателями среднего САД ($133,49\pm 12,4$ vs $118,93\pm 15,3$ мм рт.ст.), максимального САД ($162,8\pm 11,6$ vs $141,7\pm 12,0$ мм рт.ст.) и диастолического АД (ДАД) ($91,5\pm 5,6$ vs $83,5\pm 8,8$ мм рт.ст.) утром ($p<0,05$), большей вариабельностью утреннего ($11,8\pm 2,1$ vs $8,2\pm 2,7$ мм рт.ст.) и вечернего САД ($11,9\pm 4,2$ vs $8,6\pm 3,2$ мм рт.ст.) в сравнении с пациентами без СЭГ ($p<0,05$). Значимых различий в антигипертензивной терапии не было выявлено.

Заключение. Более половины пациентов с АГ отмечают у себя СЭГ. Во время СЭГ у пациентов, не переносивших инфаркты или мозговые инсульты, уровень АД оказался ниже, чем у испытуемых с кардиоваскулярными событиями в анамнезе. Среди пациентов с СЭГ без кардиоваскулярных событий значения утреннего, вечернего, а также максимальных показателей САД утром ниже, чем у пациентов без СЭГ. У пациентов с осложненной АГ и СЭГ отмечалась противоположная тенденция: более высокие показатели САД, ДАД в утреннее время, вариабельности утреннего и вечернего САД, в сравнении с теми, кто не испытывает СЭГ. Указанные закономерности не могут быть объяснены принимаемыми антигипертензивными препаратами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, симптомные эпизоды гипотонии, самостоятельный контроль артериального давления, инфаркт миокарда, инсульт, вариабельность артериального давления.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Ермасова С.А.* — ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3778-1288, Соколов И.М. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9547-705X, Шварц Ю.Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sver4@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, СКАД — самостоятельный контроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СЭГ — симптомные эпизоды гипотонии, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 01.04.2021

Рецензия получена 04.05.2021

Принята к публикации 23.05.2021



Для цитирования: Ермасова С.А., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Симптомные эпизоды гипотонии у больных с артериальной гипертензией. Взаимосвязь с показателями самостоятельного контроля артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4440. doi:10.15829/1560-4071-2021-4440

Symptomatic hypotensive episodes in patients with hypertension. Relationship with blood pressure self-monitoring parameters

Ermasova S.A., Sokolov I.M., Shvarts Yu.G.

Aim. To study the relationship between symptomatic hypotensive episodes (SHEs) and parameters of self-monitoring of blood pressure (SMPB) in patients with hypertension (HTN).

Material and methods. A total of 77 patients from 40 to 76 years old with HTN were examined. To identify SHEs, an original questionnaire was used. Patients underwent SMBP in the morning and evening, as well as recorded SHE in the diary. The self-monitoring period lasted 4 weeks. Patients without prior myocardial infarction and/or stroke are conventionally called "uncomplicated" HTN, while with cardiovascular events in history — "complicated" HTN.

Results. According to the questionnaire, 48 (62,3%) patients noted SHEs. Uncomplicated HTN was recorded in 19 (51,4%) participants, while complicated one — in 29 (72,5%) ($p=0,05$). Blood pressure during SHEs was on average higher in patients with complicated HTN than in uncomplicated HTN (103/60 vs 95/60 mm Hg ($p=0,05$)). With a combination of uncomplicated HTN and SEG, mean systolic blood pressure (SBP) ($125,9\pm 10,5$ vs $137,9\pm 8,2$ mm Hg), evening SBP ($125,3\pm 8,1$

vs $133,3\pm 10,4$ mm Hg), maximum SBP ($149,8\pm 11,8$ vs $161,7\pm 12,1$ mm Hg) in the morning, as well as minimum SBP in the evening ($101,8\pm 10,8$ vs $113,7\pm 9,7$ mm Hg) were lower than in patients without SHEs ($p<0,05$).

In complicated HTN, an opposite relationship was observed: patients with SHEs had higher mean SBP ($133,49\pm 12,4$ vs $118,93\pm 15,3$ mm Hg), maximum SBP ($162,8\pm 11,6$ vs $141,7\pm 12,0$ mm Hg), and diastolic blood pressure (DBP) ($91,5\pm 5,6$ vs $83,5\pm 8,8$ mm Hg) in the morning ($p<0,05$), as well as higher variability of morning ($11,8\pm 2,1$ vs $8,2\pm 2,7$ mm Hg) and evening SBP ($11,9\pm 4,2$ vs $8,6\pm 3,2$ mm Hg) compared with patients without SHEs ($p<0,05$). There were no significant differences in antihypertensive therapy.

Conclusion. More than half of patients with hypertension report SHEs. SHEs in patients without prior myocardial infarction and/or stroke were characterized by lower blood pressure level than in subjects with prior cardiovascular events. Among patients with SHEs without cardiovascular events, the values of morning, evening, and maximum SBP in the morning are lower than in patients without SHEs. In pa-

tients with complicated HTN and SHEs, the opposite trend was observed: higher SBP and DBP in the morning, as well as greater variability of morning and evening SBP, in comparison with those without SHEs. These patterns cannot be explained by the antihypertensive drugs taken.

Keywords: hypertension, symptomatic hypotensive episodes, self-monitoring of blood pressure, myocardial infarction, stroke, blood pressure variability.

Relationships and Activities: none.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Ermasova S.A.* ORCID: 0000-0003-3778-1288, Sokolov I.M. ORCID: 0000-0002-9547-705X, Shvarts Yu.G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author: sver4@yandex.ru

Received: 01.04.2021 **Revision Received:** 04.05.2021 **Accepted:** 23.05.2021

For citation: Ermasova S.A., Sokolov I.M., Shvarts Yu.G. Symptomatic hypotensive episodes in patients with hypertension. Relationship with blood pressure self-monitoring parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4440. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4440

Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы могут быть ассоциированы не только с высокими цифрами артериального давления (АД), но и с низкими [1, 2], при этом особого внимания заслуживают эпизоды снижения АД, сопровождающиеся нарушением самочувствия. Очевидно, что симптомные эпизоды гипотонии (СЭГ) являются проявлением значимого нарушения кровотока жизненно важных органов. Причины, патогенез и клиническое значение подобных эпизодов до конца не ясны [3, 4].

Моменты существенного снижения АД, вероятно, можно считать элементами вариабельности АД (ВАД). В настоящее время наиболее изучена транзиторная гипотония, зафиксированная при помощи суточного мониторирования АД (СМАД), что можно рассматривать как проявление краткосрочной ВАД [5, 6]. В то же время известно, что наибольшим прогностическим значением обладает среднесрочная и долгосрочная ВАД [7]. Данные типы ВАД могут быть изучены на основании цифр АД, полученных в результате самостоятельного контроля АД (СКАД) пациентом. Ценность информации, полученной с помощью СКАД, подтверждена в проспективных исследованиях [8]. Известно, что данные самостоятельных измерений больше ассоциированы с риском сердечно-сосудистых исходов, чем результаты клинических измерений АД и СМАД, однако в исследованиях по этой проблеме не учитывались СЭГ.

Цель: изучить взаимосвязь СЭГ и параметров СКАД у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия поражения органов мишеней.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 77 пациентов с АГ. Все испытуемые подписали информированное согласие перед вступлением в исследование. Их возраст был от 40 до 76 лет.

Основными критериями исключения являлись: наличие любой формы мерцательной аритмии, сниженной фракции выброса (<40%), блокады сердца 2 и 3 степени, острого инфаркта миокарда (ИМ) и/или инсульта, вторичной АГ, деменции, инсульта, соответствующего 4–5 баллам по модифицированной шкале Рэнкина, гемодинамически значимые стенозы сонных и почечных артерий, другие тяжелые заболева-

ния, способные повлиять на АД. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

В ходе беседы с пациентами, анализа медицинской документации собраны демографические данные, информация об имеющихся факторах сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистых заболеваниях. Учитывалось наличие в анамнезе ИМ, ишемического инсульта. Данные состояния анализировались как компоненты комбинированного сердечно-сосудистого события.

Для выявления пациентов, страдающих СЭГ, использовался разработанный авторами опросник, включавший в себя вопросы о наличии СЭГ, их частоте, уровне АД и клинических проявлениях. На настоящее время четких критериев артериальной гипотензии не существует. А такое явление, как СЭГ, и их прогностическое значение ранее не изучались. Под СЭГ в нашей работе подразумевались эпизоды падения АД не менее, чем на 15% ниже индивидуальных средних значений, зафиксированные пациентом ранее при самостоятельном измерении в домашних условиях и сопровождающиеся значимым ухудшением самочувствия (головокружение, выраженная общая слабость, головная боль, неприятные ощущения в области сердца), которые возникали не реже 1 раза в 3 мес. и не были связаны с какими-либо очевидными причинами (травмы, обезвоживание, передозировка лекарств, смена антигипертензивного лечения и т.п.). Учитывалось измерение АД сидя и нарушения самочувствия более длительные чем несколько минут, что в значительной мере позволяло исключить ортостатическую гипотензию. При описании СЭГ на вопрос в дневнике о связи гипотензии с приемом пищи более чем в 97% был дан отрицательный ответ.

Также пациенты проводили самостоятельные измерения АД, СКАД проводился согласно руководству по домашнему самоконтролю АД Европейского общества кардиологов [9]. Продолжительность самоконтроля составила 4 нед. Пациенты измеряли АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в утреннее и вечернее время, записывали результаты в разработанный нами дневник пациента. Помимо ежедневных значений АД дневник позволял вносить информацию о СЭГ и их характеристиках.

Таблица 1

Основные характеристики групп обследуемых

Характеристики	Пациенты с неосложненной АГ, М±SD или n (%)	Пациенты с осложненной АГ, М±SD или n (%)
Средний возраст (лет)	62,4±8,2	65,7±6,4
Мужчины	17 (45,9)	22 (55,0)
Женщины	20 (54,1)	18 (45,0)
Стенокардия напряжения	12 (32,4)	28 (70,0)*
ХСН	16 (43,2)	27 (67,5)*
СД	8 (21,6)	15 (37,5)*
Ожирение	29 (78,4)	31 (77,5)

Примечание: * — значимость различий между группами пациентов с осложненной и неосложненной АГ, $p < 0,05$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Группы принимаемых антигипертензивных препаратов у пациентов с осложненной и неосложненной АГ

Группа антигипертензивных препаратов	Пациенты с неосложненной АГ, %		Пациенты с осложненной АГ, %	
	СЭГ нет (n=18)	СЭГ есть (n=19)	СЭГ нет (n=11)	СЭГ есть (n=29)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	61,1	63,2	63,6	65,5
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	27,8	36,8	36,4	34,5
Диуретики	33,3	26,3	45,5	31,0
Кальциевые антагонисты	44,4	42,1	54,5	68,9
Бета-блокаторы	38,9	31,6	63,6	62,1*
Другие антигипертензивные препараты	16,6	10,5	18,2	13,8

Примечание: * — статистически значимые различия между группами с осложненной и неосложненной АГ ($p < 0,05$).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СЭГ — симптомные эпизоды гипотонии.

Фиксировалась антигипертензивная терапия, используемая пациентами. Учитывались классы препаратов и дозы, которые в соответствии с руководствами подразделялись следующим образом. “Начальные” — рекомендованные для начала терапии, “максимальные” и “средние” [10].

Выделены группы пациентов, не имеющих в анамнезе ИМ и/или инсультов, условно мы назвали эту часть испытуемых — с “неосложненной” АГ, и с “осложненной” АГ, перенесших ИМ или мозговые инсульты.

Первоначально для оценки параметров СКАД было отобрано 82 пациента, однако в анализ включено 77, поскольку 5 пациентов предоставили дневники, непригодные для анализа. Таким образом, в исследование включено 37 пациентов с неосложненной АГ и 40 с осложненной АГ.

Для обработки материала использовались программы Excel (пакет программ Microsoft Office 2003-2016) и пакет программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Использовались стандартные методы описательной статистики — вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением. Для предварительной оценки взаимосвязей применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента Gamma. Для сопоставления средних значений использовался дисперсионный анализ. Сопоставление частотных показате-

лей проводилось на основании метода кросстабуляции и критерия χ^2 Пирсона. Различия и взаимосвязи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные характеристики групп обследуемых представлены в таблице 1.

В группе с “осложненной” АГ все пациенты имели 3 стадию заболевания и очень высокий сердечно-сосудистый риск. В группе “неосложненной” АГ все испытуемые имели какое-либо поражение органов-мишеней не тяжелой степени выраженности, у 58% из них также имелись ассоциированные клинические состояния (хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса, сахарный диабет), таким образом, состав больных с неосложненной гипертензией был следующим: 42% — с 2 стадией АГ, 58% — 3 стадия, 64% испытуемых имели очень высокий риск, 36% высокий риск. В целом уровень АД во всех исследуемых группах по данным СКАД соответствовал рекомендованным значениям, только у пациентов в группе с неосложненной АГ без СЭГ — незначительно превышал целевой уровень.

Учитывались группы антигипертензивных препаратов, результаты представлены в таблице 2.

Среди всех испытуемых по данным опросника СЭГ отмечали 48 (62,3%). В подгруппе неосложнен-

Таблица 3

Показатели СКАД у пациентов с осложненной и неосложненной АГ

Показатель	Пациенты с неосложненной АГ, n			Пациенты с осложненной АГ, n		
	СЭГ нет (n=18)	СЭГ есть (n=19)	p	СЭГ нет (n=11)	СЭГ есть (n=29)	p
Среднее САД утро, мм рт.ст.	137,9±8,2	125,9±10,5	0,002	118,93±15,3	133,49±12,4	0,01
Минимальное САД утро, мм рт.ст.	95,7±8,1	104,6±11,3	0,4	101,5±14,5	110,1±11,1	0,1
Максимальное САД утро, мм рт.ст.	161,7±12,1	149,8±11,8	0,03	141,7±12,0	162,8±11,6	0,003
Вариабельность САД утро	11,5±2,7	10,9±3,5	0,6	8,2±2,7	11,8±2,1	0,02
ДАД утро, мм рт.ст.	76,7±9,3	72,7±6,35	0,2	72,1±11,5	75,4±6,7	0,3
Минимальное ДАД утро, мм рт.ст.	64,2±11,2	59,5±7,4	0,1	56,5±7,8	61,5±8,7	0,2
Максимальное ДАД утро, мм рт.ст.	88,5±9,7	84,7±6,42	0,2	83,5±8,8	91,5±5,6	0,02
Вариабельность ДАД утро	5,2±0,9	6,2±1,4	0,06	5,3±0,6	6,3±2,0	0,1
ЧСС утро	71,9±11,7	68,1±7,53	0,3	68,7±10,2	65,5±7,4	0,4
Минимальная ЧСС утро	62,5±8,5	55,2±5,0	0,01	58,2±7,6	55,5±8,2	0,4
Максимальная ЧСС утро	87,2±15,0	85,1±11,3	0,7	82,7±12,0	79,7±10,8	0,5
САД вечер, мм рт.ст.	133,3±10,4	125,3±8,1	0,03	127,3±15,5	135,1±10,6	0,1
Минимальное САД вечер, мм рт.ст.	113,7±9,7	101,8±10,8	0,004	108,2±18,6	109,5±12,8	0,8
Максимальное САД вечер, мм рт.ст.	160,1±15,5	154,1±17,5	0,3	144,2±18,5	163,6±14,4	0,08
Вариабельность САД вечер	10,5±2,5	11,0±3,6	0,6	8,6±3,2	11,9±4,2	0,05
ДАД вечер, мм рт.ст.	75,8±11,2	71,3±5,2	0,3	74,2±11,9	75,1±6,8	0,8
Минимальное ДАД вечер, мм рт.ст.	64,8±10,1	58,5±4,0	0,1	62,2±14,5	59,2±11,6	0,6
Максимальное ДАД вечер, мм рт.ст.	87,1±10,6	85,3±8,6	0,7	85,2±8,8	90,1±6,1	0,1
Вариабельность ДАД вечер	4,9±0,8	6,4±2,0	0,1	5,0±1,3	6,1±2,3	0,2
ЧСС вечер	73,7±12,7	69,1±7,3	0,2	71,1±11,5	67,7±8,7	0,6
Минимальная ЧСС вечер	62,2±9,2	54,8±7,0	0,02	58,0±11,6	57,8±8,2	0,4
Максимальная ЧСС вечер	87,8±15,5	81,9±11,7	0,2	83,5±14,3	80,4±10,0	0,7

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СЭГ — симптомы гипотонии, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ной АГ меньшее число пациентов отмечали СЭГ — 19 (51,4%), при осложненной — 29 (72,5%) ($p<0,05$).

При сравнении дневников АД и ответов пациентов в отдельном специальном опроснике у 72,4% информация о наличии или отсутствии эпизодов СЭГ и их характеристиках совпадала. При этом 17,2% испытуемых при опросе ответили, что не отмечают СЭГ, однако при ведении дневника зафиксировали эпизоды плохого самочувствия, связанного со снижением АД. Небольшая часть обследуемых (10,3%), несмотря на то, что отмечали наличие СЭГ при опросе, не зафиксировали таковых в дневнике измерения АД. В двух этих ситуациях пациентов относили к группе с СЭГ.

При подсчете среднего уровня АД во время эпизодов СЭГ оказалось, что среди пациентов без сосудистых катастроф в анамнезе он составил 95/60 мм рт.ст., среди больных с осложненной гипертензией — 103/60 мм рт.ст. ($p=0,048$).

Обнаружена значимая ($p<0,05$) взаимосвязь наличия СЭГ и некоторых учитываемых параметров СКАД. Результаты СКАД представлены в таблице 3.

В группе пациентов с неосложненной АГ и СЭГ отмечалось, что в среднем значения утреннего, вечернего, а также максимальных значений систолического АД (САД) утром оказались ниже, чем у пациентов

без СЭГ. При этом наличие СЭГ было также ассоциировано с более низкими минимальными значениями САД вечером ($p<0,05$). Также среди пациентов с неосложненной АГ и СЭГ минимальные значения ЧСС утром и вечером были ниже, чем при их отсутствии ($p<0,02$).

Среди испытуемых с осложненной АГ отмечалась обратная закономерность: пациенты с СЭГ отличались более высокими показателями среднего САД, максимального САД и диастолического АД (ДАД) в утреннее время ($p<0,05$). Кроме того, у пациентов с СЭГ и осложненной АГ оказалась более высокая вариабельность утреннего и вечернего САД, в сравнении с теми, кто не испытывает неприятных ощущений при снижении АД ($p<0,05$). В группе же пациентов с неосложненной АГ различий в ВАД не выявлено.

Для объяснения возможных причин различий в уровнях ЧСС и АД учитывались группы принимаемых кардиоваскулярных препаратов. Из значимых различий в антигипертензивной терапии было выявлено, что большее количество пациентов в группе осложненной АГ принимает бета-блокаторы. Частота использования начальных, максимальных и средних доз препаратов была практически аналогичной в группах с СЭГ и без таковых.

Обсуждение

Исследуемые выборки существенно не отличались по возрасту и полу, что делает их достаточно сопоставимыми. Закономерно, что среди пациентов, имеющих в анамнезе кардио- и цереброваскулярные события, стенокардия напряжения и признаки хронической сердечной недостаточности встречались чаще. Также среди них несколько чаще встречался сахарный диабет. Частота случаев СЭГ среди обследованных принципиально соответствовала таковой в более крупных выборках [11]. Полученные данные еще раз подтверждают то, что транзиторная гипотония — весьма частое явление среди пациентов с АГ.

Наше исследование подтвердило, что метод выявления СЭГ с помощью опросника также информативен, как и дневник АД с непосредственной фиксацией пациентом подобных эпизодов. Так, среди большей части обследуемых данные опросника совпадали с записями в дневнике АД. Тот факт, что часть испытуемых отрицательно ответили на вопрос о наличии у них СЭГ, но в последующем при ведении дневника зафиксировали эпизоды плохого самочувствия при снижении АД, указывает на то, что нередко значение подобных эпизодов недооценивается как со стороны пациента, так и, вероятно, со стороны врача. Небольшая часть обследуемых, несмотря на то, что отмечали наличие СЭГ при опросе, не зафиксировали таковых в дневнике измерения АД. Однако для большей части из них были характерны редкие СЭГ, и, возможно, они просто не возникли за период наблюдения.

При подсчете среднего уровня АД во время эпизодов СЭГ оно оказалось ниже среди пациентов без сосудистых катастроф в анамнезе, чем среди больных с осложненной гипертензией. Ранее проведенные нами исследования также продемонстрировали, что для пациентов с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями характерны более высокие значения АД при СЭГ [12].

Необходимо отметить, что пороговыми значениями среднего АД для диагностики гипертензии по данным СКАД являются цифры 135/85 мм рт.ст. [10]. По результатам нашего исследования пациенты с неосложненной АГ, отмечающие СЭГ, достигали целевых уровней АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии, у испытуемых без СЭГ среднее утреннее САД оказалось несколько выше указанной выше нормы. Избыточное воздействие антигипертензивных препаратов могло бы быть одной из возможных причин СЭГ у данной категории пациентов. Однако, согласно нашим данным, существенного различия антигипертензивной терапии в изучаемых группах не выявлено. Среди пациентов, имеющих в анамнезе кардио- и цереброваскулярные события, большее число принимало бета-блокаторы (в основном бисопролол), однако между испытуемыми, отмечающими

СЭГ, и без таковых значимых различий не выявлено. В ранее проведенных работах по выявлению транзиторной гипотонии по данным СМАД было установлено, что повышение скорости пульсовой волны является фактором, способствует развитию транзиторной гипотензии [13]. Поскольку скорость пульсовой волны является индикатором сосудистой жесткости, можно предположить, что указанные результаты не противоречат нашим наблюдениям.

Более низкие значения ЧСС у пациентов с неосложненной АГ и СЭГ в комбинации с полученными данными могут указывать на дисбаланс отделов вегетативной нервной системы с преобладанием вагусных влияний как на наиболее вероятную причину возникновения СЭГ.

Среди пациентов с осложненной гипертензией СЭГ отмечались у тех, кто имел более высокие значения уровня среднего и максимального САД в утренние часы. В исследовании Matsui Y, et al. [14] была показана достоверная взаимосвязь между максимальными уровнями АД при СКАД и поражением органов-мишеней. Кроме того, максимальные уровни АД явились сильными и независимыми предикторами инсульта [15]. Наше наблюдение подтверждает, что сочетание высоких максимальных значений САД с эпизодами падения АД ассоциировано с перенесенными инфарктами и инсультами.

Наличие СЭГ у пациентов с осложненной гипертензией также было ассоциировано с более высокой вариабельностью вечернего и утреннего САД. Как известно, повышение ВАД у данной категории пациентов обусловлено структурными изменениями в сосудах головного мозга и сердца. Ранее установлена взаимосвязь ВАД и маркеров атеросклероза [16-18]. Таким образом, пациенты с осложненной гипертензией имеют более ограниченные возможности для сохранения постоянства кровотока в жизненно-важных органах при колебаниях АД, в т.ч. и при его снижении.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что СЭГ у пациентов без сосудистых катастроф в анамнезе связаны преимущественно с нарушением регуляции сосудистого тонуса, дисбалансом отделов вегетативной нервной системы. В свою очередь, СЭГ у пациентов, перенесших инсульт или ИМ, очевидно являются в значительной степени следствием более тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы, жесткости сосудистой стенки и большей чувствительности кровотока к колебаниям АД.

Заключение

Более половины пациентов с АГ отмечают у себя симптомные эпизоды гипотензии, наличие которых было связано с показателями СКАД, причем характер взаимосвязи зависел от наличия перенесенных сердечно-сосудистых катастроф.

Во время СЭГ у пациентов, не переносивших инфаркты или мозговые инсульты, уровень АД оказался ниже, чем у испытуемых с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе в эти же моменты.

Среди пациентов с СЭГ без инфарктов или инсультов в анамнезе значения утреннего, вечернего, а также максимальных показателей САД утром оказались ниже, чем у пациентов без СЭГ на фоне сходной терапии.

У пациентов с осложненной АГ и СЭГ отмечалась противоположная тенденция: более высокие показате-

тели САД, ДАД в утреннее время, вариабельности утреннего и вечернего САД, в сравнении с теми, кто не испытывает СЭГ.

Указанные выше закономерности не могут быть в должной мере объяснены принимаемыми антигипертензивными препаратами и их дозами.

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

Литература/References

- Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389(10085):2226-37. doi:10.1016/s0140-6736(17)30754-7.
- Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R, et al. Time in Therapeutic Range, as a Determinant of All-Cause Mortality in Patients with Hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e007131. doi:10.1161/jaha.117.007131.
- Protasov KV, Boronova VB. Transient arterial hypotension in hypertensive patients: interrelations with risk factors and target organ damage. *Arterial Hypertension*. 2011;17(6):531-6. (In Russ.) Протасов К.В., Боронова В.Б. Преходящая артериальная гипотензия у больных гипертонической болезнью: взаимосвязи с факторами риска и состоянием органов-мишеней. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(6):531-6. doi:10.18705/1607-419x-2011-17-6-531-536.
- Scuteri A, Modestino A, Frattari A, et al. Occurrence of hypotension in older participants. Which 24-hour ABPM parameter better correlate with? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(7):804-10. doi:10.1093/gerona/glr232.
- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. Blood pressure variability and arterial stiffness: chicken or egg? *JAMA Cardiology*. 2019;4:1050. doi:10.1001/jamacardio.2019.2730.
- Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension Research*. 2010;33:757-66. doi:10.1038/hr.2010.110.
- Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, et al. Factors affecting variability in home blood pressure in patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. *J Hum Hypertens*. 2014;28(10):594-9. doi:10.1038/jhh.2014.2.
- Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30(3):449-56. doi:10.1097/HJH.0b013e32832834e4ad.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505-26. doi:10.1097/HJH.0b013e328328308da66.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Ermasova SA, Shvarts YuG. Episodes of symptomatic hypotension in patients with cardiovascular disease and in healthy individuals, depending on the clinical characteristics and risk factors. *University proceedings. Volga region. Medical sciences* 2019;2(50):15-27 (In Russ.) Ермасова С.А., Шварц Ю.Г. Эпизоды симптомной гипотонии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у здоровых лиц в зависимости от клинических характеристик и факторов риска. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;2(50):15-27. doi:10.21685/2072-3032-2019-2-2.
- Ermasova SA, Sokolov IM, Shvarts YuG, et al. Episodes of symptomatic hypotension in patient with hypertension. Relationship with clinical characteristics, antihypertensive therapy, and prognosis. *Cardiology in Belarus*. 2020;12(4):530-40. (In Russ.) Ермасова С.А., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. и др. Эпизоды симптомной гипотонии у пациентов с артериальной гипертензией. Взаимосвязь с клиническими характеристиками, антигипертензивной терапией и прогнозом. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(4):530-40. doi:10.34883/pi.2020.12.4.006.
- Rovella V, Gabriele M, Sali E, et al. Is Arterial Stiffness a Determinant of Hypotension? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(4):315-20. doi:10.1007/s40292-020-00388-9.
- Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, et al. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension*. 2011;57(6):1087-93. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171645.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
- Mancia G, Parati G, Hennig M, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19(11):1981-9. doi:10.1097/00004872-200111000-00008.
- Kaihara T, Hoshida S, Tomitani N, et al., J-HOP Study Group. Maximum home systolic blood pressure is a marker of carotid atherosclerosis. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(8):774-8. doi:10.1080/10641963.2018.1557678.
- Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, et al. Long-Term Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Coronary Artery Calcium and Carotid Intima-Media Thickness in Midlife: The CARDIA Study. *Hypertension*. 2020;76(2):404-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15394.



Фармакоинвазивный подход в лечении острого инфаркта миокарда: современное состояние вопроса

Терещенко А. С.¹, Ускач Т. М.^{1,2}, Кондратова Н. В.^{3,4}

Существующие клинические рекомендации выделяют два основных подхода к лечению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: стратегию выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства и фармакоинвазивную стратегию. В связи с временными задержками, возникающими на этапе оказания помощи пациентам по различным причинам, выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства в необходимый временной период до 120 мин представляется не всегда легко реализуемым. Современные тромболитические препараты позволяют легко и безопасно применять фармакоинвазивную стратегию у широкой группы пациентов, улучшая их прогноз.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фармакоинвазивный подход, тромболитическая терапия, первичное чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ³АО "Медицина", Москва; ⁴ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко А. С.* — к.м.н., н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4198-0522, Ускач Т. М. — д.м.н., в.н.с.

отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Кондратова Н. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины, зав. стационаром, ORCID: 0000-0003-2421-0558.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Andrew034@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОП — отношение рисков, ОШ — отношение рисков, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия.

Рукопись получена 09.04.2021

Рецензия получена 16.04.2021

Принята к публикации 18.06.2021



Для цитирования: Терещенко А. С., Ускач Т. М., Кондратова Н. В. Фармакоинвазивный подход в лечении острого инфаркта миокарда: современное состояние вопроса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4452. doi:10.15829/1560-4071-2021-4452

Pharmacoinvasive strategy in the treatment of acute myocardial infarction: current state-of-the-art

Tereshchenko A. S.¹, Uskach T. M.^{1,2}, Kondratova N. V.^{3,4}

The existing clinical guidelines identify two main approaches to the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a primary percutaneous coronary intervention and a pharmacoinvasive strategy. Due to the time delays due to various reasons, it is not always easy to perform primary percutaneous coronary intervention timely (<120 minutes). Modern thrombolytic drugs make it easy and safe to apply a pharmacoinvasive strategy to a wide group of patients, improving their prognosis.

Keywords: myocardial infarction, pharmacoinvasive approach, thrombolytic therapy, primary percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ³JSC Medicine, Moscow; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Tereshchenko A. S.* ORCID: 0000-0002-4198-0522, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Kondratova N. V. ORCID: 0000-0003-2421-0558.

*Corresponding author:
Andrew034@yandex.ru

Received: 09.04.2021 Revision Received: 16.04.2021 Accepted: 18.06.2021

For citation: Tereshchenko A. S., Uskach T. M., Kondratova N. V. Pharmacoinvasive strategy in the treatment of acute myocardial infarction: current state-of-the-art. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4452. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4452

Инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМnST) является одной из наиболее изученных и исследуемых в мире нозологических форм ишемической болезни сердца [1]. В актуальных российских, европейских и американских клинических рекомендациях золотым стандартом лечения ИМnST считается выполнение первичного чрескожного

коронарного вмешательства (пЧКВ) [2-4]. Однако первостепенную важность в вопросе оказания помощи пациентам с ИМ имеет время до восстановления коронарного кровотока. К сожалению, выполнение пЧКВ в срок до 120 мин от начала заболевания не всегда является легко выполнимым в условиях реальной клинической практики. В связи с этим фарма-

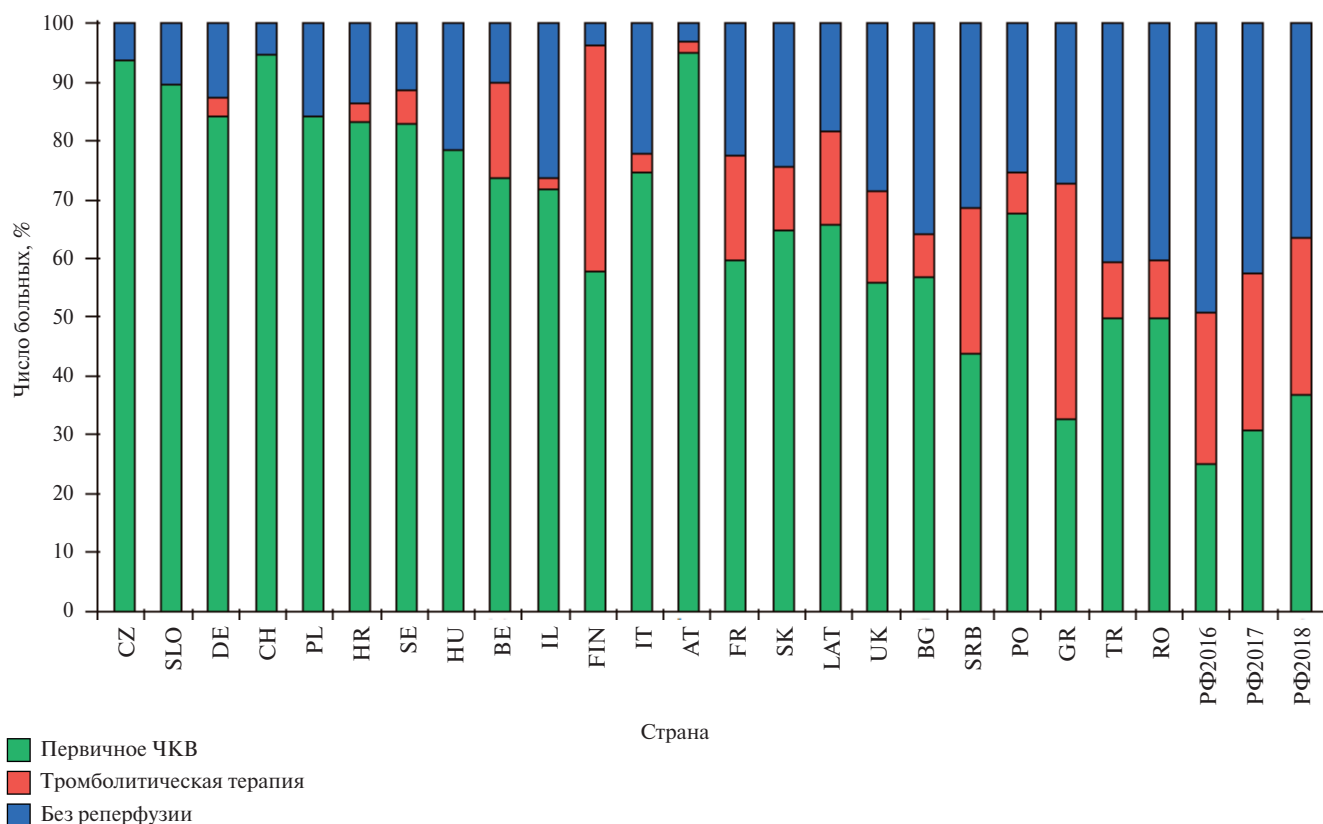


Рис. 1. Реперфузионное лечение ИМпСТ в Европе (2010–2011гг) и Российской Федерации (2016–2018гг). Адаптировано из [7].
Сокращение: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

коинвазивное лечение с последующей коронарографией и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) остается актуальным подходом к лечению ИМпСТ [5, 6].

Статистика по оказанию помощи пациентам с ИМ в Российской Федерации

В Российской Федерации в 2018г было зарегистрировано 147375 случаев ИМпСТ. При этом от общего числа пациентов в срок до 12 ч от начала заболевания, когда оказание помощи с использованием фармакоинвазивной стратегии или пЧКВ является наиболее эффективным, госпитализированы были лишь 70% пациентов [7]. В Европе, в связи с высокой сетью сосудистых центров, эта цифра достигает 92% [8]. Это означает, что 30% пациентов не получили эффективного лечения ИМ. При этом ЧКВ было выполнено 83243 пациентам, что составило 55,8% от общего количества пациентов, из них пЧКВ выполнено у 54221 пациентов. Таким образом, пЧКВ применялось только у 36,8% (54221 из 147375) пациентов с ИМпСТ при целевом показателе >70% пЧКВ от общего количества ИМпСТ [9] (рис. 1).

Фармакоинвазивный подход (тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующей экстренной рутинной коронарографией и ЧКВ не позднее, чем через 120 мин от выполнения ТЛТ) в европейских стра-

нах применяется довольно редко в связи с высокой доступностью ЧКВ-центров и более высокой стоимостью [10]. Однако в Российской Федерации по объективным причинам, учитывая размер территории, плотность населения в отдельных районах не обеспечена широкая доступность пЧКВ, а количественные показатели реваскуляризации при ИМпСТ не достигают целевых уровней европейских стран, что делает необходимым, наряду с расширением сети сосудистых центров, более активное внедрение фармакоинвазивного подхода [7].

Фармакоинвазивный подход — результаты клинических исследований

Важнейшую роль при лечении пациентов с ИМпСТ играет фактор времени [11]. На прогноз пациентов влияет каждая минута от развития тромбоза до открытия коронарной артерии. В 2010г было опубликовано исследование, где были проанализированы исходы у 6209 пациентов с ИМ, которым выполняли пЧКВ в разные сроки в течение 12 ч от постановки диагноза [12]. По результатам исследования, задержка на любом этапе оказания помощи приводит к увеличению смертности (рис. 2).

Так, задержка до 60 мин (n=347) в исследовании увеличивала смертность в отдаленном периоде на 15,4%, задержка от 61 до 120 мин — на 23,3%, задерж-

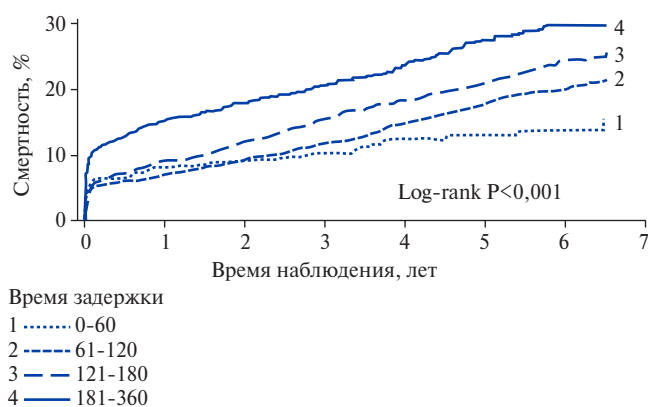


Рис. 2. Влияние времени задержки оказания помощи пациентам с ИМ на смертность в отдаленном периоде. Адаптировано из [10].

ка от 121 до 180 мин — на 28,1%, задержка от 181 до 360 мин — на 30,8% ($p < 0,01$). При мультифакторном анализе время до выполнения пЧКВ также было независимым предиктором смерти (отношение рисков (ОР) 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,16, для каждого часа задержки).

При возникновении задержки на этапе транспортировки пациента до ЧКВ-центра применение фармакоинвазивной стратегии может значительно улучшить прогноз. В 2018г был опубликован крупный метаанализ, в который было включено 17 рандомизированных контролируемых и обсервационных исследований и 13037 пациентов с ИМпСТ [13]. Исследования были посвящены сравнению фармакоинвазивной стратегии и пЧКВ. Среднее время от начала заболевания до выполнения пЧКВ составляло от 176 до 407 мин, а среднее время от появления симптомов до начала тромболиза — от 88 до 192 мин. Результаты анализа продемонстрировали, что достоверных различий в смертности в краткосрочном периоде при разных подходах не выявлено (ОР 1,20, 95% ДИ 0,97–1,49, $p = 0,099$). Также достоверных различий не было выявлено в частоте развития геморрагического инсульта (ОР 0,56, 95% ДИ 0,20–1,62) и больших кровотечений (ОР 0,73, 95% ДИ 0,48–1,11), что говорит о сопоставимой безопасности фармакоинвазивной стратегии и пЧКВ. Примечательно, что по сравнению с фармакоинвазивной стратегией при пЧКВ наблюдалось статистически значимое увеличение частоты развития кардиогенного шока (ОР 1,48, 95% ДИ 1,13–1,94, $p = 0,005$). Поскольку в исследованиях наблюдалось различие по времени выполнения пЧКВ и тромболиза, был проведен дополнительный анализ в подгруппах пациентов в зависимости от времени до ЧКВ (>200 и <200 мин). Из 17 включенных исследований точное время до выполнения вмешательства было указано в 9, при этом в 3 исследованиях время составило <200 мин и 6 — >200 мин. По результатам анализа было отмечено, что фармакоинвазивная стратегия значительно

снижала смертность в случаях, когда время до выполнения ЧКВ превышало 200 мин (ОР 1,46, 95% ДИ 1,08–1,96, $p = 0,01$). Таким образом, фармакоинвазивный подход является эффективным в случае, когда может возникнуть задержка до проведения пЧКВ. Интересно, что риск развития кардиогенного шока также был значительно ниже в группе фармакоинвазивной стратегии. Кардиогенный шок — основная причина смерти госпитализированных пациентов с острым ИМ. Задержка в реперфузии — известный фактор риска кардиогенного шока, и ранняя реперфузия является ключом к предотвращению этого осложнения. Время от появления симптомов до реперфузии было значительно выше в группе пЧКВ, что может объяснить повышение риска возникновения кардиогенного шока.

Схожие результаты были продемонстрированы в крупном канадском регистре, включившем 3287 пациентов, половине из которых выполнялся догоспитальный тромболизис теноктеплазой [14]. Результаты регистра интересны оценкой не только непосредственного, но и отдаленного прогностического влияния различных стратегий лечения ИМпСТ. У пациентов в группе фармакоинвазивной стратегии значимое снижение ST, определяющее эффективность терапии, отмечалось достоверно чаще по сравнению с пациентами группы пЧКВ (75,8% vs 64,3%, отношение шансов (ОШ) 1,59; 95% ДИ 1,33–1,90, $p < 0,001$). Первичной конечной точкой исследования была смерть, сердечная недостаточность, кардиогенный шок и повторный ИМ в течение 1 года после вмешательства. Частота достижения первичной конечной точки также была ниже в группе фармакоинвазивной стратегии (16,3% vs 23,1%, ОШ 0,84, 95% ДИ 0,72–0,99, $p = 0,033$). Частота крупных кровотечений и интракраниальных кровотечений была сопоставима между группами (7,6% vs 7,5%, $p = 0,867$, 0,6% vs 0,6%, $p = 0,841$, соответственно).

Среди рандомизированных исследований интересными представляются результаты анализа протоколов CAPTIM [15] и WEST [16]. 1168 пациентов с ИМпСТ, время задержки в транспортировке которых составляло до 2 ч, были рандомизированы для выполнения тромболиза или для пЧКВ. Среднее время от начала симптомов до рандомизации составило 105 мин (72–158) и 106 (74–162) мин, соответственно, $p = 0,712$. Через год смертность была сопоставима между группами (4,6% и 6,5%, соответственно, $p = 0,263$). Преимущество фармакоинвазивной стратегии наблюдалось, когда время от начала симптомов до рандомизации (т.е. до введения тромболитика) составляло <2 ч (2,8% в группе фармакоинвазивной стратегии vs 6,9% в группе пЧКВ, $p = 0,021$, ОР 0,43, 95% ДИ 0,20–0,91), тогда как при более длительной задержке различий в смертности не выявлено (6,9% vs 6,0%, $p = 0,529$, ОР 1,23, 95% ДИ



Рис. 3. Результаты FASTMI: сравнение выживаемости при применении фармакоинвазивной стратегии и позднего пЧКВ (адаптировано из [17]).

Сокращение: пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство.

0,61-2,46). Результаты исследования в очередной раз подчеркивают значимость временного фактора при оказании помощи пациентам с ИМпСТ. В случае, если пЧКВ не может быть выполнено пациенту в течение 120 мин от постановки диагноза ИМ, фармакоинвазивный подход значительно улучшает прогноз пациентов с ИМ.

Наиболее длительное наблюдение за пациентами с ИМ в зависимости от выбора стратегии продемонстрировано в регистре FASTMI [17], проведенном во Франции и включившем 4250 пациентов с ИМпСТ. Результаты пятилетнего наблюдения были опубликованы в 2020г. 1288 пациентам (54%) пЧКВ было выполнено в срок до 120 мин от постановки диагноза ИМ, 830 пациентам (28%) пЧКВ выполнялось в срок >120 мин от постановки диагноза ИМ и 824 пациентам (28%) был выполнен тромболизис на догоспитальном этапе с последующим ЧКВ. По пятилетней выживаемости фармакоинвазивная стратегия имела статистически значимое преимущество перед пЧКВ, выполненным в срок >120 мин от диагноза ИМ (89,8% vs 79,5%, соответственно, ОР 1,51, 95% ДИ 1,13-2,02). При выполнении пЧКВ в срок до 120 мин выживаемость не отличалась от фармакоинвазивной стратегии и составила 88,2% (ОР 1,02; 95% ДИ 0,75-1,38) (рис. 3, 4).

Таким образом, фармакоинвазивный подход демонстрирует очевидное преимущество в реальной клинической практике, когда пациентам с ИМ не удается выполнить ЧКВ в течение 120 мин. Европейские рекомендации уже достаточно давно стоят на позиции необходимости выполнения ТЛТ при невозможности проведения пЧКВ в течение 120 мин от выявленного ИМ. При этом введение препарата должно осуществляться как можно быстрее на догоспитальном этапе [3].

Введение тромболитика должно выполняться в течение 10 мин от момента принятия решения о вы-



Рис. 4. Результаты FASTMI: сравнение выживаемости при применении фармакоинвазивной стратегии и пЧКВ, выполненного в срок до 120 мин от симптомов ИМ (адаптировано из [17]).

Сокращение: пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство.

боре стратегии. Такой временной интервал выбран на основании результатов исследования STREAM [18], в котором медиана времени введения препарата составила 9 мин, при этом привела к эквивалентной эффективности фармакоинвазивной стратегии и стратегии пЧКВ.

Современные тромболитические препараты

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, предпочтительным для реализации фармакоинвазивной стратегии является использование фибринспецифических препаратов [3]. К ним относятся альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза. В Российских рекомендациях по лечению пациентов с острым ИМпСТ от 2020г выделяют альтеплазу, проурокиназу, стафилокиназу, стрептокиназу и тенектеплазу [2].

Преимущество фибринспецифических тромболитиков было продемонстрировано в исследовании GUSTO [19]. В исследование были включены 41021 пациента с ИМ, которым выполнялся тромболизис. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от стратегии тромболизиса, которые подразумевали использование стрептокиназы и подкожного введения гепарина, стрептокиназы и внутривенного введения гепарина, альтеплазы и внутривенного введения гепарина и альтеплазы с комбинацией со стрептокиназой и внутривенным введением гепарина. Первичной конечной точкой исследования была 30-дневная смертность, которая составила в четырех группах 7,2%, 7,4%, 6,3% и 7,0%, соответственно, притом различия между показателями групп стрептокиназы и альтеплазы были достоверны (p=0,001). Частота развития геморрагического инсульта составила 0,49%, 0,54%, 0,72% и 0,94% (p<0,001). Частота достижения комбинированной конечной точки, включившей смерть и инсульт, была достоверно ни-

же в группе альтеплазы по сравнению с группами стрептокиназы (6,9% vs 7,8%, $p=0,006$). Таким образом, использование фибринспецифического препарата продемонстрировало преимущество с точки зрения выживаемости у пациентов с ИМ по сравнению с применением стрептокиназы.

Предпочтительность фибринспецифических тромболитиков определяется не только большей эффективностью препаратов, но и непредсказуемостью нейтрализации стрептокиназы специфическими антителами у отдельных пациентов [2].

Тенектеплаза и ретеплаза относятся к рекомбинантным тканевым активаторам плазминогена. Применение рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена является удобным на догоспитальном этапе, поскольку вводятся в виде болюса, подобранного по весу. На территории Российской Федерации для применения зарегистрированы лишь два тромболитика, вводимых однократным болюсом: тенектеплаза и стафилокиназа (торговое наименование препарата «Фортелизин») [20].

Эффективность и безопасность использования тенектеплазы была продемонстрирована в исследовании ASSENT-2 [21], в котором сравнивалось однократное введение тенектеплазы в виде болюса в дозе, подобранной по весу, с ускоренным введением тканевого активатора плазминогена (альтеплазы). Применение тенектеплазы оказалось сопоставимым по снижению 30-дневной смертности, но безопаснее в отношении нецеребральных кровотечений и потребности в гемотрансфузии. Через 1 год наблюдения [22] смертность составила 9,2% в группе тенектеплазы и 9,1% в группе альтеплазы (ОР 1,01, 95% ДИ 0,91-1,12).

Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®) — это отечественный тромболитический препарат, зарегистрированный в 2012г. Фортелизин — модифицированный фибринспецифичный активатор плазминогена (активирует плазминоген, находящийся в области тромба, и не взаимодействует с плазминогеном в системном кровотоке). В ряде исследований [23] не было показано связи дозы препарата с его эффективностью, таким образом, препарат не зависит от массы тела пациента, что создает удобство в условиях ограниченного времени для принятия решений врачом.

Фортелизин был изучен в рандомизированном клиническом исследовании ФРИДОМ1 [24].

Первичная конечная комбинированная точка в исследовании ФРИДОМ1, определяемая как сумма смертей от любых причин + повторный ИМ + кардиогенный шок, оказалась одинаковой в группах Фортелизина® и Метализе® — 12,63% и 12,56% ($p>0,99$), соответственно, и сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM — 12,4%.

Полученные результаты критериев эффективности по данным электрокардиографии, коронароан-

гиографии и первичной комбинированной конечной точки, а также количество больших и малых кровотечений показывают, что препарат Фортелизин® при его однократном болюсном введении в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела является не менее эффективным и безопасным, чем препарат Метализе®, вводимом болюсно в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела у больных острым ИМпСТ не позднее 12 ч от начала заболевания. Применение Фортелизина® позволяет достигнуть 80% реперфузии по данным электрокардиографии к 90 мин после тромболизиса и 70% реперфузии по данным коронароангиографии (TIMI 2 + TIMI 3). Эти результаты оказались сравнимы с применением препарата Метализе®.

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах. Наблюдалось по одному пациенту в каждой из групп с большим кровотечением, потребовавшим переливания крови. Малых кровотечений наблюдалось значительно меньше в группе Фортелизина® — 3,7%, по сравнению с группой Метализе® — 10,5% ($p=0,02$).

Таким образом, применение стафилокиназы продемонстрировало эквивалентную безопасность и эффективность по сравнению с тенектеплазой. Возможность применения разных препаратов для догоспитального тромболизиса в рамках эффективной фармакоинвазивной стратегии дает новые возможности для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с ИМпСТ.

Заключение

Несмотря на то, что первичное ЧКВ остается золотым стандартом оказания помощи пациентом с ИМ, в реальной клинической практике достичь выполнения идеальных рекомендованных условий (выполнения пЧКВ в срок до 120 мин от появления первых симптомов инфаркта) бывает достаточно сложно. Задержка в оказании помощи может быть связана как с отсутствием у пациента понимания необходимости обратиться в скорую медицинскую помощь, так и проблемами на этапе транспортировки до ближайшего ЧКВ-центра. Фармакоинвазивная стратегия продемонстрировала высокую эффективность и безопасность, особенно по сравнению с отсроченным даже на небольшой срок выполнением пЧКВ. Современные тромболитические препараты делают проведение догоспитального тромболизиса простой, эффективной и безопасной процедурой. Более широкое внедрение фармакоинвазивной стратегии может позволить значительно улучшить прогноз и расширить возможности оказания эффективной помощи у пациентов с ИМ.

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

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

- ✓ ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- ✓ МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Регистрационный № ЛП-001941 от 18.12.2012 г. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
При любых сомнениях следует обратиться к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН®.
Данная информация не является рекламой и не может быть передана третьим лицам и пациентам. Для лиц старше 18 лет.

Имеются противопоказания. Необходима консультация врача.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Литература/References

- Arutyunyan GK, Merkulov EV. Invasive treatment of coronary heart disease. In: Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow, 2018, 158-94. (In Russ.) Арутюнян Г.К., Меркулов Е.В. Инвазивное лечение ишемической болезни сердца. В кн.: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М., 2018, 158-94, ISBN: 978-5-90363-366-1.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN, et al. The possibility of using new antiplatelet agents in patients after elective percutaneous coronary intervention. Endovascular surgery. 2020;7(1):14-23. (In Russ.) Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. и др. Возможность применения новых антиагрегантов у пациентов после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства. Эндоваскулярная хирургия. 2020;7(1):14-23. doi:10.24183/2409-4080-2020-7-1-14-23.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
- Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, et al. CCS/CAIC STEMI Guidelines. Canadian Journal of Cardiology. 2019;35(2):107-32. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.031.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Alekyan BG, Ganyukov VI, Manoshkina EM, et al. Revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction in the Russian Federation. Analysis of the results of 2018. Endovascular surgery. 2019;6(2):89-97. (In Russ.) Алякян Б.Г., Ганюков В.И., Маношкина Е.М. и др. Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. Анализ результатов 2018 года. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2):89-97. doi:10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Edfors R, James S, Szummer K, et al. SWEDEHEART-1-year data show no benefit of newer generation drug-eluting stents over bare-metal stents in patients with severe kidney dysfunction following percutaneous coronary intervention. Coronary Artery Disease. 2020;31(1):49-58. doi:10.1097/MCA.0000000000000814.
- Kristensen S, Laut K, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. Eur. Heart J. 2014;35(29):1957-70. doi:10.1093/eurheartj/ehf529.
- Doll JA, Roe MT. Time to treatment as a quality metric for acute STEMI care. Lancet. 2015;385(9973):1056-7. doi:10.1016/S0140-6736(14)62051-1.
- Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. JAMA. 2010;304(7):763-71. doi:10.1001/jama.2010.1139.
- Siddiqi TJ, Usman MS, Khan MS, et al. Meta-Analysis Comparing Primary Percutaneous Coronary Intervention Versus Pharmacoinvasive Therapy in Transfer Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2018;122(4):542-7. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.057.
- Bailey KR, Armstrong PW, Zheng Y, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice: Insights From the Vital Heart Response Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(10):e008059. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008059.
- Bonnefoy E, Steg PG, Bouillon F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. Eur Heart J. 2009;30:1598-606. doi:10.1007/s11936-014-0302-9.
- Armstrong PW. WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. Eur Heart J. 2006;27:1530-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl088.
- Danchin N, Coste P, Ferrières J, et al. FAST-MI Investigators Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). Circulation. 2008;118(3):268-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762765.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;368(15):1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;329(10):673-82. doi:10.1056/NEJM199309023291001.
- Handbook of medicinal products. Information about medicines with the registration certificate number LP-00194. (In Russ.) Справочник лекарственных препаратов. Информация о лекарственных препаратах с номером регистрационного удостоверения ЛП-00194. <https://medum.ru/lp-001941>.
- Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomised trial. Lancet. 1999;354(9180):716-22. doi:10.1016/S0140-6736(99)07403-6.
- Sinnave P, Alexander J, Belmans A, et al. ASSENT-2 Investigators. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am Heart J. 2003;146(1):27-32. doi:10.1016/S0002-8703(03)00117-0.
- Wong Ch-K, White HD. Acute myocardial infarction: Fibrinolytic therapy. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. 2004;6:15-28.
- Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Markov VA. Recombinant non-immunogenic staphylokinase in the treatment of acute myocardial infarction. Sibir Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;31(2):51-4. (In Russ.) Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Марков В.А. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа в лечении острого инфаркта миокарда. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2016;31(2):51-4. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-2-51-54.



Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами

Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е.

Обзор посвящен клинической эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ-2). Приведены сведения о механизмах действия препаратов этого класса и обосновано их применение в лечении больных сахарным диабетом (СД) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обсуждены результаты крупных рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность иНГКТ-2. Представлены данные о благоприятном влиянии иНГКТ-2 на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и доказательства способности дапаглифлозина и эмпаглифлозина улучшать прогноз пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка без СД. Рассмотрены подтверждения и механизмы нефропротективного действия иНГКТ-2 у пациентов с СД и ХСН.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сахарный диабет, сердечная недостаточность, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Перепеч Н. Б.* — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» института высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0003-4057-5813, Михайлова И. Е. — к.м.н., с.н.с. научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» института высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0002-8836-3740.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nikita_perepech@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АРНИ — ингибитор рецепторов ангиотензина II и неприлизина, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НГКТ — натрий-глюкозный котранспортер, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, RR — относительный риск.

Рукопись получена 30.05.2021

Рецензия получена 11.06.2021

Принята к публикации 18.06.2021



Для цитирования: Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4534. doi:10.15829/1560-4071-2021-4534

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares

Perepech N. B., Mikhailova I. E.

The review is devoted to the clinical efficacy of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors. Information on the mechanisms of drug action is given, as well as rationale for their use in the management of patients with diabetes and heart failure (HF) is provided. The results of large-scale randomized clinical trials evaluating the efficacy of SGLT2 inhibitors are discussed. We showed the beneficial effect of SGLT-2 inhibitors on the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. In addition, an evidence of the ability of dapagliflozin and empagliflozin to improve the prognosis of patients with HF with reduced ejection fraction without diabetes are presented. The evidence and mechanisms of the nephroprotective action of SGLT2 inhibitors in patients with diabetes and HF are considered.

Keywords: sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, diabetes, heart failure, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

Perepech N. B.* ORCID: 0000-0003-4057-5813, Mikhailova I. E. ORCID: 0000-0002-8836-3740.

*Corresponding author: nikita_perepech@mail.ru

Received: 30.05.2021 **Revision Received:** 11.06.2021 **Accepted:** 18.06.2021

For citation: Perepech N. B., Mikhailova I. E. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4534. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4534

Коморбидность — широко распространенное явление, в особенности среди лиц пожилого и старческого возраста. Наличие у пациента нескольких заболеваний, во-первых, ухудшает прогноз, а во-вторых, обуславливает увеличение количества назначаемых врачом препаратов, вследствие чего повышается риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий и снижается приверженность лечению. Кроме того, лекарственные средства, назначенные для лечения того или иного заболевания, могут негативно влиять

на течение сопутствующей патологии. Проблема полифармации отчасти может быть решена путем применения многокомпонентных препаратов, состоящих из двух и более лекарственных средств, каждое из которых обладает доказанной эффективностью в отношении какого-либо из имеющихся у пациента заболеваний и совместимо с другими компонентами препарата. Возможным вариантом решения этой проблемы является применение соединений, обладающих способностью предотвращать прогрес-

сирование и уменьшать выраженность клинических проявлений патогенетически разнородных заболеваний. Выявление неизвестных ранее свойств и расширение показаний к применению лекарственных препаратов — важная предпосылка к улучшению результатов лечения социально значимых хронических заболеваний у коморбидных пациентов.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) — класс антидиабетических лекарственных препаратов, представители которого способны улучшать качество жизни и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в т.ч. и без сочетания с сахарным диабетом (СД).

Эпидемиология и патогенетические взаимосвязи СД и ХСН

Со второй половины XXв во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности СД и ХСН, что позволяет говорить о пандемическом характере этих заболеваний. По данным регистра СД [1], в Российской Федерации (РФ) с 2000г численность пациентов с СД увеличилась в 2,2 раза и к 2019г составила 4,5 млн человек (3,12% населения), большинство из которых (93%) страдают СД 2 типа. Поскольку у многих больных в связи с отсутствием четких клинических проявлений СД остается недиагностированным, реальное количество жителей РФ, страдающих этим заболеванием, составляет ~11 млн. Доля пациентов с ХСН среди населения РФ, по данным исследования ЭПОХА [2], с 1998 по 2014гг увеличилась более чем в 2 раза — с 4,9% до 10,2%. В 2015г абсолютное число больных ХСН в РФ достигло 14,9 млн [3].

Известно, что СД способствует развитию ХСН. По данным Фрамингемского исследования, среди лиц 45-74 лет при наличии СД риск ХСН увеличивается в 2 раза для мужчин и в 5 раз для женщин, причем вероятность развития ХСН у пациентов с СД остается повышенной даже при исключении из анализа лиц с ревматической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также с учетом влияния таких факторов, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), масса тела и содержание холестерина в крови [4]. Выполненный Nichols GA, et al. [5] ретроспективный анализ результатов наблюдения за двумя когортами пациентов с наличием и отсутствием СД, исходно не имевших ХСН, показал, что в течение 6 лет частота выявления ХСН составила 30,9 случаев на 1 тыс. человеко-лет у больных СД и 12,4 случая на 1 тыс. человеко-лет у пациентов без СД. Распространенность ХСН среди больных СД, составляя в среднем 12%, увеличивается с возрастом, а также по мере повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [6]. В РФ к 2014г СД, опередив инфаркт миокарда (ИМ), занял третье место

после АГ и ИБС среди причин формирования ХСН [2]. Результаты популяционных исследований дают основание расценивать СД как независимый фактор риска ХСН [7, 8]. У пациентов, госпитализированных в связи с ХСН, частота выявления СД, по данным различных авторов, варьирует в пределах от 24% до 57% [9, 10], что значительно превосходит распространенность СД в популяции, а у каждого третьего пациента без диагностических критериев СД обнаруживаются признаки нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак [9]. Таким образом, с одной стороны, СД является фактором риска ХСН, а с другой стороны, при ХСН создаются условия для прогрессирования нарушений углеводного обмена и формирования СД.

Патофизиологической основой ХСН у пациентов с СД является диабетическая кардиомиопатия. Этим термином обозначается специфическая дисфункция миокарда, не связанная с возрастом, ИБС, АГ и повреждением клапанов сердца. Механизмы диабетической кардиомиопатии разнообразны. Гипергликемия и повышение содержания свободных жирных кислот в крови приводят к накоплению в миокарде конечных продуктов гликирования и липидов, обладающих цитотоксическим действием. Инсулинорезистентность обуславливает сдвиг метаболизма миокарда в сторону окисления свободных жирных кислот. Их накопление в цитозоле кардиомиоцитов, а также гипергликемия стимулируют образование активных форм кислорода. Вследствие метаболических нарушений и оксидативного стресса происходит деструкция клеточных мембран, развивается дисбаланс ионов кальция, формируются хроническое низкоинтенсивное воспаление и микроваскулярная дисфункция, прогрессирует атеросклероз. Эти изменения в совокупности с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы становятся причиной апоптоза кардиомиоцитов, гипертрофии, ишемии и фиброза миокарда, вследствие чего развиваются диастолическая, а затем систолическая дисфункция, происходит формирование и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) [11-13].

СД значительно ухудшает прогноз больных с ХСН. По данным Varela-Roman A, et al. [14], которые наблюдали за больными, госпитализированными в связи с ХСН, на протяжении 12 лет, выживаемость пациентов с СД была достоверно хуже, чем пациентов без СД, вне зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В работе Lawson et al. [15] было показано, что наличие СД у пациентов с ХСН ассоциируется с увеличением риска первой госпитализации на 29% (отношение шансов (ОШ) 1,29 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,24-1,34) и риска смерти на 24% (ОШ 1,24 при 95% ДИ 1,29-1,40). Анализ результатов исследовательской программы CHARM подтвердил негативное влияние

СД на прогноз больных с ХСН и показал, что у пациентов с СД и низкой ФВ ЛЖ риск первой госпитализации и риск смерти выше, чем у пациентов с СД и сохраненной ФВ ЛЖ [16]. Для пациентов с сочетанием СД и ХСН выявлена U-образная зависимость риска неблагоприятных исходов заболевания от уровня HbA_{1c}. Диапазон этого показателя от 7,1% до 8,0% соответствует самому низкому риску смерти [17]. При повышении HbA_{1c} до значений >9,5% риск смерти и риск госпитализации возрастают, соответственно, на 30% (ОШ 1,30 при 95% ДИ 1,24-1,47) и 75% (ОШ 1,75 при 95% ДИ 1,52-2,02), при снижении HbA_{1c} до значений <5,5% риск смерти и риск госпитализации увеличиваются на 29% (ОШ 1,29 при 95% ДИ 1,10-1,51) и 42% (ОШ 1,42 при 95% ДИ 1,12-1,80), соответственно [15].

ХСН, в свою очередь, ухудшает прогноз больных СД и является ведущей причиной их смерти. В 5-летнем когортном исследовании Bertoni AG, et al. [18] было показано, что смертность пожилых больных СД при отсутствии и наличии ХСН отличается в 9,5 раз, составляя, соответственно, 3,7 и 32,7 на 100 человеко-лет. В РФ на долю ХСН приходится >28% летальных исходов больных СД 2 типа [19].

Таким образом, предотвращение развития и прогрессирования ХСН у больных СД и эффективное лечение СД у пациентов с ХСН следует рассматривать как клинические задачи, успешное решение которых может внести весомый вклад в улучшение прогноза при этих заболеваниях. Между тем до недавнего времени ни один из классов сахароснижающих препаратов не имел доказательств положительного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность больных СД, и ни один из классов лекарственных препаратов, доказанно снижающих смертность при ХСН, не рекомендовался как сахароснижающее средство. Лишь при применении метформина в лечении пациентов с сочетанием СД и ХСН (в т.ч. и с сохраненной ФВ ЛЖ) отмечалось снижение риска смерти [20, 21]. У некоторых антидиабетических препаратов было выявлено даже негативное влияние на сердечно-сосудистые исходы. Так, применение пиоглитазона в исследовании PROactive [22] и росиглитазона в исследовании RECORD [23] ассоциировалось с увеличением частоты госпитализаций по поводу СН, соответственно, в 1,5 и 2 раза. В рандомизированном исследовании сердечно-сосудистой безопасности и эффективности ингибитора дипептидилпептидазы-4 саксаглиптина было установлено, что, улучшая гликемический контроль и не влияя на риск развития ишемических событий, этот препарат на 27% увеличивает частоту госпитализаций из-за СН [24]. В клинических рекомендациях “Хроническая сердечная недостаточность”, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ, тиазолидиндионы и саксаглиптин не рекомендуются

применять для коррекции гипергликемии и лечения СД у пациентов с ХСН [25].

Механизм действия и обоснование применения иНГКТ-2 для лечения больных СД

Почки здорового человека ежедневно фильтруют ~180 г глюкозы, которая с первичной мочой поступает в канальцы, а затем реабсорбируется. Перенос молекул глюкозы против градиента концентрации осуществляют белки НГКТ-1 и НГКТ-2. Около 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимальных канальцев с помощью белка НГКТ-2, обладающего более сильной транспортной способностью, остальные 10% — в конечной части проксимальных канальцев при участии белка НГКТ-1. Реабсорбция глюкозы под влиянием обоих белков не зависит от уровня инсулина в крови. При СД экспрессия НГКТ-1 и НГКТ-2 возрастает, что позволяет предотвратить потерю глюкозы с мочой в условиях гипергликемии, но глюкозурия все же возникает, если уровень глюкозы в крови превосходит “почечный порог”, который составляет 9,9 ммоль/л. Блокада транспортных белков приводит к выведению глюкозы с мочой при меньшей выраженности гипергликемии и за счет этого препятствует повышению уровня глюкозы в крови. Количество глюкозы, выделяемой с мочой под влиянием иНГКТ-2, зависит как от уровня гипергликемии, так и от скорости клубочковой фильтрации. Поскольку НГКТ-2 отвечает за совместный транспорт глюкозы и ионов натрия, его блокада, помимо глюкозурии, приводит к усилению экскреции натрия и воды. В отличие от петлевых диуретиков, которые влияют главным образом на внутрисосудистый объем жидкости, иНГКТ-2 снижают преимущественно интерстициальный объем, что ограничивает рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, возникающую после применения диуретиков. Глюкозурический и диуретический эффекты иНГКТ-2 способствуют уменьшению массы тела и снижению артериального давления. Гипогликемия на фоне применения препаратов этого класса развивается крайне редко, преимущественно при их сочетании с другими сахароснижающими средствами. Основным негативным следствием регулярного приема иНГКТ-2 является повышение вероятности инфекции мочевыводящей системы [26-28].

иНГКТ-2 в лечении пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Благоприятное влияние иНГКТ-2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) впервые было продемонстрировано в исследовании EMPA-REG OUTCOME [29]. Большинство из 7020 участников исследования имели заболевания атеросклеротиче-

ского генеза: ~50% пациентов ранее перенесли ИМ, у 75% была ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, у 10% больных наблюдались признаки ХСН. Примерно у четверти включенных в исследование пациентов отмечалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) до 30–60 мл/мин/1,73 м². Пациенты в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии получали 10 или 25 мг эмпаглифлозина в день или плацебо. Частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) при лечении эмпаглифлозином по сравнению с плацебо уменьшалась на 14% (относительный риск (RR) 0,86 при 95% ДИ 0,74–0,99; $p=0,038$). Применение эмпаглифлозина в дополнение к стандартному лечению СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38% (RR 0,62 при 95% ДИ 0,49–0,77; $p<0,001$), общей смертности на 32% (RR 0,68 при 95% ДИ 0,57–0,82; $p<0,001$) и госпитализаций из-за ХСН на 35% (RR 0,65 при 95% ДИ 0,50–0,85; $p<0,002$). Уменьшение суммарного ССР достигалось преимущественно за счет снижения смертности от ССЗ (3,7% в группе эмпаглифлозина и 5,9% в группе плацебо; RR 0,62 при 95% ДИ 0,49–0,77; $p<0,0001$), тогда как риск развития нефатальных ИМ и нефатальных инсультов существенно не менялся. Лечение эмпаглифлозином приводило к сокращению частоты госпитализаций или смерти из-за СН (2,8% vs 4,5% в группе плацебо; RR 0,61 при 95% ДИ 0,47–0,79; $p<0,001$) и сопровождалось уменьшением потребности в госпитализациях по любым причинам (36,8 vs 39,6%; RR 0,89 при 95% ДИ 0,82–0,96; $p=0,003$).

При суб-анализе результатов исследования в группе пациентов, получавших эмпаглифлозин [30], было отмечено снижение суммарного риска госпитализаций из-за ХСН или сердечно-сосудистых смертей (5,7% vs 8,5% в группе плацебо; RR 0,66 при 95% ДИ 0,55–0,79; $p<0,001$) и обеих составляющих этой комбинированной конечной точки. Госпитализации, связанные с ХСН, при лечении эмпаглифлозином случались существенно реже, чем в группе плацебо (2,7% и 4,1%, соответственно; RR 0,65 при 95% ДИ 0,50–0,85; $p<0,001$), а среди пациентов с исходной pСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² госпитализаций было меньше на 40%. Преимущества эмпаглифлозина проявлялись на очень ранних этапах лечения, при умеренном гипогликемическом эффекте, во всех подгруппах, в т.ч. у больных с наличием и отсутствием исходной ХСН (RR 0,75 при 95% ДИ 0,48–1,19 и RR 0,59 при 95% ДИ 0,43–0,82), что позволило расценить эмпаглифлозин как кардиопротективное средство для пациентов с СД 2 типа и установленными ССЗ.

Лечение дапаглифлозином в исследовании DECLARE-TIMI 58 [31, 32] также сопровождалось

снижением совокупного риска смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций, связанных с ХСН (4,7% vs 5,8% в группе плацебо; RR 0,83 при 95% ДИ 0,73–0,95; $p=0,005$). Эти результаты достигались преимущественно за счет значимого снижения риска госпитализаций из-за ХСН (2,5% в группе дапаглифлозина и 3,3% в группе плацебо; RR 0,73 при 95% ДИ 0,61–0,80; $p<0,005$). Существенного уменьшения частоты событий первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт), а также смертности от сердечно-сосудистых причин при лечении дапаглифлозином продемонстрировано не было. Применение дапаглифлозина оказывало сопоставимое влияние на частоту смертей от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций из-за ХСН у пациентов с симптомами СН при включении в исследование (RR 0,79 при 95% ДИ 0,63–0,99) и без таковых (RR 0,84 при 95% ДИ 0,72–0,99). Максимальное снижение риска связанных с ХСН госпитализаций наблюдалось у пациентов с исходной ФВ ЛЖ <45%. Только в этой подгруппе пациентов, которая составляла всего 4% популяции исследования, лечение дапаглифлозином сопровождалось также снижением общей и сердечно-сосудистой смертности.

В программе CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), представленной исследованиями CANVAS и CANVAS-R [33], у пациентов с СД 2 типа и установленными атеросклеротическими ССЗ (65,6% популяции исследования) или высоким ССР лечение канаглифлозином приводило к уменьшению частоты событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт) по сравнению с плацебо (RR 0,86 при 95% ДИ 0,75–0,97; $p<0,001$ для не меньшей эффективности и $p=0,02$ для большей эффективности). В группе лечения канаглифлозином было существенно меньше госпитализаций, обусловленных ХСН, по сравнению с плацебо (5,5% и 8,7%, соответственно; RR 0,67 при 95% ДИ 0,52–0,87). Снижения общей и сердечно-сосудистой смертности не наблюдалось. Влияние канаглифлозина на риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений не зависело от исходного статуса и фенотипа СН. С приемом канаглифлозина ассоциировалось повышение риска ампутаций нижних конечностей и переломов, наиболее значимое среди пациентов с ранее выполненными ампутациями или заболеванием периферических артерий. В исследованиях эффективности и безопасности эмпаглифлозина и дапаглифлозина увеличения частоты осложнений, связанных со снижением плотности костной ткани, у пациентов, получавших иНГКТ-2, не отмечалось [31, 34].

Благоприятное влияние иНГКТ-2 на прогноз пациентов с СД 2 типа и высоким ССР было подтверждено в метаанализе трех указанных исследова-

ний, включавшем данные 34322 пациентов, 60,2% из которых имели заболевания атеросклеротического генеза [35]. иНГКТ-2 снижали риск больших сердечно-сосудистых осложнений на 11% (RR 0,89 при 95% ДИ 0,83-0,96; $p=0,0014$), но только у пациентов с уже развившимися ССЗ (RR 0,86 при 95% ДИ 0,80-0,93), а не с факторами ССР (RR 1,00 при 95% ДИ 0,87-1,16; $p=0,0501$ для взаимодействия). Уменьшение совокупной частоты смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций, связанных с ХСН, составило 23% (RR 0,77 при 95% ДИ 0,71-0,84; $p<0,0001$), а уменьшение частоты госпитализаций из-за ХСН — 31% (RR 0,69 при 95% ДИ 0,61-0,79). Результаты лечения иНГКТ-2 не зависели от исходного статуса ХСН: риск смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации из-за ХСН в равной мере снижался у пациентов с диагностированной при включении в исследование СН (RR 0,71 при 95% ДИ 0,61-0,84) и без таковой (RR 0,79, 95% ДИ 0,71-0,88).

Полученные данные позволяют рассматривать улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД 2 типа и высоким ССР как класс-эффект иНГКТ-2. Вместе с тем статистически значимое уменьшение частоты больших сердечно-сосудистых осложнений было показано только для канаглифлозина и эмпаглифлозина, а снижение общей смертности — только для эмпаглифлозина. Следует отметить, что представлению о кардиопротекции как общем свойстве иНГКТ-2 не вполне соответствуют результаты исследования VERTIS-CV, спланированного для оценки сердечно-сосудистой безопасности и потенциальной эффективности эртуглифлозина у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими заболеваниями [36]. Эртуглифлозин по сравнению с плацебо не продемонстрировал снижения риска событий первичной конечной точки — смерти от сердечно-сосудистых причин или нефатального ИМ, или нефатального инсульта (RR 0,97 при 95% ДИ 0,85-1,11; $p<0,001$ для равной эффективности). Не было различий между группами эртуглифлозина и плацебо по частоте сердечно-сосудистых смертей или госпитализаций в связи с ХСН (RR 0,88 при 95% ДИ 0,75-1,03; $p=0,11$ для большей эффективности), хотя риск госпитализаций, обусловленных усугублением СН, при лечении эртуглифлозином снижался достоверно (RR 0,70 при 95% ДИ 0,54-0,90) и сопоставимо с результатами, полученными для других иНГКТ-2.

Продemonстрированное в рандомизированных клинических исследованиях благоприятное влияние иНГКТ-2 на прогноз пациентов с СД 2 типа воспроизводится и в реальной клинической практике. Так, в регистре CVD-REAL по результатам анализа административных баз данных 6-ти стран было показано, что начало лечения иНГКТ-2 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами сопровождается

снижением риска госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН на 39% и суммарного риска госпитализаций из-за ХСН или смерти на 46% [37]. Предварительный анализ исследования EMPRISE выявил снижение риска госпитализаций по поводу ХСН на 51% при применении эмпаглифлозина по сравнению с лечением ингибиторами дипептидилпептидазы-4, причем полученные результаты не зависели от исходной сердечно-сосудистой патологии и дозы эмпаглифлозина [38].

иНГКТ-2 в терапии ХСН

Результаты рандомизированных клинических исследований эффективности иНГКТ-2 у пациентов с СД 2 типа позволили сформировать гипотезу о способности препаратов этого класса замедлять прогрессирование патологических процессов в сердце независимо от статуса СД 2 типа и послужили основанием для их изучения в качестве средств лечения пациентов с СН [39].

В исследовании DAPA-HF [40] было продемонстрировано значимое улучшение прогноза пациентов с ХСН II, III или IV функционального класса (ФК) и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при лечении дапаглифлозином. События первичной конечной точки (ухудшение ХСН, определяемое как госпитализация или внеплановое амбулаторное внутривенное введение лекарственных препаратов для лечения ХСН, или сердечно-сосудистая смерть) развивались существенно реже в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (16,3% и 21,2%, соответственно; RR 0,74 при 95% ДИ 0,65-0,85; $p<0,001$). Лечение дапаглифлозином по сравнению с плацебо сопровождалось также меньшим риском ухудшения ХСН (RR 0,70 при 95% ДИ 0,59-0,83 для первого эпизода), смерти от сердечно-сосудистых причин (RR 0,82 при 95% ДИ 0,69-0,98), общей смертности (RR 0,83 при 95% ДИ 0,71-0,97). Эффект терапии не зависел от демографических, клинических характеристик пациентов и лечения ХСН, в т.ч. от применения ингибитора рецепторов ангиотензина II и неприлизина (АПНИ). Частота событий первичной конечной точки на фоне применения дапаглифлозина в равной мере снижалась у пациентов с СД 2 типа (RR 0,75 при 95% ДИ 0,63-0,90) и без СД 2 типа (RR 0,73 при 95% ДИ 0,60-0,88). Кроме того, лечение дапаглифлозином сопровождалось улучшением качества жизни пациентов с ХСН [41].

В более позднем исследовании EMPEROR-Reduced [42] у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ лечение эмпаглифлозином приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности и уменьшению госпитализаций из-за ХСН на 25% по сравнению с плацебо. Пациенты с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз/сут. или плацебо в дополнение к стандартному лечению.

Диагноз СД 2 типа был установлен у половины пациентов, 73% участников имели ФВ ЛЖ 30% и меньше, в 79% случаев уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида достигал 1000 пг/мл, в 48% случаев рСКФ составила <60 мл/мин/1,73 м², АРНИ принимали ~20% больных. Следует заметить, что популяция исследования EMPEROR-Reduced была представлена пациентами с более тяжелой ХСН, более выраженными снижением ФВ ЛЖ и повышением уровня натрийуретического пептида по сравнению с исследованием DAPA-HF. За 16 мес. наблюдения события первичной конечной точки произошли у 361 из 1863 пациентов (19,4%) в группе эмпаглифлозина и у 462 из 1867 пациентов (24,7%) в группе плацебо (RR для смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу ХСН — 0,75 при 95% ДИ 0,65-0,86; RR для сердечно-сосудистой смерти — 0,92 при 95% ДИ 0,75-1,12; RR для первой госпитализации по поводу ХСН — 0,69 при 95% ДИ 0,59-0,81). В группе эмпаглифлозина было меньше любых госпитализаций, вызванных ХСН, чем в группе плацебо (RR 0,70 при 95% ДИ 0,58-0,85; $p<0,001$), в т.ч. госпитализаций в отделения интенсивной терапии (RR 0,67 при 95% ДИ 0,50-0,90; $p=0,008$). Влияние эмпаглифлозина на частоту событий первичной конечной точки сохранялось независимо от статуса СД 2 типа (в подгруппе пациентов с СД — RR 0,72 при 95% ДИ 0,60-0,87; в подгруппе пациентов без СД — RR 0,78 при 95% ДИ 0,64-0,97), причем различия с группой плацебо по частоте событий первичной конечной точки становились достоверными очень быстро — начиная с 12 дня лечения. Риск любого ухудшения симптомов ХСН, потребовавшего амбулаторного или стационарного лечения, в группе плацебо был довольно высоким (48,1 на 100 пациенто-лет наблюдения), и он также значимо снижался у пациентов, получавших эмпаглифлозин (RR 0,70 при 95% ДИ 0,63-0,78; $p<0,0001$). В группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо было меньше пациентов, нуждавшихся в усилении диуретической терапии (297 vs 414, RR 0,67 при 95% ДИ 0,56-0,78; $p<0,0001$), реже возникала потребность в вазопрессорах, инотропной или механической поддержке кровообращения, хирургических вмешательствах (RR 0,64 при 95% ДИ 0,47-0,87; $p=0,005$). У пациентов, получавших эмпаглифлозин, шансов уменьшения ФК ХСН было больше, а шансов увеличения — меньше на 20-40%, причем различия между группами по вероятности изменения выраженности СН также обнаруживались очень рано — начиная с 28 дня от начала лечения, и сохранялись до конца периода наблюдения. В подгруппе пациентов, принимавших АРНИ, при сравнении эмпаглифлозина и плацебо RR для событий первичной конечной точки составило 0,64 при 95% ДИ 0,45-0,89; среди остальных пациентов — 0,77 при 95% ДИ 0,66-0,90.

Позитивное влияние дапаглифлозина и эмпаглифлозина на прогноз пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ реализовывалось как при наличии, так и при отсутствии СД 2 типа, и в широком диапазоне значений HbA_{1c} [39, 40, 42], что позволило сформулировать представление о дополнительных, отличных от снижения уровня гликемии механизмах кардиопротективного действия иНГКТ-2, и дало основание рассматривать препараты этого класса в качестве основных средств лечения данной категории больных [25]. К эффектам иНГКТ-2, благоприятно сказывающимся на функции сердца и способствующим улучшению прогноза больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ, помимо глюкозурического, диуретического действия и уменьшения массы висцерального жира, относят: уменьшение накопления свободных жирных кислот в миокарде; торможение продукции провоспалительных цитокинов; снижение интенсивности оксидативного стресса; уменьшение выраженности дисфункции эндотелия; стимуляцию гликонеогенеза в печени, вследствие чего увеличивается образование β -гидроксibuтирата, который является важным энергетическим субстратом для кардиомиоцитов; снижение концентрации мочевой кислоты в крови; стимуляцию эритропоэза [28, 43-45]. Благодаря этим эффектам применение иНГКТ-2 приводит к повышению сократимости, регрессу гипертрофии и улучшению диастолической функции миокарда, снижению жесткости сосудистой стенки [46, 47].

Полученные к настоящему времени данные о применении иНГКТ-2 в лечении пациентов с острой и декомпенсированной СН не столь убедительны. В исследовании SOLOIST-WHF [48] у пациентов с СД 2 типа и недавней декомпенсацией ХСН назначение сотаглифлозина в стационаре или в первые дни после выписки из больницы сопровождалось уменьшением суммарной частоты смертей от сердечно-сосудистых причин, госпитализаций и экстренных обращений из-за ухудшения ХСН по сравнению с плацебо (RR 0,67 при 95% ДИ 0,52-0,85; $p<0,001$). Однако снижения сердечно-сосудистой смертности (10,6% в группе сотаглифлозина и 12,5% в группе плацебо; RR 0,84 при 95% ДИ 0,58-1,22) и общей смертности (13,5% в группе сотаглифлозина и 16,3% в группе плацебо; RR 0,82 при 95% ДИ 0,59-1,14) достигнуто не было. Следует заметить, что исследование SOLOIST-WHF было прекращено досрочно по финансовым причинам, и недостаточное число включенных в него пациентов, сокращенный срок наблюдения, особенности статистической обработки данных заставляют относиться к полученным результатам с осторожностью. В пилотное исследование EMPA-RESPONSE-AHF [49] было включено 80 пациентов с острой СН и СД 2 типа или без такового. У 47% участников была СН *de novo*, среднее значение N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида со-

ставило 5236 пг/мл. Для оценки эффективности эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в качестве первичной конечной точки была выбрана сумма событий: изменение тяжести одышки при оценке по визуальной аналоговой шкале, ответ на диуретическую терапию (изменение веса тела после введения 40 мг фуросемида), динамика N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида, длительность госпитализации. Различий между группами по частоте комбинированной первичной конечной точки обнаружено не было, лишь суммарный диурез к 4-му дню лечения у пациентов, получавших эмпаглифлозин, оказался в среднем на 3449 мл больше (при 95% ДИ 578-6321 мл; $p < 0,01$). Вместе с тем были достигнуты различия между группами по частоте важных клинических исходов (ухудшение состояния в стационаре, повторная госпитализация из-за СН, смерть в течение 60 дней), количество которых у пациентов, получавших эмпаглифлозин и плацебо, составило, соответственно, 4 (10%) и 13 (33%), $p = 0,014$.

Нефропротективное действие иНГКТ-2

Важным компонентом терапевтического действия иНГКТ-2 является их благоприятное влияние на функцию почек.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME лечение больных СД 2 типа эмпаглифлозином по сравнению с плацебо приводило к 39% уменьшению суммарной частоты почечных осложнений: впервые возникшей нефропатии или ее прогрессирования (определяемых как макроальбуминурия, удвоение сывороточного креатинина, снижение рСКФ до значений ≤ 45 мл/мин/1,73 м², начало заместительной почечной терапии, смерть, вызванная патологией почек) [50]. При лечении канаглифлозином (в исследованиях программы CANVAS) вероятность усугубления альбуминурии сокращалась на 27% (RR 0,7 при 95% ДИ 0,67-0,79), а композитная “почечная” конечная точка (устойчивое снижение рСКФ на 40%, заместительная почечная терапия или смерть от почечных причин) регистрировалась на 40% реже, чем в группе плацебо (RR 0,60 при 95% ДИ 0,47-0,77) [33]. В исследовании CREDENCE у пациентов с СД 2 типа, альбуминурией и средней рСКФ 56 мл/мин/1,73 м² канаглифлозин снижал не только риск неблагоприятных почечных исходов, но и серьезных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо [51]. В более позднем исследовании DAPA-CKD у пациентов с исходной альбуминурией и тяжелой хронической болезнью почек (ХБП) (средняя рСКФ в исследовании составляла 25 мл/мин/1,73 м²) на фоне СД 2 типа или без него лечение дапаглифлозином сопровождалось снижением риска прогрессирования ХБП до конечной стадии [52].

По результатам уже цитировавшегося метаанализа [35], на фоне лечения пациентов с СД 2 типа иНГКТ-2 достигалась редукция риска прогресси-

рования почечной патологии в среднем на 45% (ОР 0,55 при 95% ДИ 0,48-0,64, $p < 0,0001$) — как у пациентов с установленными ССЗ, так и с множественными факторами риска. В целом результаты лечения иНГКТ-2 не зависели от функции почек. Однако, чем существеннее было ее исходное нарушение, тем меньшее влияние терапия оказывала на прогрессирование ХБП ($p = 0,0258$ для взаимодействия) и тем в большей мере снижался риск госпитализаций из-за ХСН ($p = 0,0073$ для взаимодействия). Наиболее значимым снижением риска госпитализаций, связанных с СН, было среди пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

У пациентов с ХСН иНГКТ-2 также оказывали нефропротективное действие. В исследовании EMPEROR-Reduced [53] ХБП регистрировалась у 53% пациентов. Средняя рСКФ в популяции исследования была 62 мл/мин/1,73 м², а в группе пациентов с ХБП — 47 мл/мин/1,73 м², минимальная исходная рСКФ составляла 20 мл/мин/1,73 м². Применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо приводило к снижению частоты событий первичной конечной точки и госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от исходной функции почек: на 22% у пациентов без ХБП (RR 0,78 при 95% ДИ 0,65-0,93) и на 28% у пациентов с ХБП (RR 0,72 при 95% ДИ 0,58-0,90). Лечение эмпаглифлозином сопровождалось замедлением темпа падения рСКФ. Различия с плацебо составили 1,11 (0,23-1,98) мл/мин/1,73 м² в год у пациентов с исходной ХБП и 2,41 (1,49-3,32) мл/мин/1,73 м² в год у пациентов без ХБП. Суммарная частота “почечных” исходов (хронический диализ или трансплантация почки, или устойчивое выраженное снижение рСКФ) составила 1,6% в группе эмпаглифлозина и 3,1% в группе плацебо (RR 0,50 при 95% ДИ 0,32-0,77), риск снижался независимо от наличия или отсутствия исходной ХБП (RR 0,53 при 95% ДИ 0,31-0,91 и RR 0,46 при 95% ДИ 0,22-0,99, соответственно). Увеличения частоты побочных эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ХБП не отмечено. Преходящее снижение рСКФ в начале лечения несколько чаще наблюдалось у пациентов, получавших эмпаглифлозин, но не сопровождалось увеличением числа случаев острого почечного повреждения, не зависело от наличия или отсутствия ХБП и не приводило к утрате долговременной прогностической пользы эмпаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов. Описанный феномен, свойственный и другим иНГКТ-2, объясняют функциональным обратимым изменением внутривисцеральной гемодинамики.

Больные, включенные в исследование DAPA-HF, имели более сохранную функцию почек (средняя рСКФ составляла 66 мл/мин/1,73 м²) и среди них пациентов с ХБП было меньше, чем в исследовании EMPEROR-Reduced. Достоверных различий по частоте суммарной “почечной” конечной точки при

лечении дапаглифлозином и плацебо продемонстрировано не было (RR 0,71 при 95% ДИ 0,44-1,16) [41].

В качестве возможных механизмов нефропротективного действия иНГКТ-2 рассматриваются уменьшение гиперфльтрации в нефроне, ограничение тубулоинтерстициального повреждения, подавление индуцированной гипергликемией продукции реактивных форм кислорода и ангиотензиногена, торможение процесса повреждения митохондрий и изменение сигнальных механизмов при ограничении поступления в клетки энергетических субстратов и кислорода [54, 55].

Заключение

иНГКТ-2 — класс лекарственных препаратов, занимающих особое положение среди средств лечения больных с СД и ХСН. Обеспечивая эффективный контроль уровня глюкозы крови, препараты этого класса значимо снижают риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, в особенности — риск госпитализаций в связи с ХСН. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают доказанной способностью

снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ без СД. Причем снижение ССР отмечается при назначении этих препаратов в дополнение к оптимальной лекарственной терапии, в т.ч. к средствам, обладающим положительным влиянием на прогноз пациентов с ХСН. Таким образом, иНГКТ-2 входят в число лекарственных соединений, улучшающих прогноз как при СД, так и при ХСН. Важным свойством иНГКТ-2 является способность предотвращать прогрессирование ХБП у пациентов с СД. Отчетливым нефропротективным действием у пациентов с ХСН обладает эмпаглифлозин. Результаты выполненных исследований дают основание полагать, что более активное применение иНГКТ-2 в повседневной клинической практике позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных с СД и ХСН.

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

Литература/References

1. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее время? *Тер. архив*. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. The Department of economic and social affairs of the United Nations. The population division. 2015. Revision of World Population Prospects. <https://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-2015-revision.html>
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, et al. Role diabetes in congestive heart failure: Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34. doi:10.1016/0002-9149(74)90089-7.
5. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27:1879-84. doi:10.2337/diacare.27.8.1879.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224-40. doi:10.1093/eurheartj/ehn156.
7. He J, Ogden IG, Barrano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161(7):996-1002. doi:10.1001/archinte.161.7.996.
8. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res*. 2019;124(1):121-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
9. Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. *Circ J*. 2011;75:2833-9. doi:10.1253/circj.cj-11-0754.
10. Bank IEM, Gijssels CM, Teng T-HK, et al. Prevalence and Clinical Significance of Diabetes in Asian Versus White Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):14-24. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.015.
11. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
12. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2019;124(8):1160-2. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
13. Campbell P, Krim S, Ventura H. The Bi-directional impact of two chronic illnesses: heart failure and diabetes — a review of the epidemiology and outcomes. *Card Fail Rev*. 2015;1:8-10. doi:10.15420/cfr.2015.01.018.
14. Varela-Roman A, Shamagian LG, Caballero EB, et al. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. *Eur J Heart Failure*. 2005;7:859-64. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.017.
15. Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail*. 2018;1:18-26. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.020.
16. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesfrtan in Heart failure: Assessment or Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85. doi:10.1093/eurheartj/ehn153.
17. Elder DHJ, Singh JSS, Levin D, et al. Mean HbA_{1c} and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Failure*. 2016;18(1):94-102. doi:10.1002/ehf.455.
18. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703. doi:10.2337/diacare.27.3.699.
19. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
20. Crowley M, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in population with chronic kidney disease, congestive, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200. doi:10.7326/M16-1901.
21. Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. doi:10.1186/s12933-020-01100-w.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
23. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35. doi:10.1016/S0140-6736(09)60953-3.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
25. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

26. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59. doi:10.1007/s40265-014-0337-y.
27. Whalen K, Miller S, Onge ES. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2015;37:1150-66. doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.004.
28. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-art review. *Diabetologia*. 2018;1(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
30. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. on behalf of the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
32. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
33. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
34. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2018;137(4):405-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031.
35. Zelinker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
36. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. for the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
37. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
38. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Circulation*. 2019;139(25):2822-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177.
39. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*. 2020;43(3):508-11. doi:10.2337/dci19-0074.
40. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
41. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
42. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
43. Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):101. doi:10.1186/s12933-018-0745-5.
44. Kumar K, Behl T, Kumar A, Arora S. SGLT-2 inhibitors: Ideal Remedy for Cardioprotection in Diabetes Mellitus. *Curr Mol Pharmacol*. 2020. doi:10.2174/1874467213666201012161439. Online ahead of print.
45. Alshnbari AF, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1947-63. doi:10.1007/s13300-020-00885-z.
46. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
47. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
48. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
49. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-22. doi:10.1002/ehfj.1713.
50. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
51. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
52. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
53. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143:310-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
54. Satou R, Cypress MW, Woods TC, et al. Blockade of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses high glucose-induced angiotensinogen augmentation in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318:F67-F75. doi:10.1152/ajprenal.00402.2019.
55. Packer M. Role of impaired nutrient and oxygen deprivation signaling and deficient autophagic flux in diabetic CKD development: implications for understanding the effects of sodium-glucose cotransporter 2-inhibitors. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:907-19. doi:10.1681/ASN.2020010010.

Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Илов Н.Н.^{1,2}, Арнаутова К.Ш.¹, Нечепуренко А.А.², Ясенявская А.Л.¹, Башкина О.А.¹, Самотруева М.А.¹

Любое сердечно-сосудистое заболевание приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) — сложного клинического синдрома, течение которого, вероятно, определяется влиянием кардиоваскулярных факторов на внеклеточный матрикс (ВКМ) сердца.

Представленные литературные данные указывают на то, что ВКМ сердца является важным патофизиологическим звеном возникновения и прогрессирования ХСН. Формирующееся морфологическое и электрическое ремоделирование оказывает негативное влияние на систолическую и диастолическую функции сердца. Нарушение кровоснабжения миокарда, клеточная дезадаптация, возникновение предсердных и желудочковых аритмий являются дополнительными механизмами влияния миокардиального фиброза на течение ХСН.

Понимание такой роли ВКМ и разработка алгоритмов верификации индивидуального статуса ВКМ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией способны предоставить дополнительную информацию о течении ХСН, помогут оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и эффективно контролировать проводимую фармакологическую и немедикаментозную терапию.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс сердца, миокардиальный фиброз, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань, Россия.

Илов Н.Н.* — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостиму-

ляции; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Арнаутова К.Ш. — к.м.н., зам. руководителя научно-исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-0786-7315, Нечепуренко А.А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883, Ясенявская А.Л. — к.м.н., доцент, руководитель научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0003-2998-2864, Башкина О.А. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской педиатрии, ORCID: 0000-0003-4168-4851, Самотруева М.А. — д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0001-5336-4455.

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

ВКМ — внеклеточный матрикс, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, LGE — late gadolinium enhancement, MMP — matrix metalloproteinases, TIMP — tissue inhibitor of metalloproteinases.

Рукопись получена 25.02.2021

Рецензия получена 19.04.2021

Принята к публикации 23.04.2021



Для цитирования: Илов Н.Н., Арнаутова К.Ш., Нечепуренко А.А., Ясенявская А.Л., Башкина О.А., Самотруева М.А. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4362. doi:10.15829/1560-4071-2021-4362

Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure

Ilov N.N.^{1,2}, Arnaudova K.Sh.¹, Nechepurenko A.A.², Yasyavskaya A.L.¹, Bashkina O.A.¹, Samotrueva M.A.¹

Any cardiovascular disease leads to heart failure (HF) — a complex clinical syndrome, the course of which is probably specified by the influence of cardiovascular factors on cardiac extracellular matrix (ECM).

The presented literature data indicate that the cardiac ECM is an important pathophysiological link in the onset and progression of HF. The morphological and electrical remodeling negatively affects the systolic and diastolic functions of the heart. Impaired myocardial blood delivery, cellular maladaptation, atrial and ventricular arrhythmias are additional mechanisms of the influence of myocardial fibrosis on HF course.

Understanding this role of ECM and the development of algorithms for verifying the individual status of ECM in cardiovascular patients can provide additional data on the course of HF, help to assess the risk of adverse cardiovascular events and effectively control the ongoing pharmacological and non-drug therapy.

Keywords: cardiac extracellular matrix, myocardial fibrosis, heart failure.

Relationships and Activities: none.

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

Ilov N.N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Arnaudova K.Sh. ORCID: 0000-0002-0786-7315, Nechepurenko A.A. ORCID: 0000-0001-5722-9883, Yasyavskaya A.L. ORCID: 0000-0003-2998-2864, Bashkina O.A. ORCID: 0000-0003-4168-4851, Samotrueva M.A. ORCID: 0000-0001-5336-4455.

*Corresponding author: nikolay.ilov@gmail.com

Received: 25.02.2021 **Revision Received:** 19.04.2021 **Accepted:** 23.04.2021

For citation: Ilov N.N., Arnaudova K.Sh., Nechepurenko A.A., Yasyavskaya A.L., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4362. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4362

Сердечно-сосудистая патология лидирует в структуре заболеваемости и смертности всех стран мира. Такие позиции объясняются, в т.ч., появлением и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) — сложного клинического синдрома, реализующегося вследствие формирования функционального и морфологического ремоделирования миокарда [1]. Интенсивность ремоделирования определяется рядом факторов, важным из которых является реактивность соединительнотканного компонента сердца — внеклеточного матрикса (ВКМ) [2].

ВКМ сердца составляют структурные и неструктурные протеины, которые в зависимости от своего строения и структурной локализации могут выполнять разные функции. Основными структурными белками являются гликопротеины: эластин, фибронектин, ламинин и коллагены I и III типов [3]. Аминокислотная последовательность полипептидных цепей этих белков позволяет сформировать структуру с уникальными механическими свойствами, которая обладает огромной прочностью и эластичностью [4]. Неструктурные белки (протеогликаны) обеспечивают функционирование ВКМ как информационного хаба, накапливающего и транспортирующего сигнальные данные для всех клеток органа. Помимо прочего, протеогликаны создают своеобразный резервуар для факторов клеточного роста, обеспечивающий адаптивно-регенераторные и пластические возможности сердца [5].

Принято считать, что активную роль в реорганизации ВКМ и формировании миокардиального фиброза играют миокардиальные фибробласты. Число этих клеток резко возрастает вследствие эпителиально-мезенхимального перехода, инициирующегося выделяемыми при повреждении агентами — эндотелином-1, трансформирующим фактором роста- β (TGF- β), ангиотензином II [6]. Доказано, что фибробласты сердца являются механосенситивными клетками, имеющими ионные каналы, реагирующие на сжатие и растяжение. Перегрузка камер давлением вызывает в этих клетках раннюю активацию матрикс-синтетической программы в фибробластах, которая реализуется активным синтезом структурных и внеклеточных протеинов ВКМ [7]. Большое значение для инициации фиброза отводится активации нейрогуморальных факторов и окислительному стрессу, вызывающим патологическое ремоделирование миокарда [8].

Установлено, что ВКМ имеет систему саморегуляции, на которую оказывает влияние ряд гемодинамических [9], нейрогуморальных и метаболических факторов [10], реализующихся при ХСН. Изменения биохимического профиля ВКМ могут выступать в качестве патогенетических механизмов ХСН как с сохраненной [11], так и со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) [12]. Морфологическая

перестройка миокарда у пациентов с ХСН часто становится причиной дебюта предсердных и желудочковых аритмий, которые, в свою очередь, приводят к декомпенсации ХСН [13]. При этом большинство заболеваний, ассоциированных с этим состоянием (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек), способны инициировать триггеры миокардиального фиброза (перегрузка камер сердца, ишемия миокарда, метаболическое повреждение и пр.), что формирует порочный круг.

Одной из ключевых проблем в лечении больных ХСН является необходимость частых госпитализаций или обращений за медицинской помощью в связи с прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [14]. Очевидно, что течение ХСН носит индивидуальный характер, что затрудняет стратификацию кардиоваскулярного риска. Оценка состояния ВКМ сердца может стать важным инструментом оценки течения ХСН, предоставляющим дополнительную информацию для выбора тактики ведения конкретного больного (необходимость стационарного лечения, коррекция медикаментозной терапии, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, проведение ресинхронизирующей терапии, использование устройств механической поддержки ЛЖ, трансплантация сердца).

Роль ВКМ в развитии и прогрессировании СН

Формирующаяся вследствие острой ишемии и/или активного воспаления травма кардиомиоцитов инициирует структурное и функциональное ремоделирование миокарда с исходом в гипертрофию и/или замещение экстрацеллюлярного матрикса соединительной тканью [15]. В основе такой морфологической перестройки миокарда лежит возникшее нарушение устойчивого баланса между синтезом, метаболизмом и деградацией белков ВКМ сердца. Прогрессирующее нарастание жесткости миокарда обоих желудочков приводит сначала к диастолической, а впоследствии и к систолической дисфункции сердца.

В настоящее время не вызывает сомнений наличие связи между прогрессией миокардиального фиброза и возникновением ХСН. Более того, установлено, что ВКМ сердца играет важную роль в патофизиологии декомпенсации ХСН [16]. Изначально возникающее ремоделирование миокарда является компенсаторным механизмом, направленным на обеспечение адекватного сердечного выброса и нормализацию систолического и диастолического напряжения стенок ЛЖ [17]. В случае невозможности обеспечить нормальную тканевую перфузию при изменившихся условиях (нагрузка объемом и/или давлением, ишемия) ранее инициированное ремоделирование ВКМ становится причиной сначала клеточной, а потом и органной дисфункции.

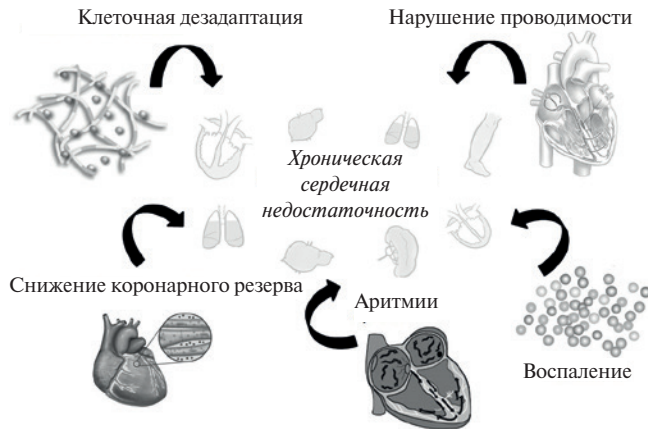


Рис. 1. Механизмы возникновения и прогрессирования ХСН, ассоциированные с состоянием ВКМ.

В большинстве случаев рассматриваемые ниже патофизиологические сценарии могут выступать как в качестве факторов, инициирующих ХСН, так и приводить к декомпенсации сердечной деятельности (рис. 1).

Электромеханическая диссинхрония

Известно, что систолическая функция сердца обеспечивается согласованным сокращением камер, которое происходит вследствие распространения электрических импульсов по элементам проводящей системы сердца. В случае нарушения внутрипредсердной, предсердно-желудочковой, внутривентрикулярной проводимости формируется соответствующий паттерн диссинхронии, ассоциированный с СН [18]. Высказывается мнение о том, что изменённая геометрия ВКМ сердца способствует хаотичному разобщению ранних и поздно-активируемых участков миокарда, что может вызывать или усугублять уже имеющиеся нарушения проводимости, ослабляя сократимость и замедляя скорость проведения электрических импульсов [19].

Чаще всего у больных ХСН миокардиальный фиброз приводит к блокаде левой ножки пучка Гиса, характеризующейся аномальной активацией желудочков. Вследствие того, что электрический импульс распространяется эксцентрично и не по системе Гиса-Пуркинью, а непосредственно по миокарду, он достигает ЛЖ позднее. Фазы быстрого и медленного наполнения желудочков наслаиваются друг на друга, уменьшая вклад предсердной систолы. Разобщенная активация папиллярных мышц митрального клапана ведет к поздней диастолической или пресистолической регургитации. Такое электромеханическое ремоделирование отрицательно влияет на системную гемодинамику и способствует развитию СН.

Нарушение кровоснабжения миокарда

Дисбаланс между синтезом и распадом элементов ВКМ может служить причиной возникновения ХСН, даже при сохраненной либо малоизмененной функ-

ции кардиомиоцитов, что связывают с их сдавливанием избыточно разросшейся коллагеновой сетью. Такая морфологическая перестройка увеличивает жесткость миокарда при растяжении, приводит к диастолической дисфункции и ухудшению кровоснабжения миокарда [20].

Помимо этого, развивающийся реактивный фиброз может приводить к аккумуляции фиброзной ткани в периваскулярном пространстве вокруг интрамуральных коронарных артерий [21]. Описаны клинические ситуации, когда повреждение ВКМ приводило к дестабилизации и разрыву атеросклеротических бляшек [22]. У больных с неишемической кардиомиопатией периваскулярный коронарный фиброз значительно снижает коронарный резерв, что также может становиться причиной декомпенсации ХСН [23].

Нарушение межклеточных контактов

В норме пространственное расположение клеток определяется белками ВКМ. При нарушении его структуры кардиомиоциты утрачивают связь со своим окружением и покидают свое изначальное место. Ответом организма на такую “миграцию” является активация механизма апоптоза, по сути представляющего собой разновидность апоптоза. Как и классический апоптоз, апоптоз может запускаться внутренним образом, через повреждение митохондрий, и внешним, в ответ на активацию поверхностных “рецепторов смерти” [24]. Olivetti G, et al., исследовав 36 сердец после трансплантации этого органа, обнаружили, что интенсивность апоптоза в миокарде больных ХСН была в 232 раза выше по сравнению с контрольной группой пациентов, прижизненно не имевших СН [25]. Предполагается, что в роли активаторов апоптоза могут выступать некоторые профиброгенные биологические агенты и провоспалительные цитокины, а одним из возможных механизмов реализации может выступать оксидативный стресс [26]. Таким образом, наряду с нейрогуморальными и гемодинамическими эффектами миокардиального фиброза, в формировании ХСН могут принимать участие и механизмы клеточной дезадаптации [27].

Активация медиаторов воспаления

В 1990-е годы после выявления в крови больных ХСН высокого уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов впервые заговорили о наличии тесной патофизиологической связи между СН и воспалением [28]. Последующие исследования только укрепили это убеждение и позволили сформулировать “цитокиновую” модель патогенеза ХСН [29]. Среди возможных цитокин-опосредованных механизмов развития ХСН исследователи отмечают снижение экспрессии генов, регулирующих кальциевый обмен [30], инициацию гипертрофии и повышение “жесткости” миокарда [31], активацию апоптоза и формирование зон с нарушенной электрической проводимостью [32].

Цитокины, индуцирующие ремоделирование сердца и предопределяющие формирование СН, могут синтезироваться кардиомиоцитами (кардиокины) и сердечными фибробластами [33] в ответ на перерастяжение. В связи с этим высказываются предположения, что не только воспаление может приводить к СН, но и сама ХСН имеет потенциал для реализации цитокин-опосредованного повреждения миокарда [34]. По всей видимости, при таком развитии событий ВКМ выполняет роль “мессенджера” между инициирующими факторами и миокардом, результатом чего является возникновение либо декомпенсация ХСН.

Аритмогенный сценарий ХСН

Одним из факторов, ухудшающих течение ХСН, является повышение частоты предсердных нарушений ритма сердца, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Было установлено, что не только перестройка ВКМ приводит к возникновению и хронизации ФП, но и сама аритмия имеет профибротический потенциал [35]. Основой реализации этого потенциала является анизотропное проведение возбуждения, возникающее вследствие сепарации интактных мышечных волокон соединительной тканью [36]. Сердечные фибробласты, изначально электрически невозбудимые клетки, могут выступать в качестве информационных мостиков между кардиомиоцитами, поддерживая электрическое ремоделирование миокарда при ФП. Результатом таких взаимодействий является изменение локальных рефрактерных периодов миокарда предсердий и индукция спонтанной диастолической деполяризации [37].

Патофизиологические основы причинно-следственной связи между ХСН и ФП до конца не определены: в большинстве случаев не удается сделать однозначный вывод о том, являлась ли ФП причиной декомпенсации ХСН, либо была ее следствием. Между тем, не вызывает сомнений, что сочетание ХСН и ФП значительно увеличивает частоту госпитализаций по причине декомпенсации сердечной деятельности [38].

Диагностика нарушения ВКМ при СН

Исследование процессов структурно-функциональной реорганизации ВКМ сердца может позволить составить целостное представление о механизмах ремоделирования миокарда при ХСН. Между тем, унифицированного диагностического алгоритма для оценки состояния ВКМ в настоящее время не разработано, а имеющиеся методики не всегда находят применение в повседневной клинической практике.

Эндомиокардиальная биопсия является золотым стандартом диагностики фиброза миокарда, но имеет ряд ограничений и рисков, свойственных инвазивным методам диагностики, что ограничивает широкое использование в клинике. Кроме того, при

получении биоптата исследуют локальный участок миокарда, который не всегда отражает морфологическое состояние исследуемой камеры и тем более всего сердца [39]. Более доступными и легко воспроизводимыми являются методики неинвазивной диагностики фиброза миокарда.

Одной из самых высокочувствительных методик, позволяющих детектировать патологические скопления коллагена, является магнитно-резонансная томография сердца [40]. Основу заключения составляет исследование зон отсроченного накопления хелатных солей гадолиния — late gadolinium enhancement (LGE). Будучи инертным внеклеточным агентом, это вещество способно проникать через мембрану кардиомиоцитов только при их повреждении, поэтому при постинфарктном кардиосклерозе и фиброзе любой этиологии возникает повышенное накопление этого контрастного препарата [41]. Перспективным инструментом оценки состояния ВКМ сердца считается T1-картирование. Суть метода заключается в определении T1-времени продольной релаксации ткани и построении на основе полученных значений цветных карт миокарда. При совмещении пиксельных карт до и после контрастирования можно рассчитать внеклеточный объем (ECV), отражающий степень интерстициального фиброза [42].

Ценную информацию о состоянии ВКМ могут предоставить современные ультразвуковые методы исследования сердца. Так, тканевая доплерография позволяет оценить степень изменения толщины или длины участка миокарда от конечной диастолической до конечной систолической величины в процентах — так называемую деформацию или стрейн. Стрейн эластография позволяет измерить эластичность миокарда, т.е. косвенно оценить коллагеновый и эластиновый компоненты ВКМ [43]. Speckle-tracking эхокардиография отслеживает траекторию движения (tracking) акустических маркеров миокарда (speckle) в ходе сердечного цикла, после компьютерной обработки траектории движения акустических пятен получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации, скорости деформации ЛЖ (глобальная деформация) и его сегментов (региональная деформация) в продольном, циркулярном, радиальном направлениях [44]. В ряде исследований было показано, что уменьшение глобальной продольной деформации коррелирует с увеличением риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН, позволяет оценивать вероятность развития декомпенсации сердечной деятельности [45].

Расшифровка механизмов перестройки ВКМ путем изучения молекулярных индукторов, отвечающих за эти процессы, является перспективным направлением изучения пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники. Так, было продемонстрировано,

что у пациентов ХСН концентрации профиброгенных биологических агентов, циркулирующих в крови, могут отражать риск негативных клинических событий, связанных с развитием фиброза [46]. В связи с этим на протяжении последних нескольких десятилетий повышается интерес к матриксным металлопротеиназам (matrix metalloproteinases — MMP) — цинкзависимым эндопептидазам, участвующим в деградации базальной мембраны и ВКМ. Они секретируются фибробластами, кардиомиоцитами и лейкоцитами в виде неактивных проферментов, а в межклеточном пространстве активируются под действием других протеаз. MMP участвуют в процессах ремоделирования ВКМ, денатурируя фибриллы коллагена [1], а также разрушая такие его компоненты, как эластин, фибронектин, гликозаминогликаны.

Протеолитическая активность MMP в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinases — TIMP). TIMP продуцируются и секретируются фибробластами, эпителиальными клетками и эндотелиальными клетками и распределяются среди тканей. В настоящее время отмечена связь 4 типов TIMP с фиброзом миокарда, при этом чаще всего такая ассоциация обнаруживается применительно к TIMP-1. Этот фермент опосредует взаимодействие между белком мембраны фибробластов CD63 и интегрином $\beta 1$, который широко экспрессируется в различных клетках, вызывая фиброз [8]. Было продемонстрировано, что TIMP-1 может использоваться в качестве сильного предиктора общей двухлетней летальности: высокая концентрация этого биомаркера у больных ХСН в 8 раз увеличивает риск смертельного исхода [47].

Проведенные исследования показали, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в сыворотке крови нарушается нормальное соотношение MMP и TIMP, повышается количество провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, С-реактивный белок, галектин-3), запускающих синтез MMP [48]. Это приводит к прогрессированию фиброза и формированию систолической и диастолической дисфункции.

В контексте изучаемого вопроса определенный интерес представляет исследование содержания в крови галектина-3. Этот биомаркер играет важную роль в регуляции процессов воспаления, иммунного ответа, дегенерации нервной ткани и фиброза.

Галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство в месте повреждения, активирует фибробласты и способствует развитию фиброза. Была выявлена зависимость между уровнем галектина-3 и течением ХСН: повышение уровня галектина-3 указывает на прогрессирование ХСН, а при снижении его концентрации — на уменьшение тяжести заболевания [49]. Эти данные позволяют предположить, что галектин-3 может иметь прогностическое значение в отношении развития нежелательных событий у пациентов, страдающих ХСН.

В крупном исследовании PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial) помимо прочего исследовался широкий спектр биомаркеров фиброза: плазменные концентрации альдостерона, TIMP-1, MMP-2 и MMP-9; а также уровни sST2, Gal-3, PINP и PIIINP в сыворотке крови. Все исследуемые показатели находились вне референсных значений, указывая на наличие фиброза миокарда у исследуемых больных с ХСН. Авторы обнаружили значимую связь между исходными уровнями sST-2, TIMP-1, PIIINP и конечными композитными точками исследования (сердечно-сосудистая летальность и госпитализация вследствие декомпенсации ХСН) [50].

Несмотря на представленные данные, в настоящее время, к сожалению, не существует “идеального” биомаркера фиброза, который бы одновременно отражал наличие и степень ремоделирования ВКМ и представлял ценность для стратификации риска неблагоприятного течения ХСН.

Заключение

Имеющиеся данные позволяют утверждать, что нарушение структуры ВКМ сердца является важным патофизиологическим механизмом развития и прогрессирования СН. Понимание такой роли ВКМ и разработка алгоритмов верификации индивидуального статуса ВКМ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией способны предоставить дополнительную информацию о течении ХСН, помогут оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и эффективно контролировать проводимую фармакологическую и немедикаментозную терапию.

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

Литература/References

- Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:490-506. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.013.
- Putyatina A, Kim L. Cardiac extracellular matrix and postinfarction reparative fibrosis (Part 1). *Vestn North Fed Univ Ser "Medical Biol Sci"*. 2016;4:54-66. (In Russ.) Путятина А. Н., Ким Л. Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1) // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2016;4:54-66. doi:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54
- Christensen G, Herum KM, Lunde IG. Sweet, yet underappreciated: Proteoglycans and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Matrix Biol.* 2019;75-76:286-99. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.001.
- Caulfield JB, Janicki JS. Structure and function of myocardial fibrillar collagen. *Technol Heal Care.* 1997;5:95-113. doi:10.3233/THC-1997-51-209.
- Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK, et al. Perfusion-decellularized matrix: Using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med.* 2008;14:213-21. doi:10.1038/nm1684.

6. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling. *Circulation*. 2013;128:388-400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
7. DeLeon-Pennell KY, Barker TH, Lindsey ML. Fibroblasts: The arbiters of extracellular matrix remodeling. *Matrix Biol*. 2020;91-92:1-7. doi:10.1016/j.matbio.2020.05.006.
8. Takawale A, Zhang P, Patel VB, et al. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 Promotes Myocardial Fibrosis by Mediating CD63-Integrin β 1 Interaction. *Hypertension*. 2017;69:1092-103. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09045.
9. McDonald LT, Zile MR, Zhang Y, et al. Increased macrophage-derived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2018;315:H92-100. doi:10.1152/ajpheart.00719.2017.
10. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:177-91. doi:10.1002/ehf.696.
11. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:503-14. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.072.
12. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFREF. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:795-806. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.042.
13. Masarone D, Limongelli G, Rubino M, et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017;4(1):3. doi:10.3390/jcdd4010003.
14. Mareev VY, Fomin OV, Ageev FT, et al. Russian heart failure society, Russian society of cardiology. Russian scientific medical society of internal medicine guidelines for heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58:8-164. (In Russ.) Мареев Ю. В., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечения. Кардиология. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
15. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Hear Lung Circ*. 2019;28:6-14. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.026.
16. Osmancik P, Louckova A. Biomarkers of apoptosis, inflammation, and cardiac extracellular matrix remodelling in the prognosis of heart failure. *Kardiol Pol*. 2016;295-305. doi:10.5603/KP.a2016.0154.
17. Graham HK, Horn M, Trafford AW. Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure. *Acta Physiol* 2008;194:3-21. doi:10.1111/j.1748-1716.2008.01881.x.
18. Farwell D. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*. 2000;21:1246-50. doi:10.1053/ehj.1999.1985.
19. Kass D. Ventricular remodelling: chamber dyssynchrony and effects of cardiac resynchronization. *Eur Hear J Suppl*. 2003;5:54-63. doi:10.1016/S1520-765X(03)80009-3.
20. Moreo A, Ambrosio G, De Chiara B, et al. Influence of Myocardial Fibrosis on Left Ventricular Diastolic Function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:437-43. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.838367.
21. González A, Schelbert EB, Diez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1696-706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
22. Bivona G, Bellia C, Lo Sasso B, et al. Short-term Changes in Gal 3 Circulating Levels After Acute Myocardial Infarction. *Arch Med Res*. 2016;47:521-5. doi:10.1016/j.arcmed.2016.12.009.
23. Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60:416-21. doi:10.1016/j.jjcc.2012.06.009.
24. Taddei M, Giannoni E, Fiaschi T, Chiarugi P. Aniois: an emerging hallmark in health and diseases. *J Pathol*. 2012;226:380-93. doi:10.1002/path.3000.
25. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the Failing Human Heart. *N Engl J Med*. 1997;336:1131-41. doi:10.1056/NEJM199704173361603.
26. Sabbah HN, Sharov VG. Apoptosis in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40:549-62. doi:10.1016/S0033-0620(98)80003-0.
27. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Nasonova SN, et al. Pathophysiology of acute heart failure. What's new? *Russ J Cardiol*. 2016;(9):52-64. (In Russ.) Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н. и др. Патология острая сердечная недостаточности. Что нового? Российский кардиологический журнал 2016;(9):52-63. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-52-64.
28. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-41. doi:10.1056/NEJM199007263230405.
29. Vasuk UA, Dudarenko OP, Uschuk EN, et al. "Cytokine" model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients. *Rational Pharmacother. Cardiol*. 2006;4:63-70. (In Russ.) Васюк Ю. А., Дударенко О. П., Ющук Е. Н. и др. "Цитокиновая" модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2006;4:63-70.
30. Wu C-K, Lee J-K, Chiang F-T, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase. *Crit Care Med*. 2011;39:984-92. doi:10.1097/CCM.0b013e31820a91b9.
31. Savvatis K, Müller I, Fröhlich M, et al. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis. *Basic Res Cardiol*. 2014;109:449. doi:10.1007/s00395-014-0449-2.
32. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:230-43. doi:10.1038/nrcardio.2015.2.
33. Sandanger Ø, Ranheim T, Vinge LE, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2013;99:164-74. doi:10.1093/cvr/cvt091.
34. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9.
35. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:943-59. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
36. Dillon SM, Alessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res*. 1988;63:182-206. doi:10.1161/01.RES.63.1.182.
37. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
38. Zhiron IV, Safronova NV, Osmolovskaya YF, Tereshchenko SN. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4200. (In Russ.) Жиров И. В., Сафронова Н. В., Осмоловская Ю. Ф., Терещенко С. Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200.
39. Stavenchuk TV, Kosmachova ED, Shelestova IA, et al. Speckle tracking echocardiography as a predictor of heart rejection in patients after orthotopic cardiac transplantation. *Kreat Kardiol*. 2015;9(3):56-66. (In Russ.) Ставенчук Т. В., Космачева Е. Д., Шелестова И. А. и др. Оценка предикторов отторжения миокарда у пациентов после ортотопической трансплантации сердца с помощью трансторакальной эхокардиографии и методики speckle tracking echocardiography. Креативная кардиология. 2015;9(3):56-66. doi:10.15275/kreatkard.2015.03.05.
40. Disertori M, Righini M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV9 Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1046-55. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.033.
41. Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Fernández-Armenta J, et al. 3D delayed-enhanced magnetic resonance sequences improve conducting channel delineation prior to ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2015;17:938-45. doi:10.1093/europace/euu310.
42. Sharykin AS, Badtieva VA, Trunina II, Osmanov IM. Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes? *Cardiovasc Ther Prev*. 2019;18(6):126-35. (In Russ.) Шарыкин А. С., Бадтиева В. А., Трунина И. И., Османов И. М. Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):126-35. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135.
43. Dietrich C, Barr R, Farrokh A, et al. Strain Elastography — How To Do It? *Ultrasound Int Open*. 2017;3(4):E137-E149. doi:10.1055/s-0043-119412.
44. Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В. С., Никищенко Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
45. Adamo M, Perry A, Novak E, et al. Abnormal Global Longitudinal Strain Predicts Future Deterioration of Left Ventricular Function in Heart Failure Patients With a Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Hear Fail*. 2017;10. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003788.
46. Ferreira JM, Ferreira SM, Ferreira MJ, Falcão-Pires I. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction. *Curr Pharm Des*. 2017;23. doi:10.2174/1381612823666170317124125.
47. Frantz S, Störk S, Michels K, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:388-95. doi:10.1016/j.ejheart.2008.02.015.
48. Stanciu AE. Cytokines in heart failure. *Advances in Clinical Chemistry*. 2019;93:63-113. doi:10.1016/bs.acc.2019.07.002.
49. Coromilas E, Que-Xu E-C, Moore D, et al. Dynamics and prognostic role of galectin-3 in patients with advanced heart failure, during left ventricular assist device support and following heart transplantation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:138. doi:10.1186/s12872-016-0298-z.
50. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1062-73. doi:10.1093/eurjhf/hft052.



Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, эпидемиология и патофизиология. Часть I

Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М.

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из центральных в современной кардиологии в связи с ее высокой распространенностью среди населения и большой смертностью. В свою очередь, нарушения дыхания во сне широко распространены у пациентов с ХСН и связаны как с прогрессированием основного заболевания, так и со снижением качества жизни. Впервые периодическое дыхание, как одна из форм нарушений дыхания во сне, было описано именно у пациентов с ХСН.

Дальнейшее изучение проблемы показало высокую распространенность и других типов дыхательных нарушений во сне среди пациентов с ХСН. В статье рассмотрена физиология контроля дыхания во сне у здорового человека и патофизиология нарушений дыхания во сне. Подробно обсуждаются механизмы развития центрального апноэ сна и его связь с ХСН. Кроме того, освещены механизмы отягчающего влияния обструктивного апноэ сна и ХСН.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Крупичка К. С.* — аспирант, ORCID: 0000-0001-8711-7348, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения,

ORCID: 0000-0002-4982-628X, Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ВДП — верхние дыхательные пути, ИГ — интермиттирующая гипоксия, ЛЖ — левый желудочек, ОАС — обструктивное апноэ сна, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, $PaCO_2$ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Рукопись получена 03.03.2021

Рецензия получена 20.03.2021

Принята к публикации 01.06.2021



Для цитирования: Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, эпидемиология и патофизиология. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4386. doi:10.15829/1560-4071-2021-4386

Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: classification, epidemiology and pathophysiology. Part I

Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M.

The problem of heart failure (HF) is one of the central problems in modern cardiology due to its high prevalence among the population and high mortality. In turn, sleep-related breathing disorders (SRBD) are widespread in patients with HF and are associated with both the progression of the underlying disease and a decrease in the quality of life. For the first time, periodic breathing, as one of the types of sleep breathing disorders, was described in patients with HF.

Further study of the issue showed a high prevalence of other types of SRBD among patients with HF. The article discusses the physiology of sleep breathing monitoring in a healthy person and the pathophysiology of SRBD. The pathogenesis of central sleep apnea and its relationship with HF are discussed in detail. In addition, the mechanisms of the adverse effect of obstructive sleep apnea and HF are highlighted.

Keywords: sleep-related breathing disorder, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, heart failure.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Relationships and Activities: none.

Krupichka K. S.* ORCID: 0000-0001-8711-7348, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
kristinakrupichka@gmail.com

Received: 03.03.2021 **Revision Received:** 20.03.2021 **Accepted:** 01.06.2021

For citation: Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M. Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: classification, epidemiology and pathophysiology. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4386. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4386

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ключевых в современной кардиологии в связи с широкой распространенностью, прогрессирующим течением и неблагоприятным

прогнозом, нередко выступающей финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы или ее поражения при других патологиях. Около 64,3 млн человек во всем мире страдают сер-

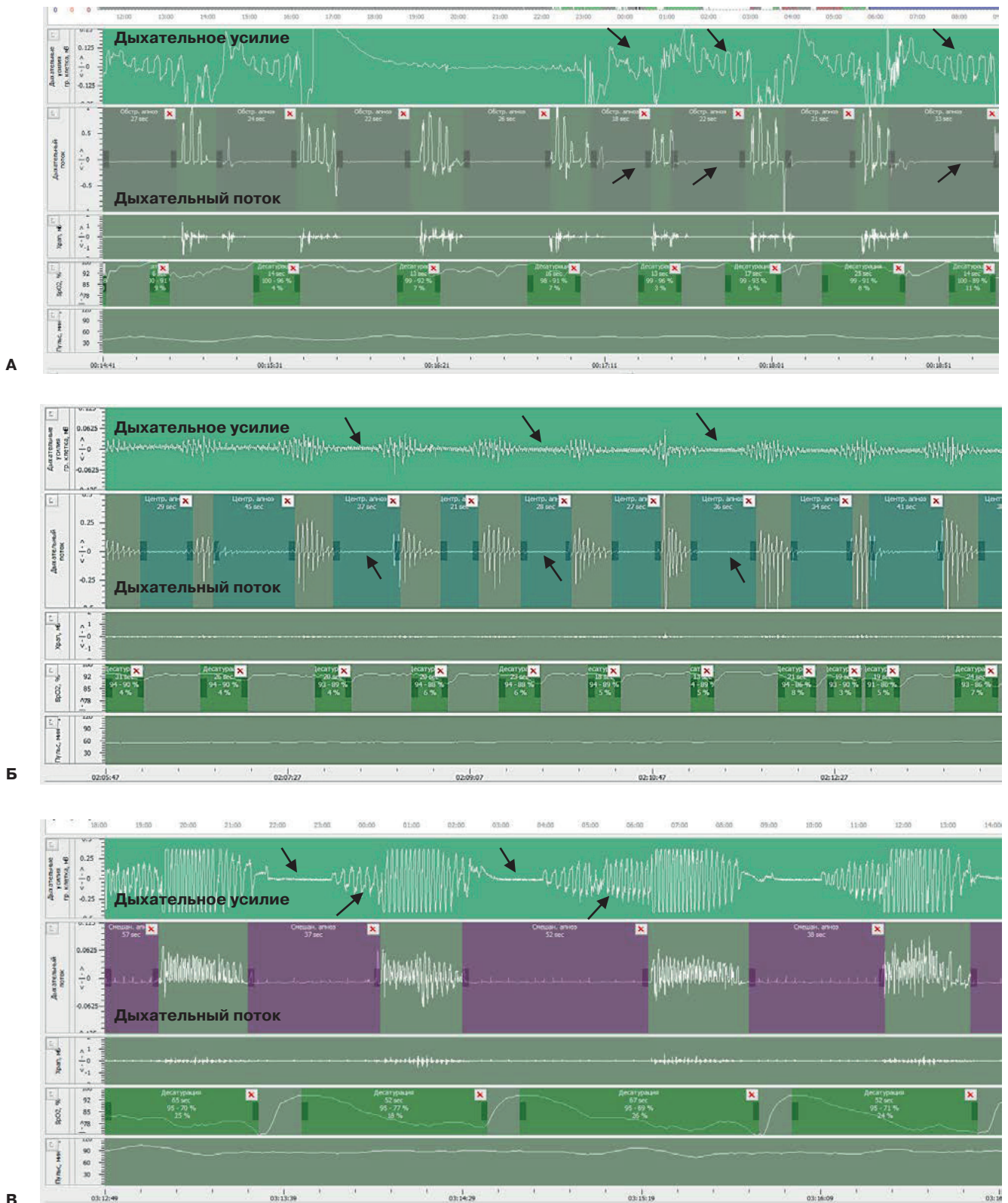


Рис. 1. Сравнение основных типов апноэ сна у больных с ХСН.

Примечание: **А** — **Обструктивное апноэ сна.** На рисунке показаны эпизоды прерывания дыхательного потока при сохраненных дыхательных усилиях — обструктивное апноэ сна (указано стрелками). **Б** — **Центральное апноэ сна (дыхание Чейна-Стокса).** На рисунке отсутствие дыхательного потока сопровождается отсутствием дыхательного усилия — центральное апноэ сна (указано стрелками). **В** — **Смешанное апноэ сна.** На рисунке дыхательное событие характеризуется признаками 2 типов апноэ — центрального и обструктивного. Начало события — это центральное апноэ (нет дыхательного потока и дыхательного усилия) (указано стрелками), а окончание — обструктивное апноэ (возникает дыхательное усилие при сохраняющемся апноэ) (указано стрелками).

Таблица 1

Классификация тяжести нарушений дыхания во сне

Индекс апноэ/гипопноэ, эп/ч	Характеристика
<5	Отсутствие болезни
5-14	Легкая степень
15-29	Средняя степень
30 и более	Тяжелая степень

дечной недостаточностью (СН) [1]. В развитых странах распространенность СН обычно оценивается в 1-2% от общей численности взрослого населения [2]. По данным российских эпидемиологических исследований распространенность данной патологии в общей популяции составляет 7%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе 20-29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [3]. При этом в Российской Федерации наблюдается значительное увеличение числа больных ХСН за последние годы (с 4,9% до 8,5%) [4].

Впервые нарушения дыхания, ассоциированные с ХСН, были описаны тремя врачами Cheyne J [5] и Stokes W [6] и Hunter J еще в XVII-XIX вв. Впоследствии такой тип дыхания был назван по именам первых двух авторов (периодическое дыхание или дыхание Чейна-Стокса). Дальнейшие исследования показали, что нарушения дыхания данного типа у пациентов с ХСН встречаются не только в агональном периоде заболевания, но и во сне, тем самым обозначив еще одну проблему в курации этих пациентов. В последнее десятилетие и другие известные типы дыхательных расстройств во сне (обструктивное апноэ, храп, гиповентиляция) были описаны у пациентов с ХСН.

Обзор будет посвящен вопросам эпидемиологии, классификации и патогенеза часто встречающихся нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСН.

Определение нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСН

Нарушениями дыхания во сне, наиболее часто встречающимися у пациентов с ХСН, являются обструктивное апноэ сна (ОАС), центральное апноэ сна (ЦАС). Существует также вариант смешанного апноэ сна, которое представляет собой комбинацию двух предыдущих и может рассматриваться как переходная форма между ними.

Апноэ во сне определяется как снижение воздушного потока на 90% и более от базового объема дыхания, регистрирующееся продолжительностью не <10 сек. Гипопноэ регистрируется при уменьшении воздушного потока на 30% и более от базового объема дыхания при продолжительности не <10 сек. В обоих случаях дыхательные события сопровождаются падением сатурации кислорода в крови не менее чем на 3% от исходного уровня и/или краткосрочными активациями коры головного мозга (ЭЭГ-активациями). В случае ОАС дыхательные события характеризуются коллапсом верхних дыхательных путей (ВДП) с сохраненными дыхательными усилиями. Импульсы от центральной нервной системы продолжают поступать к дыхательным мышцам, нередко с парадоксальным движением грудной клетки и живота (дыхание против закрытых дыхательных путей) (рис. 1 А). В отличие от обструктивных дыхательных событий, ЦАС сопровождается выраженным уменьшением

или полным прекращением дыхательного усилия (рис. 1 Б). Смешанное апноэ представляет комбинацию, начинающуюся центральным апноэ, а затем переходящую в обструктивное событие (рис. 1 В). Тяжесть болезни определяется не по абсолютному количеству дыхательных событий за время сна ввиду ее высокой вариабельности от ночи к ночи, а по количеству событий за час сна. Эта характеристика называется “индекс апноэ/ гипопноэ”. Она унифицирует проявления болезни у разных групп больных, различающихся по возрасту, полу и влиянию разных факторов риска (табл. 1). Если возникает ситуация, когда встречаются комбинации ОАС и ЦАС у одного и того же пациента (что часто наблюдается при ХСН), то основополагающим для диагноза является преобладание тех дыхательных событий, которые встречаются более чем 50% от общего количества.

Эпидемиология нарушений дыхания во сне у больных с ХСН

В отличие от общей популяции (данные когортных и наблюдательных исследований), среди пациентов с ХСН распространенность всех типов нарушения дыхания во сне умеренной и тяжелой степени (клинически значимой) колеблется от 37 до 81% [7-9]. Обструктивные и центральные расстройства дыхания во сне значительно возрастают у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), достигая 61-96% [10, 11]. Также степень тяжести ЦАС значительно увеличивается при декомпенсации СН [9].

Нормальная регуляция дыхания во сне

Чтобы перейти к анализу причин возникновения апноэ сна у пациентов с ХСН необходимо рассмотреть, какие физиологические звенья регулируют дыхание во сне у здорового человека. Известно, что при нормальном бодрствовании вентиляция определяется двумя основными механизмами — метаболическими процессами и поведенческими влияниями, которые модулируют центральные паттерны дыхательных импульсов в продолговатом мозге (дыхательный центр) в зависимости от жизненных потребностей [12]. Коровые компоненты дыхательного контроля включаются при бодрствовании и определяют дыхательный ритм в ответ как на волевые, так и поведен-

ческие влияния [12]. Волевой контроль дыхания во время бодрствования способен удерживать парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) в широком диапазоне вплоть до значительной гипокапнии [13]. Это свидетельствует о второстепенной роли метаболического контроля в дневное время [14].

С началом сна у здорового человека на смену поведенческого контроля приходят метаболические потребности организма [15]. Осуществляется этот процесс через периферические и центральные хеморецепторы и механорецепторы. Периферические хеморецепторы, расположенные в каротидных тельцах обеих сонных артерий и дуге аорты, являются элементами первичного звена, отвечающего за контроль парциального давления газов крови [16]. Уменьшение значения O_2 вызывает увеличение афферентной активности от каротидных телец сонной артерии и приводит к повышению минутной вентиляции [17]. Величина изменения минутной вентиляции O_2 называется гипоксической хемочувствительностью. Еще в большей степени каротидные тельца сонных артерий и дуги аорты реагируют на концентрацию CO_2 , чем на концентрацию O_2 [18]. В контроле вентиляции в ответ на изменение PaCO_2 главенствующая роль принадлежит центральным хеморецепторам, при активации которых усиливается импульсация, направленная к ядрам дыхательного центра, тем самым регулируя минутную вентиляцию легких и кислотно-щелочное равновесие [19]. Система контроля основана на принципе отрицательной обратной связи [20], при котором любые изменения концентрации CO_2 в области центральных хеморецепторов приводят к вентиляционному ответу, нейтрализующему эти изменения.

Система регуляции вентиляции во сне состоит из 3 компонентов: (1) эффективность, с которой CO_2 удаляется из легких, она зависит от состояния паренхимы легких и дыхательных мышц (англ. термин “plant gain”, исполняющая часть); (2) реакция изменения вентиляции на изменения PaCO_2 , которая отражает хемочувствительность (англ. термин “controller gain”, контролирующая часть); (3) “циркуляторная задержка”, которая включает в себя время транспортировки CO_2 от легких до центральных хеморецепторов дыхательного центра. Степень стабильности системы характеризуется понятием “усиление замкнутого контура или петли” (англ. термин “loop gain”, в дальнейшем будет употребляться термин “усиление петли”). Это специальная техническая характеристика, отражающая отношение ответа (например, урежение вентиляции вплоть до появления апноэ) к величине самого нарушения (например, снижение PaCO_2). Обычно это отношение характеризуют как высокий коэффициент усиления петли (отношение >1) или низкий коэффициент усиления петли (отношение ≤ 1). При низком коэффициенте усиления петли лю-

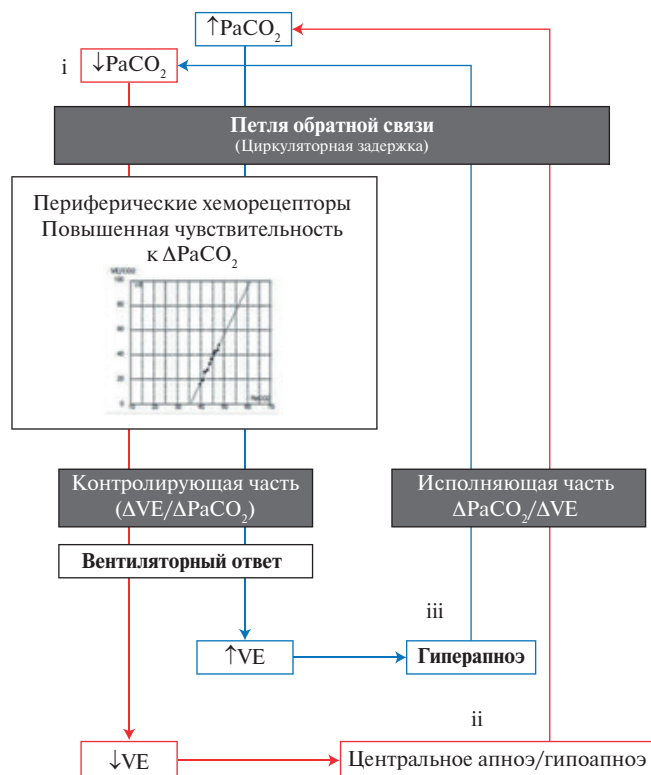


Рис. 2. Упрощенная схема системы контроля дыхания во сне.

Сокращения: PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа, ΔVE — минутная вентиляция легких, $\Delta\text{VE}/\Delta\text{PaCO}_2$ — контролирующая часть — изменение минутной вентиляции в ответ на изменение PaCO_2 , $\Delta\text{PaCO}_2/\Delta\text{VE}$ — исполняющая часть — реакция газов крови на изменение минутной вентиляции (эффективность удаления CO_2 из легких).

бые изменения в контуре дыхательного центра, хеморецепторов и легких во сне незначительны и обеспечивают такой уровень колебания уровня CO_2 , который может быстро прийти к норме [21]. Высокий коэффициент усиления петли потенцирует нестабильность вентиляционного контроля и приводит к возникновению апноэ центрального характера. На величину коэффициента усиления петли наиболее выражено влияют контролирующая и исполняющая части. “Циркулярная задержка” влияет в меньшей степени, но ее надо учитывать у пациентов с ХСН. Схематично эти взаимоотношения представлены на рисунке 2.

Необходимо выделить еще два механизма, косвенно влияющих на регуляцию дыхания во сне. Это процесс перехода от бодрствования ко сну с появлением порога апноэ, а также исходное состояние ВДП. При начале процесса сна метаболические механизмы регулирования дыхания становятся доминирующими. Базовая частота дыхания и общая хемочувствительность снижаются, что ведет к увеличению значения PaCO_2 во сне в диапазоне 3–8 мм рт.ст. по сравнению с уровнем бодрствования [22]. Известно также, что начало сна сопровождается появлением такого пока-

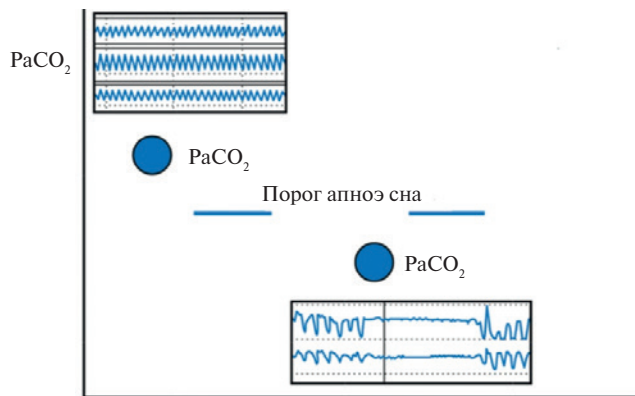


Рис. 3. Представление о пороге апноэ во время сна.

Сокращение: PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа.

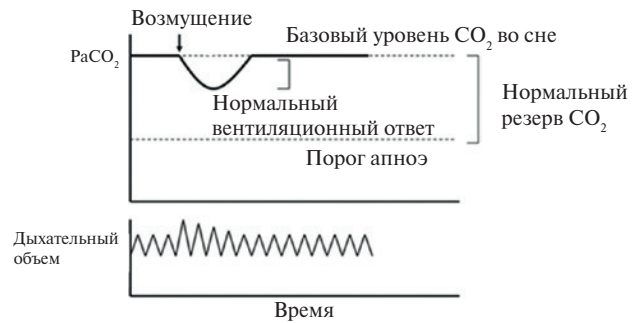
зателя, как порог апноэ. Это уровень PaCO_2 , ниже которого работа дыхательного центра временно прекращается. Этот механизм предназначен для дальнейшей стабилизации и поддержания кислотно-щелочного равновесия в пределах нормальных значений [23] (рис. 3). Если уровень PaCO_2 во сне превышает уровень порога апноэ, дыхание является регулярным (верхний график). Центральное апноэ во сне появляется, если уровень PaCO_2 становится ниже порога апноэ (нижний график). Порог апноэ во время сна в норме регистрируется ниже уровня PaCO_2 [13]. На короткий период (переход от бодрствования ко сну) уровень PaCO_2 может стать равным и даже ниже по отношению к порогу апноэ. Результатом этого является появление единичных центральных апноэ даже у здоровых людей при засыпании или при перемене положения тела с пробуждением среди сна.

ВДП во время сна склонны к повышению сопротивления вплоть до полного спадения из-за отрицательного трансмурального давления, создаваемого во время вдоха [24]. Этот механизм может быть отягощен увеличением механической нагрузки (например, ожирение), отеком тканей ВДП или анатомическими особенностями окружающих тканей [25]. Когда нервно-мышечные механизмы не способны компенсировать силы механической нагрузки, ВДП частично сужаются или полностью перекрываются, что может привести не только к типичному для этой ситуации ОАС, но также вызвать и ЦАС [26].

Патофизиология развития центрального апноэ сна

Разные типы ЦАС характеризуются специфическими патофизиологическими механизмами. Эти данные имеют важное практическое значение для выбора стратегии лечения. В основе патогенеза центрального апноэ при ХСН лежит нестабильность системы дыхательного контроля [27]. Известны два главных фактора, которые играют основную роль в нестабильности этой системы во сне: высокий ко-

А Нормальный коэффициент усиления петли (<1) и нормальный резерв CO_2



Б Высокий коэффициент усиления петли (>1) и недостаточный резерв CO_2



Рис. 4. Взаимосвязь коэффициента усиления петли и нестабильности дыхательного контроля.

Сокращение: PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа.

эффициент усиления петли и недостаточный резерв CO_2 — разница между значением PaCO_2 и порогом апноэ [23, 27, 28]. Также несколько второстепенных факторов могут играть определенную роль в формировании ЦАС.

Высокий коэффициент усиления петли. Регуляция дыхательного контура имеет контролирующую и исполняющую части. Усиление контролирующей части связано с хемочувствительностью (вентиляционный ответ на нарушение кислотно-щелочного равновесия) [29]. Усиление исполнительской части контура относится к изменению PaCO_2 в ответ на изменение минутной вентиляции [21, 28]. На эту часть контура влияют такие факторы, как базовый уровень CO_2 и объем легких [24, 29, 30].

Реакция дыхательного контура в ответ на стимул определяет его внутреннюю стабильность [23, 29]. Ситуация, когда ответ равен нарушению, отражает состояние равновесия контура (коэффициент усиления петли 1). Если коэффициент усиления петли <1, следующий за этим ответ (снижение PaCO_2 ввиду гипервентиляции) меньше, чем стимул (увеличение PaCO_2 после апноэ) и система сможет прийти к равновесию сама, стабилизировав концентрацию PaCO_2 (рис. 4 А). Если этот коэффициент больше единицы, то ответ (снижение PaCO_2 из-за гипервентиляции) будет больше, чем стимул (увеличение PaCO_2 после апноэ), что приводит к повторяющимся колебаниям

базового уровня PaCO_2 (рис. 4 Б). Когда эта нестабильность сочетается с недостаточным резервом CO_2 , состояние, вызванное гипоканией, может привести к повторяющейся последовательности дыхательных пауз и гиперпноэ с последующим развитием гипокании. Чтобы ее нормализовать дыхательный центр урежает и даже полностью останавливает дыхание с развитием центрального апноэ сна. Задержка дыхания, обусловленная нестабильностью вентиляционного контроля, приводит не к нормализации PaCO_2 , а к увеличению его концентрации, в результате развивается гиперкапния, обратная отрицательная связь замыкается и вновь приводит к гиперпноэ.

Недостаточный резерв CO_2 . Второе условие, приводящее к развитию ЦАС — это недостаточный резерв CO_2 , состояние, при котором уровень CO_2 во время сна близок к порогу развития апноэ. Когда разница между этими двумя значениями достаточно велика, вероятность достижения порога апноэ и развития ЦАС минимальна [23]. По мере того, как резерв CO_2 уменьшается (например, при ХСН), для преодоления порога апноэ требуются меньшие колебания PaCO_2 [30]. Когда недостаточный резерв CO_2 сочетается с ситуацией, при которой возникают большие колебания в PaCO_2 (коэффициент усиления петли >1), возникает стойкая нестабильность дыхательного контроля, приводящая к появлению рецидивирующих ЦАС.

Исходя из этих данных, в основе классификации развития ЦАС можно использовать зависимость от уровня CO_2 (гиперкапния или гипоканией/нормокапния), регистрирующегося во время бодрствования и сна [20, 27]. Более низкое значение PaCO_2 при бодрствовании приблизит пациента к порогу апноэ в начале сна, что приведет к недостаточному резерву CO_2 и развитию ЦАС. Также долгосрочная интермиттирующая гипоксия (ИГ) может привести к значимому увеличению минутной вентиляции и тем самым снизить уровень CO_2 [31]. Таким образом, периодические гипоксические эпизоды могут привести к постепенному снижению резерва CO_2 с дальнейшей дестабилизацией вентиляции и развитием ЦАС [32].

Другие факторы, способствующие формированию ЦАС при ХСН. К этим факторам относится задержка циркуляции газов крови, которая отражает разницу в PaCO_2 или парциального давления кислорода (PaO_2) в легких и в центральных сосудах (аорта, сонные артерии, артерии мозга) [28]. Низкий сердечный выброс при ХСН приводит к более продолжительному времени циркуляции и, следовательно, к росту коэффициента усиления петли [28].

Также к повышению коэффициента усиления петли могут привести повышение гиперкапнической и/или гипоксической хемочувствительности [33]. Предполагается существование механизма, при ко-

тором ИГ при ХСН может привести к увеличению влияния контролирующей части дыхательного контура и вызвать рост нестабильности дыхания с дальнейшим ростом количества ЦАС [34].

Потенциальным фактором усиления регулятора дыхания может быть снижение нормальной мозговой сосудистой реактивности при ХСН с последующим развитием нестабильности дыхания [27, 35]. Сужение ВДП (отеки при ХСН) может привести к увеличению частоты и глубины вентиляции, приводящему к гипоканией и последующему развитию центрального апноэ [36]. При ХСН скопление жидкости в легких приводит к снижению вентиляторного ответа. Есть данные, что увеличение объема легких (уменьшение количества жидкости в легких при лечении) может снижать вентиляторную нестабильность [37].

Реакция ЭЭГ-активации (или т.н. микропробуждения) является ответной реакцией мозга на нарушения дыхания во сне. При ЦАС, обусловленном ХСН, микропробуждение происходит на самом пике гиперпноэ (в отличие от ОАС), что повышает вентиляционную реактивность дыхательного центра и способствует дальнейшему увеличению частоты и объема вентиляции, следовательно, возникновению или ухудшению имеющейся гипоканией [37].

Таким образом, дополнительные факторы, влияющие на формирование ЦАС при наличии ХСН, могут способствовать закреплению порочного круга, приводящего к центральному апноэ сна (гиперпноэ и следующей за ним задержки дыхания).

Влияние центрального апноэ сна на течение ХСН

Как упоминалось ранее, ЦАС обычно диагностируется у трети пациентов со стабильной ХСН с промежуточной и низкой ФВ [38]. Известные и часто упоминаемые в научных публикациях факторы риска развития ЦАС у таких пациентов — это мужской пол, возраст старше 60 лет, частые госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, функциональный класс ХСН, значение ФВ ЛЖ и сопутствующая фибрилляция предсердий [39].

ЦАС негативно влияет на прогноз пациентов, имеющих низкую ФВ ЛЖ. Об этом свидетельствуют следующие факты. Среди основных патогенетических звеньев ЦАС, влияющих на увеличение смертности, гипоксемия играет решающую роль, поскольку она способствует гиперсимпатикотонии, которая, в свою очередь, в результате ряда негативных структурно-функциональных изменений миокарда способствует прогрессированию снижения сократительной функции и определяет неблагоприятный клинический прогноз [7]. У пациентов с сочетанием ХСН и ЦАС увеличивается риск возникновения жизнеугрожающих аритмий. ЦАС могут способствовать развитию злокачественных желудочковых эктопий

[40] и независимо связаны с повышением аритмологической смертности [9].

Дыхание Чейна-Стокса — это частный случай центрального апноэ при ХСН. Возникновению дыхания Чейна-Стокса способствуют 3 фактора, связанные с развитием ХСН: сниженный сердечный выброс (циркуляторная задержка), гиперсимпатикотония и застой жидкости в легких [41]. У пациентов с ХСН многие параметры внутрисердечной гемодинамики прямо коррелируют с тяжестью ЦАС, включая размер левого предсердия [42], конечно-диастолический объем ЛЖ, давление заклинивания в легочных капиллярах [43], а также низкий конечный уровень CO_2 во время пробуждения и физических нагрузок [40].

Как уже упоминалось, сниженный минутный объем кровотока у пациентов с систолической ХСН увеличивает дыхательную нестабильность системы во сне [44]. Проявлением этого является увеличение продолжительности цикла ЦАС при ХСН (в среднем достигает 60–90 сек) по сравнению с формами ЦАС, обусловленными другими причинами (применение лекарственных средств, высокогорье и т.д.) [41].

Влияние ОАС на течение ХСН

В отличие от ЦАС, ОАС обычно не является прямым следствием ХСН. Однако у пациентов с ХСН наличие ОАС может значительно ускорить прогрессирование и ухудшить прогноз основного заболевания. Этому способствует ряд факторов.

Увеличение инспираторных усилий при коллапсе ВДП во время обструктивных нарушений дыхания порождает избыточное отрицательное внутригрудное давление, которое увеличивает как постнагрузку на ЛЖ (диастолическая дисфункция ЛЖ и сниженный выброс), так и преднагрузку (увеличенный венозный возврат), что вызывает объемную перегрузку правых камер сердца с парадоксальным смещением межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ во время диастолы и снижению наполнения ЛЖ. Все это приводит к снижению сердечного выброса [45].

Другим механизмом, возникающим во время ОАС, который может влиять на течение ХСН, является прерывистая гипоксемия во время дыхательного эпизода, которая может ухудшить кровоснабжение миокарда. У пациентов ХСН с сопутствующим гемодинамиче-

ски значимым поражением коронарных артерий это может также спровоцировать острую ишемию миокарда. Наряду со снижением сократительной функции ИГ напрямую или косвенно приводит к повышению давления в легочной артерии [46]. Нарушение газового состава крови и следующий за этим эпизод пробуждения (ЭЭГ-активация) вызывают увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, которое сопровождается резким повышением системного артериального давления [47] и может привести к некрозу кардиомиоцитов и формированию аритмического очага [48]. Подтверждением дисрегуляции вегетативной нервной системы является повышение уровня специфических маркеров: сывороточные катехоламины [49] и инвазивно измеренная мышечная симпатическая нервная активация [50].

Имеются данные о влиянии ОАС на развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза сосудов. Например, пациенты с ОАС имеют признаки окислительного стресса (экспрессия молекул адгезии на лейкоцитах и их способность генерировать реактивные виды кислорода) [51], эндотелиальной дисфункции сосудов с нарушением эндотелиальной вазодилатации [52] и ранние признаки атеросклероза сонных артерий независимо от известных факторов риска [53]. Другими изменениями, которые могут быть связаны с ОАС, являются увеличение концентрации циркулирующего С-реактивного белка и усиление агрегации тромбоцитов.

Заключение

СН остается одной из главных проблем здравоохранения в мире. Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСН значительно превосходит таковую в общей популяции и ухудшает течение заболевания вне зависимости от типа апноэ, являясь предиктором неблагоприятного прогноза. Таким образом, становится очевидным необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение влияния нарушений дыхания во сне на течение ХСН.

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

Литература/References

- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342–56. doi:10.1002/ehfj.1858.
- Smirnova E.A. Prevalence and etiology of chronic heart failure in Ryazan region. *Russ J Cardiol*. 2010;(2):78–83. (In Russ.) Смирнова Е.А. изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в рязанской области. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(2):78–83.
- Fomin IV. Chronic heart failure in russian federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 2016;(8):7–13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp Reports*. 1818;2:216–22.
- Stokes W. The Diseases of the Heart and the Aorta. *Am J Med Sci*. 1854;28:169–74. doi:10.1097/00000441-185407000-00014.
- Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37:1695–703. doi:10.1093/eurheartj/ehv624.
- Herrscher TE, Akre H, Overland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: Even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011;17:420–5. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.

9. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:1463-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu522.
10. Macdonald M, Fang J, Pittman SD, et al. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:38-42. doi:10.5664/jcsm.27076.
11. Padeletti M, Green P, Mooney AM, et al. Sleep disordered breathing in patients with acutely decompensated heart failure. *Sleep Med*. 2009;10:353-60. doi:10.1016/j.sleep.2008.03.010.
12. Moosavi SH, Paydarfar D, Shea SA. Suprapontine control of breathing. In *Pharmacology and Pathophysiology of the Control of Breathing*. CRC Press. 2005. p. 71-102. ISBN: 9780824758905.
13. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55:813-22. doi:10.1152/jappl.1983.55.3.813.
14. Sasse SA, Berry RB, Nguyen TK, et al. Arterial blood gas changes during breath-holding from functional residual capacity. *Chest*. 1996;110:958-64. doi:10.1378/chest.110.4.958.
15. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:909-39. doi:10.1164/ajrpp.1978.118.5.909.
16. Passino C, Cacace E, Caratozzolo D, et al. Mechanics and Chemistry of Respiration in Health. *Breathless Hear.*, Springer International Publishing; 2017. p. 11-33. doi:10.1007/978-3-319-26354-0_2.
17. Kazemi H. Neurotransmitters in central respiratory control. *Respir Physiol*. 2000;122:111-21. doi:10.1016/S0034-5687(00)00153-5.
18. Honda Y, Watanabe S, Hashizume I, et al. Hypoxic chemosensitivity in asthmatic patients two decades after carotid body resection. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46:632-8. doi:10.1152/jappl.1979.46.4.632.
19. Pappenheimer JR, Fencel V, Heisey SRDH. Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats. *Am J Physiol*. 1965;208:436-50. doi:10.1152/ajplegacy.1965.208.3.436.
20. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131:595-607. doi:10.1378/chest.06.2287.
21. Naughton MT. Loop Gain in Apnea: Gaining Control or Controlling the Gain? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:103-5. doi:10.1164/rccm.200909-1449ED.
22. Skatrud JB, Dempsey JA, Badr S, et al. Effect of airway impedance on CO₂ retention and respiratory muscle during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 1988;65:1676-85. doi:10.1152/jappl.1988.65.4.1676.
23. Dempsey JA. Crossing the apnoeic threshold: Causes and consequences. *Exp Physiol*. 2005;90:13-24. doi:10.1113/expphysiol.2004.028985.
24. Takashimaya N. Airway reflexes in humans. Ward D *Pharmacol Pathophysiol Control Breathing*. 2005;202:225-60.
25. Schwartz AR, Patil SP, Squier S, et al. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol*. 2010;108:430-5. doi:10.1152/japplphysiol.00919.2009.
26. Fogel RB, Trinder J, White DP, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol*. 2005;564:549-62. doi:10.1113/jphysiol.2005.083659.
27. Javaheri S. Central sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2010;31:235-48. doi:10.1016/j.ccm.2010.02.013.
28. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1363-70. doi:10.1164/rccm.200412-1631SO.
29. Edwards BA, Sands SA, Berger PJ. Postnatal maturation of breathing stability and loop gain: the role of carotid chemoreceptor development. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185:144-55. doi:10.1016/j.resp.2012.06.003.
30. Khan A, Qurashi M, Kwiatkowski K, et al. Measurement of the CO₂ apneic threshold in newborn infants: Possible relevance for periodic breathing and apnea. *J Appl Physiol*. 2005;98:1171-6. doi:10.1152/japplphysiol.00574.2003.
31. Mateika JH, Sandhu KS. Experimental protocols and preparations to study respiratory long term facilitation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;176:1-11. doi:10.1016/j.resp.2011.01.007.
32. Mateika JH, Syed Z. Intermittent hypoxia, respiratory plasticity and sleep apnea in humans: Present knowledge and future investigations. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188:289-300. doi:10.1016/j.resp.2013.04.010.
33. Nemati S, Edwards BA, Sands SA, et al. Model-based characterization of ventilatory stability using spontaneous breathing. *J Appl Physiol*. 2011;111:55-67. doi:10.1152/japplphysiol.01358.2010.
34. Prabhakar NR. Sensing hypoxia: Physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol*. 2013;591:2245-57. doi:10.1113/jphysiol.2012.247759.
35. Denham S, Ward, Albert, Dahan LT. Central chemoreceptors. *Pharmacol. Pathophysiol. Control Breath.*, Boca Raton, FL: Taylor & Francis. 2005;202:21-70. doi:10.3109/9780203027103.
36. Younes M. Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *J Appl Physiol*. 2008;105:1389-405. doi:10.1152/japplphysiol.90408.2008.
37. Trinder J, Padula M, Berlowitz D, et al. Cardiac and respiratory activity at arousal from sleep under controlled ventilation conditions. *J Appl Physiol*. 2001;90:1455-63. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1455.
38. Arzt M, Woehle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Hear Fail*. 2016;4:116-25. doi:10.1016/j.jchf.2015.09.014.
39. Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? *Respirology*. 2017;22:217-29. doi:10.1111/resp.12964.
40. Cundrie I, Somers VK, Johnson BD, et al. Exercise end-tidal CO₂ predicts central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest*. 2015;147:1566-73. doi:10.1378/chest.14-2114.
41. Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, et al. Cheyne-stokes respiration in stroke: Relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1048-52. doi:10.1164/rccm.200411-1591OC.
42. Calvin AD, Somers VK, Johnson BD, et al. Left Atrial size, chemosensitivity, and central sleep apnea in heart failure. *Chest*. 2014;146:96-103. doi:10.1378/chest.13-0309.
43. Oldenburg O, Bitter T, Wiemer M, et al. Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial pressure in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2009;10:726-30. doi:10.1016/j.sleep.2008.08.004.
44. Bitter T, Özdemir B, Fox H, et al. Cycle length identifies obstructive sleep apnea and central sleep apnea in heart failure with reduced ejection fraction. *Sleep Breath*. 2018;22:1093-100. doi:10.1007/s11325-018-1652-4.
45. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, et al. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev*. 2013;22:333-52. doi:10.1183/09059180.00004513.
46. Kimura H, Ota H, Kimura Y, et al. Effects of Intermittent Hypoxia on Pulmonary Vascular and Systemic Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3101. doi:10.3390/ijerph16173101.
47. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: A bidirectional relationship. *Circulation*. 2012;126:1495-510. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813.
48. Morand J, Arnaud C, Pepin JL, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Sci Rep*. 2018;8:2997. doi:10.1038/s41598-018-21064-y.
49. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, et al. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8:243-54. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.14.
50. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension*. 2005;46:1327-32. doi:10.1161/01.HYP.0000193497.45200.66.
51. Pak VM, Grandner MA, Pack AI. Circulating adhesion molecules in obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev*. 2014;18:25-34. doi:10.1016/j.smrv.2013.01.002.
52. Lui MMS, Lam DCL, Ip MSM. Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder. *Respirology*. 2013;18:39-46. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02212.x.
53. Ali SS, Oni ET, Warraich HJ, et al. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: New kid on the block! *Sleep Med Rev*. 2014;18:379-91. doi:10.1016/j.smrv.2014.01.004.

Систематический обзор и метаанализ сравнения бимаммарного коронарного шунтирования *in situ* с композитным бимаммарным шунтированием: непосредственные результаты и 30-ти дневная летальность

Энгиноев С. Т.^{1,2}, Кондратьев Д. А.¹, Магомедов Г. М.¹, Екимов С. С.¹, Зеньков А. А.¹, Мотрева А. П.¹, Кадыралиев Б. К.^{3,4}, Чернов И. И.¹, Тарасов Д. Г.¹

Цель. Сравнить непосредственные результаты и 30-ти дневную летальность бимаммарного коронарного шунтирования (БМКШ) с использованием двух внутренних грудных артерий (ВГА) *in situ* с композитным трансплантатом.

Материал и методы. Мы провели поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2020 гг для исследований, в которых сравнивали БМКШ *in situ* с композитным трансплантатом. Для поиска статей использовалась стратегия PICO: пациент, вмешательство, сравнение, исходы. Данные были извлечены двумя независимыми исследователями и подвергнуты метаанализу с использованием случайного эффекта.

Результаты. Всего в данный метаанализ были отобраны 10 исследований. Из них: 2 рандомизированных контролируемых исследования (n=705), 4 наблюдательных исследования с "псевдорандомизацией" (Propensity score matching) (n=4267) и 4 нескорректированных обсервационных исследования (n=3517). При использовании *in situ* обеих ВГА накладывается меньше дистальных анастомозов (MD=0,23 с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,15-0,32; p<0,001). Но не было статистически значимой разницы в ишемии миокарда между группами (3 мин с 95% ДИ -3,23-9,79; p=0,32). Не было статистически значимой разницы между группами в частоте развития периоперационного инсульта (относительный риск (RR)=0,5 с 95% ДИ 0,63-1,74; p=0,85), инфаркта миокарда (RR=1,1 с 95% ДИ 0,66-1,85; p=0,71), медиастинита (RR=0,86 с 95% ДИ 0,62-1,20; p=0,38), выполнения рестернотомии по поводу кровотечения (RR=1,29 с 95% ДИ 0,75-2,21; p=0,36), острого почечного повреждения (RR=1,24 с 95% ДИ 0,84-1,84; p=0,29), госпитальной летальности (RR=1,08 с 95% ДИ 0,67-1,75; p=0,75) и 30-ти дневной летальности (RR=1,19 с 95% ДИ 0,81-1,75; p=0,38), но частота постоперационной фибрилляции предсердий была статистически значимо меньше в группе, где выполнялось коронарное шунтирование с использованием обеих ВГА *in situ* (RR=1,23 с 95% ДИ 1,04-1,44; p=0,01).

Заключение. При композитном БМКШ накладывалось больше дистальных анастомозов с ВГА, при этом время ишемии миокарда не отличалось между группами. Мы не обнаружили статистически значимой разницы в частоте периоперационного инфаркта миокарда, инсульта, медиастинита, острого почечного повреждения, выполнения рестернотомии по поводу кровотечения, госпитальной летальности и 30-ти дневной летальности. Но в то же время ОР развития постоперационной фибрилляции предсердий был статистически значимо меньше при использовании обеих ВГА *in situ*.

Ключевые слова: бимаммарное коронарное шунтирование, коронарное шунтирование, реваскуляризация миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ³ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова Минздрава России, Пермь; ⁴ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Энгиноев С. Т.* — сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Кондратьев Д. А. — зав. КХО, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9158-8799, Магомедов Г. М. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1278-9278, Екимов С. С. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4834-7743, Зеньков А. А. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7119-2340, Мотрева А. П. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6425-2325, Кадыралиев Б. К. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-4007-7665, Чернов И. И. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Тарасов Д. Г. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-0866-3939.

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

БМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование, ВГА — внутренняя грудная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, ОПП — острое почечное повреждение, RR — относительный риск, ПВГА — правая внутренняя грудная артерия, ПОФП — постоперационная фибрилляция предсердий, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Рукопись получена 04.05.2021

Рецензия получена 25.05.2021

Принята к публикации 02.06.2021



Для цитирования: Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Магомедов Г. М., Екимов С. С., Зеньков А. А., Мотрева А. П., Кадыралиев Б. К., Чернов И. И., Тарасов Д. Г. Систематический обзор и метаанализ сравнения бимаммарного коронарного шунтирования *in situ* с композитным бимаммарным шунтированием: непосредственные результаты и 30-ти дневная летальность. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S2):4504. doi:10.15829/1560-4071-2021-4504

Systematic review and meta-analysis of *in situ* versus composite bimaxillary coronary artery bypass grafting: immediate outcomes and 30-day mortality

Enginiev S. T.^{1,2}, Kondratyev D. A.¹, Magomedov G. M.¹, Ekimov S. S.¹, Zenkov A. A.¹, Motreva A. P.¹, Kadyraliev B. K.^{3,4}, Chernov I. I.¹, Tarasov D. G.¹

Aim. To compare the immediate outcomes and 30-day mortality of *in situ* bimaxillary coronary artery bypass grafting (CABG) using two internal thoracic arteries (ITAs) versus a composite grafting.

Material and methods. We searched PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases for a period from 1990 to 2020 for studies comparing *in situ* bimaxillary CABG versus composite grafts. The PICO search model was used as follows: patient, intervention, comparison, outcomes. The data were derived by

two independent researchers and subjected to a meta-analysis using a random effect.

Results. A total of 10 studies were selected for this meta-analysis. Of these, there were 2 randomized controlled trials (n=705), 4 observational propensity score matching studies (n=4267) and 4 unadjusted observational studies (n=3517). With both ITA *in situ* surgery, fewer distal anastomoses are applied (MD=0,23; 95% confidence interval (CI), 0,15-0,32; p<0,001). But there was no significant difference

in myocardial ischemia between groups (3 min with 95% CI, -3,23-9,79; $p=0,32$). There was no significant difference between groups in the incidence of perioperative stroke (hazard ratio (HR)=0,5; 95% CI, 0,63-1,74; $p=0,85$), myocardial infarction (HR=1,1; 95% CI 0,66-1,85; $p=0,71$), mediastinitis (HR=0,86; 95% CI, 0,62-1,20; $p=0,38$), re sternotomy due to bleeding (HR=1,29; 95% CI, 0,75-2,21; $p=0,36$), acute renal injury (HR=1,24; 95% CI, 0,84-1,84; $p=0,29$), in-hospital mortality (HR=1,08; 95% CI, 0,67-1,75; $p=0,75$) and 30-day mortality (HR=1,19; 95% CI, 0,81-1,75; $p=0,38$), but the incidence of postoperative atrial fibrillation was significantly lower in the group with both ITA *in situ* surgery (RR=1,23 with 95% CI 1,04-1,44; $p=0,01$).

Conclusion. With composite bimagmary CABG, more distal anastomoses with ITA were applied, while the time of myocardial ischemia did not differ between the groups. We found no significant difference in the incidence of perioperative myocardial infarction, stroke, mediastinitis, acute renal injury, re sternotomy due to bleeding, in-hospital mortality, and 30-day mortality. But at the same time, the HR for postoperative atrial fibrillation was significantly lower in the group with both ITA *in situ* surgery.

Keywords: bimagmary coronary artery bypass grafting, coronary artery bypass grafting, myocardial revascularization.

Relationships and Activities: none.

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ²Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ³S. G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm; ⁴E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Enginiev S. T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104, Kondratyev D. A. ORCID: 0000-0002-9158-8799, Magomedov G. M. ORCID: 0000-0002-1278-9278, Ekimov S. S. ORCID: 0000-0003-4834-7743, Zenkov A. A. ORCID: 0000-0002-7119-2340, Motreva A. P. ORCID: 0000-0002-6425-2325, Kadyraliev B. K. ORCID: 0000-0002-4007-7665, Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Tarasov D. G. ORCID: 0000-0002-0866-3939.

*Corresponding author: Soslan.Enginiev@gmail.com

Received: 04.05.2021 **Revision Received:** 25.05.2021 **Accepted:** 02.06.2021

For citation: Enginiev S. T., Kondratyev D. A., Magomedov G. M., Ekimov S. S., Zenkov A. A., Motreva A. P., Kadyraliev B. K., Chernov I. I., Tarasov D. G. Systematic review and meta-analysis of *in situ* versus composite bimagmary coronary artery bypass grafting: immediate outcomes and 30-day mortality. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4504. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4504

Коронарное шунтирование (КШ) остается одним из методов лечения больных с ишемической болезнью сердца [1]. Отдаленная выживаемость и большие сердечно-сосудистые события зависят от используемых кондуитов при КШ [2, 3]. Маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии улучшает отдаленную проходимость кондуита и выживаемость [4, 5]. Были предприняты усилия для увеличения этих преимуществ за счет увеличения

количества артериальных трансплантатов, включая правую внутреннюю грудную артерию (ПВГА), которая гистологически идентична левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) и продемонстрировала дополнительные преимущества в виде улучшения выживаемости и свободы от стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ), независимо от того как использовались внутренние грудные артерии (ВГА) (в виде свободного кондуита и применяется в виде композитного шунта (рис. 1 А) или *in situ* (рис. 1 Б, В, Г)) [6, 7]. Однако, в зависимости от анатомии коронарных артерий и технических особенностей, ПВГА *in situ* может иметь недостаточную длину для шунтирования коронарной артерии боковой стенки, неадекватный кровоток из-за стеноза подключичной артерии или случайного повреждения. В этих случаях ПВГА может использоваться как свободный трансплантат и применяться как композитный графт, хирургические аспекты такого шунтирования хорошо описаны в соответствующих руководствах [8, 9]. Существуют единичные исследования сравнения бимаммарного коронарного шунтирования (БиМКШ) *in situ* с композитным шунтированием [10-20].

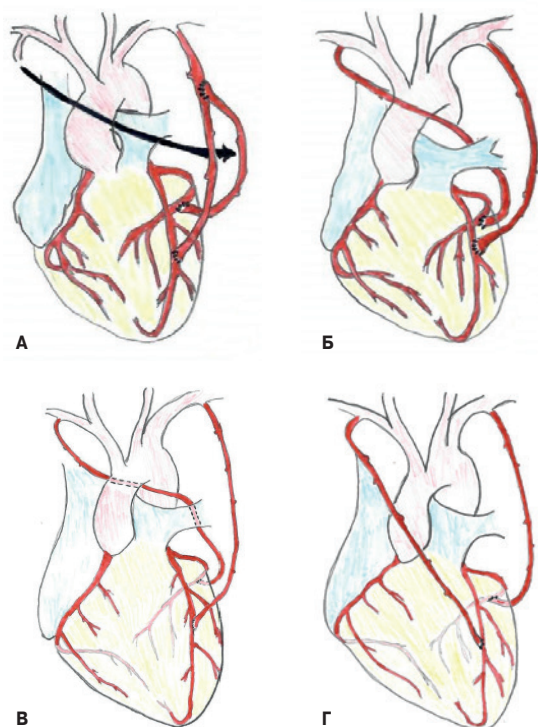


Рис. 1. БиМКШ при помощи композитного графта или *in situ* [9]. А — композитное, Б — *in situ* (ЛВГА *in situ* к ПМЖА, а ПВГА *in situ* (над аортой) к ВТК), В — *in situ* (ЛВГА *in situ* к ПМЖА, а ПВГА *in situ* (под аортой через поперечный синус) к ВТК), Г — *in situ* (ЛВГА *in situ* к ВТК, а ПВГА *in situ* к ВТК).

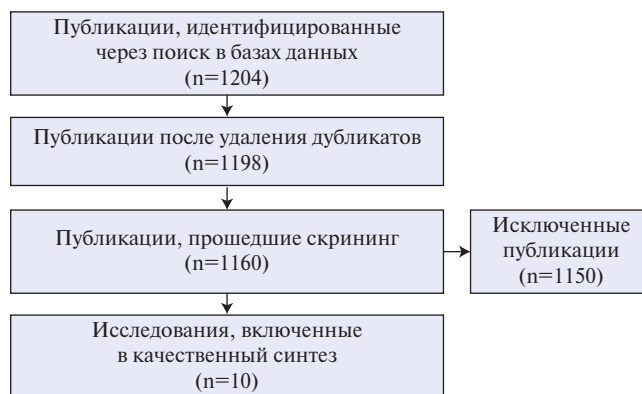
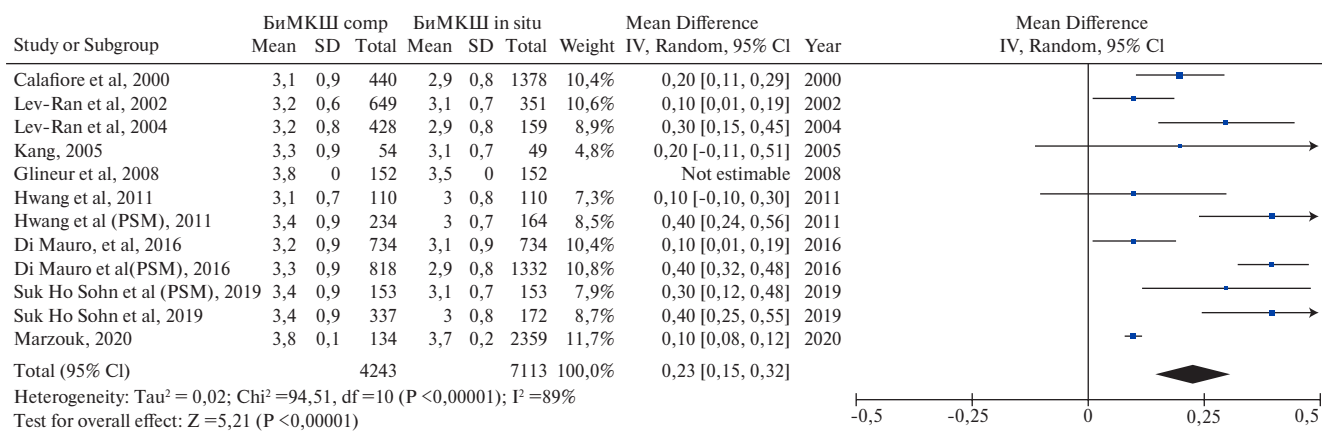


Рис. 2. Дизайн исследования PRISMA для данного исследования.



Цель нашего метаанализа — сравнить непосредственные результаты и 30-ти дневную летальность БиМКШ *in situ* с композитным БиМКШ.

Материал и методы

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями (PRISMA) [21] (рис. 2). Для поиска статей использовалась стратегия PICO:

- пациент (Patient) — пациенты старше 18 лет;
- вмешательство (Intervention) — применение БиМКШ *in situ*;
- сравнение (Comparison) — БиМКШ с композитным графтом;
- исходы (Outcomes) — непосредственные результаты и 30-ти дневная летальность.

Источники данных. Поиск литературы проводили в следующих базах: PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2020гг на предмет всех исследований, в которых использовалась терминология “bilateral internal mammary artery” (бимаммарная артерия) или “bilateral internal thoracic artery” (две ВГА), или “right internal mammary artery” (правая маммарная артерия), или “right internal thoracic artery” (правая внутренняя грудная артерия), или “bilateral internal mammary artery *in situ* versus composite” (БиМКШ *in situ* против композитного), в заголовке или аннотации.

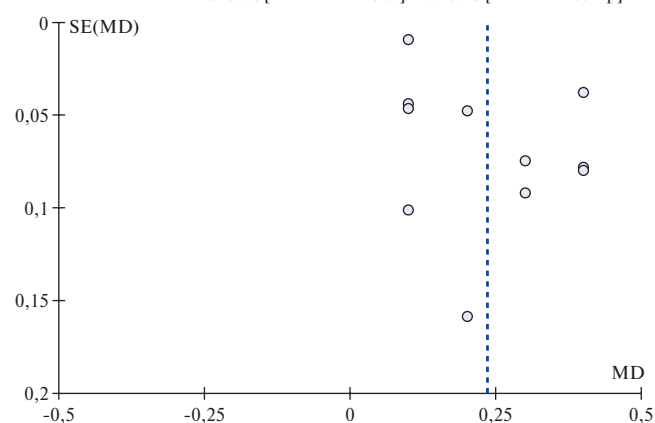


Рис. 3. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения количества общих дистальных анастомозов.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

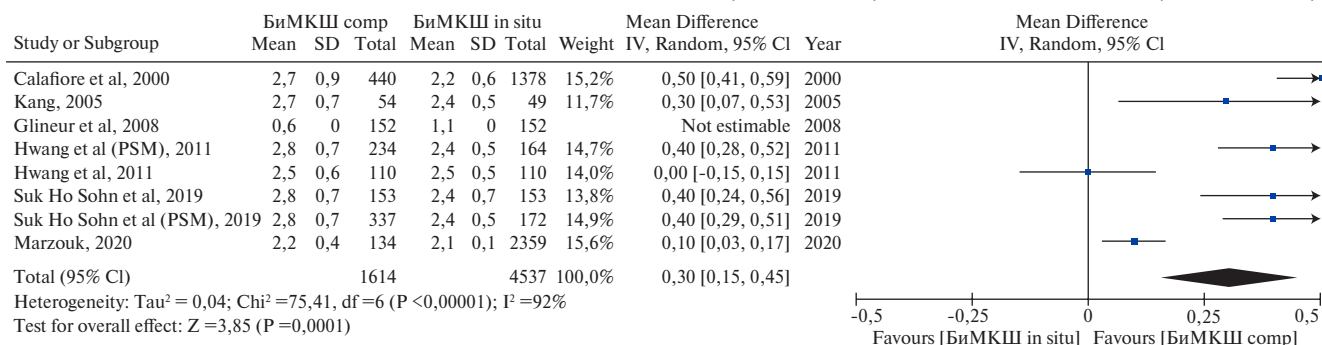


Рис. 4. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения количества дистальных анастомозов с ВГА.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

Таблица 1

Демографическая характеристика исследований

Ссылки	Год иссле- дова- ния	Тип иссле- дова- ния	Пациенты		Возраст, лет		Женщины, n (%)		Диабет, n (%)		ФП, n (%)		Период наблю- дения, годах
			Комп.	<i>In situ</i>	Комп.	<i>In situ</i>	Комп.	<i>In situ</i>	Комп.	<i>In situ</i>	Комп.	<i>In situ</i>	
РКИ													
Glineur, et al. [20]	2008	РКИ	152	147	62	62	14 (9%)	25 (14%)	31 (20%)	29 (19%)	-	-	3
Nasso, et al. [18]	2009	РКИ	202	204	69	68	114 (56%)	116 (57%)	76 (38%)	77 (38%)	-	-	2
Obs matched													
Hwang, et al. (PSM) [14]	2011	Обс.	110	110	63±9	62±9	25 (23%)	24 (22%)	41 (37%)	41 (37%)	-	-	8,7
Hwang, et al. [14]	2011	Обс.	234	164	63,1±8,9	60,7±9,0	54 (23,1%)	40 (24,4%)	98 (41,9%)	56 (34,1%)	-	-	8,7
Di Mauro, et al. (PSM) [12]	2016	Обс.	734	734	62±9	62±9	96 (13%)	95 (13%)	173 (24%)	178 (25%)	-	-	16,7
Di Mauro, et al. [12]	2016	Обс.	818	1332	62±9	62±9	106 (13%)	184 (14%)	190 (24%)	280 (21%)	-	-	16,7
Suk Ho Sohn, et al. (PSM) [10]	2019	Обс.	153	153	62,4±9,3	61,8±8,8	40 (26,1%)	35 (22,9%)	62 (40,5%)	59 (38,6%)	-	-	10
Suk Ho Sohn, et al. [10]	2019	Обс.	337	172	63,9±9,1	60,5±9,2	90 (26,7%)	42 (24,4%)	154 (45,7%)	61 (35,5%)	-	-	10
Marzouk, et al. [17]	2020	Обс.	134	2359	56,7±9,5	56,2±2,0	21 (15,7%)	371 (15,7%)	12 (9%)	337 (14,3%)	40 (3%)	71 (3%)	11,8
Obs unadjusted													
Calafiore, et al. [11]	2000	Обс.	440	1378	62	62	78 (18%)	192 (14%)	133 (30%)	296 (22%)	-	-	2,8±2,1
Lev-Ran, et al. [19]	2002	Обс.	649	351	-	-	171 (26%)	66 (19%)	211 (33%)	95 (27%)	-	-	-
Lev-Ran, et al. [16]	2004	Обс.	437	162	67	65	137 (31%)	49 (30%)	437 (100%)	162 (100%)	-	-	3,5
Kang [15]	2005	Обс.	51	49	63	60	8 (16%)	13 (24%)	22 (41%)	20 (41%)	-	-	0,4

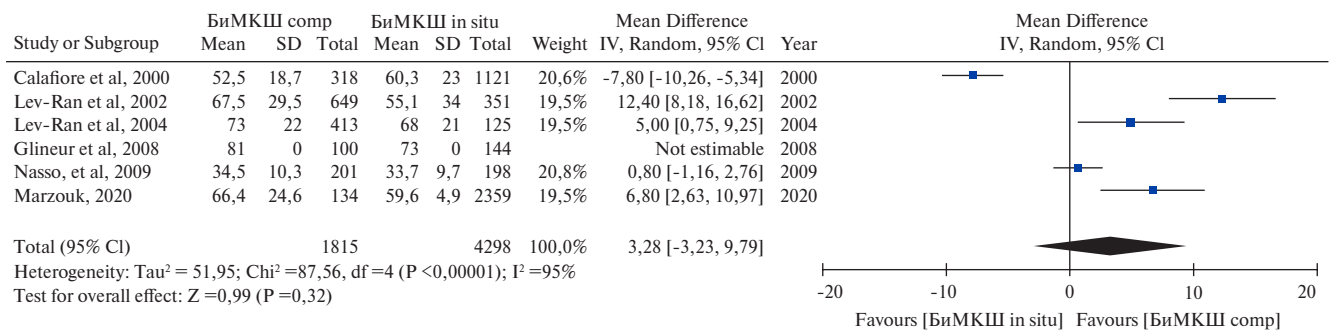
Сокращения: Комп. — композитное, Обс. — обсервационное, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Эхокардиографические и ангиографические параметры исследований

Ссылки	Пациенты, n		ФВ ЛЖ		ФВ ЛЖ ≤35%, n (%)		3-х сосудистое поражение, n (%)		Поражение ствола ЛКА, n (%)	
	Комп.	In situ	Комп.	In situ	Комп.	In situ	Комп.	In situ	Комп.	In situ
РКИ										
Glineur, et al. [20]	152	147	-	-	-	-	119 (78%)	109 (74%)	-	-
Nasso, et al. [18]	202	204	-	-	-	-	-	-	-	-
Obs matched										
Hwang, et al. (PSM) [14]	110	110	-	-	7 (6,4%)	7 (6,4%)	27 (24,5%)	38 (34,5%)	81 (73,6%)	77 (70%)
Hwang, et al. [14]	234	164	-	-	16 (6,8%)	11 (6,7%)	193 (82,5%)	101 (61,6%)	66 (28,2%)	62 (37,8%)
Di Mauro, et al. (PSM) [12]	734	734	56±13	57±12	-	-	-	-	96 (13%)	103 (14%)
Di Mauro, et al. [12]	818	1332	56±13	59±13	-	-	-	-	104 (13%)	218 (16%)
Suk Ho Sohn, et al. (PSM) [10]	153	153	-	-	9 (5,9%)	9 (5,9%)	106 (69,3%)	113 (73,9%)	34 (22,2%)	36 (23,5%)
Suk Ho Sohn, et al. [10]	337	172	-	-	25 (7,4%)	10 (5,8%)	283 (84%)	106 (61,6%)	109 (32,3%)	66 (38,4%)
Marzouk, et al. [17]	134	2359	58,3±12,2	58,8±2,8	-	-	-	-	-	-
Obs unadjusted										
Calafiore, et al. [11]	440	1378	-	-	40 (9,1%)	76 (5,5%)	343 (77,9%)	1033 (74,9%)	56 (12,8%)	209 (15,1%)
Lev-Ran, et al. [19]	649	351	-	-	109 (17%)	48 (13,8%)	-	-	186 (28,7%)	111 (31,7%)
Lev-Ran, et al. [16]	437	162	-	-	13 (8%)	37 (8,4%)	-	-	-	-
Kang [15]	51	49	58,7±10	55,7±10,1	-	-	42 (77,8%)	36 (73,5%)	-	-

Сокращения: Комп. — композитное, ЛКА — левая коронарная артерия, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.



Отбор исследований. Мы включили все исследования, сравнивающие БиМКШ *in situ* с комбинированным БиМКШ (когда одну из маммарных артерий использовали в качестве свободного трансплантата) у пациентов с ишемической болезнью сердца, в которых были известны непосредственные послеоперационные результаты (инсульт, периоперационный ИМ, постоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП), медиастинит, выполнения рестернотомии по поводу кровотечения, острое почечное повреждение, госпитальная летальность) и 30-ти дневная летальность.

Критерии исключения:

- исследования, в которых не сообщалось о клинических исходах,
- данные были опубликованы только в виде аннотации,
- работы, опубликованные не на английском языке.

Извлечение данных и оценка качества. Два рецензента независимо друг от друга извлекли данные, включая подробности публикаций, критерии включения/исключения, демографические данные пациентов, дооперационные факторы риска, описание используемых вмешательств, определения результатов и событий, объем выборок. Системные ошибки публикаций оценивались с помощью воронкообразного графика. Асимметричность графика свидетельствовала о системной ошибке публикации.

Анализ данных. Для обсервационных, т.е. наблюдательных, исследований, в которых сообщалось как о данных до “псевдорандомизации” (Propensity-score

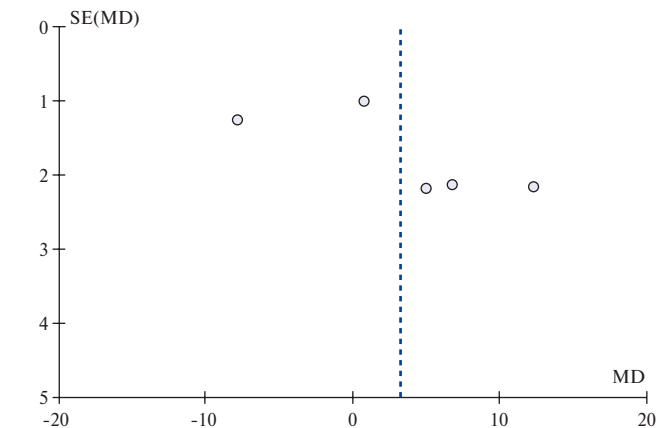


Рис. 5. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения времени ишемии миокарда.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

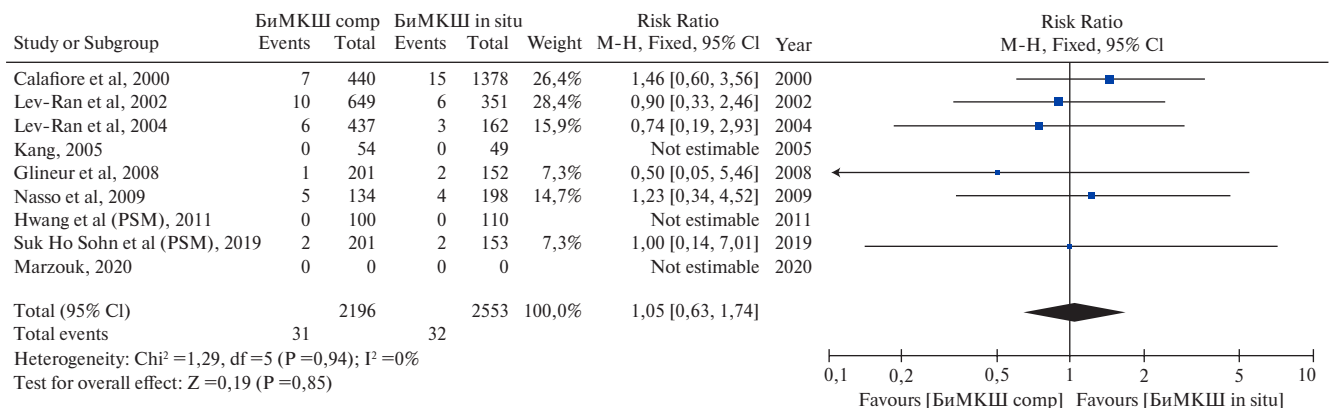
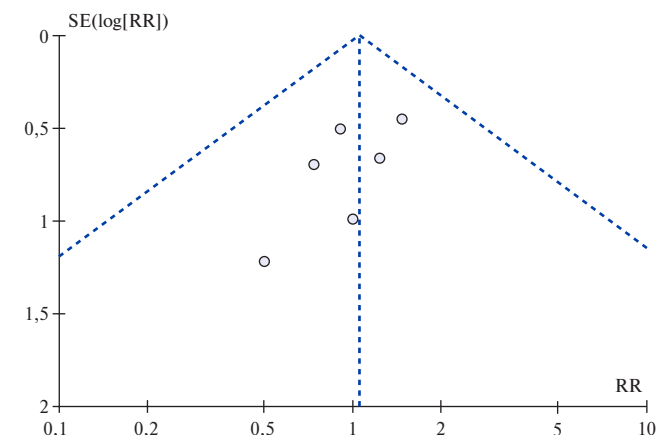


Рис. 6. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты возникновения периоперационного инсульта.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

Таблица 3

Оперативные детали исследований

Ссылки	Количество дистальных анастомозов			Количество дистальных анастомозов с ВГА			Секвенциальные анастомозы с БМКШ (%)			КШ на работающем сердце (%)			Время ИК/Время зажима, мин		
	Комп.	In situ	P-value	Комп.	In situ	P-value	Комп.	In situ	P-value	Комп.	In situ	P-value	Комп.	In situ	P-value
РКИ															
Glineur, et al. [20]	3,8	3,5	0,48	0,6	1,1	<0,01	-	-	-	34	5	<0,01	109/81	100/73	<0,001/ <0,001
Nasso, et al. [18]	-	-	-	-	-	-	5*	2*	-	0	0	1	66,4±10,5/ 34,5±10,3	68,9±9,5/ 33,7±9,1	0,03/ >0,05
Obs matched															
Hwang, et al. (PSM) [14]	3,1±0,7	3,0±0,8	0,6	2,5±0,6	2,5±0,5	0,3	58*	46*	0,07	100	100	1	-	-	-
Hwang, et al. [14]	3,4±0,9	3,0±0,7	<0,001	2,8±0,7	2,4±0,5	<0,001	64*	35*	<0,001	100	100	1	-	-	-
Di Mauro, et al. (PSM) [12]	3,2±0,9	3,1±0,9	-	-	-	-	42	35	-	32	35	-	-	-	-
Di Mauro, et al. [12]	3,3±0,9	2,9±0,8	-	-	-	-	44%	25%	-	34%	28%	-	-	-	-
Suk Ho Sohn, et al. (PSM) [10]	3,4±0,9	3,1±0,7	0,002	2,8±0,7	2,4±0,7	<0,01	61,4*	39,2*	<0,01	100	100	1	0	0	1
Suk Ho Sohn, et al. [10]	3,4±0,9	3,0±0,8	<0,001	2,8±0,7	2,4±0,5	<0,001	63,2*	37,8*	<0,001	100	100	1	0	0	1
Marzouk, et al. [17]	3,8±1,0	3,7±0,2	0,05	2,2±0,4	2,1±0,1	<0,01	31,3	26	0,33	0	0	1	99,4±24,3/ 66,4±24,6	82,2±5,6/ 59,6±4,9	0,001/ 0,001
Obs unadjusted															
Calafiore, et al. [11]	3,1±0,9	2,9±0,8	0,016	2,7±0,9	2,2±0,6	<0,01	51	23	<0,01	27,7	18,6	-	62,9±22/ 52,5±18,7	70,6±62,9/ 60,3±23	<0,001/ 0,001
Lev-Ran, et al. [19]	3,2±0,6	3,1±0,7	0,8	-	-	-	62	53	<0,01	0	0	1	80,4±39/ 67,5±29,5	66±43/ 55,1±34	<0,001/ 0,001
Lev-Ran, et al. [16]	3,2±0,8	2,9±0,8	<0,001	-	-	-	57	35	<0,01	3,5	21,6	<0,01	80±34/ 73±22	78±29/ 68±21	0,5/0,2
Kang [15]	3,3±0,9	3,1±0,7	0,1	2,7±0,7	2,4±0,5	0,005	57	29	0,003	100	100	1	0	0	1

Примечание: * — секвенциальные анастомозы с ВГА.

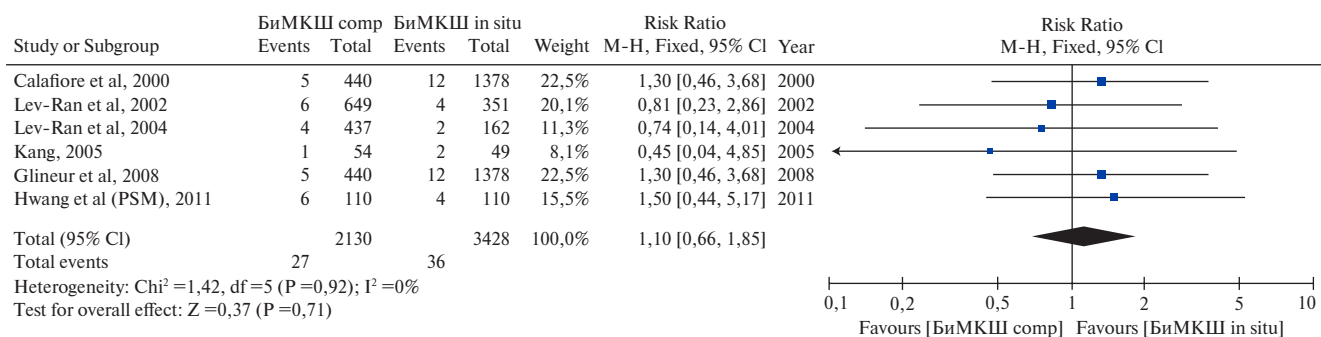
Сокращения: БМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование, ВГА — внутренняя грудная артерия, ИК — искусственное кровообращение, Комп — комбинированное, КШ — коронарное шунтирование, Комп. — комбинированное, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Таблица 4

Использование дополнительных кондуитов

Ссылки	БПВ, (%)			ЛА, (%)			ЖСА, (%)			ЭГА, (%)		
	Комп.	In situ	P-value	Комп.	In situ	P-value	Комп.	In situ	P-value	Комп.	In situ	P-value
РКИ												
Glineur, et al. [20]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nasso, et al. [18]	54,4	53,4	-	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Glineur, et al. [13]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Obs matched												
Hwang, et al. (PSM) [14]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hwang, et al. [14]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Di Mauro, et al. (PSM) [12]	40	39	-	5	9	-	7	14	-	0	0	1
Di Mauro, et al. [12]	44	27	-	5	9	-	7	18	-	0	0	1
Suk Ho Sohn, et al. (PSM) [10]	5,9	6,5	>0,99	0	2	-	47,7	52,3	0,45	0	0	1
Suk Ho Sohn, et al. [10]	4,7	5,8	0,6	0	1,7	0,03	52,8	48,3	0,3	0	0	1
Marzouk, et al. [17]	75,4	79,3	0,43	16,4	11,8	0,27	0	0	1	0	0	1
Obs unadjusted												
Calafiore, et al. [11]	31	24	0,013	1,8	9,8	<0,001	10,2	20	<0,001	1,4	4,8	0,002
Lev-Ran, et al. [19]	12,7	14,5	0,4	30,9	12	<0,001	19	29,6	0,001	0	0	1
Lev-Ran, et al. [16]	21,3	22,2	0,8	0	0	1	21	17,3	0,3	0	0	1
Kang [15]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Сокращения: БПВ — большая подкожная вена, ЖСА — желудочно-сальниковая артерия, Комп. — комбинированное, ЛА — лучевая артерия, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ЭГА — эпигастральная артерия.



matching), так и после “псевдорандомизации”, мы предпочитали использовать данные после “псевдорандомизации”. Все анализы проводились с помощью программного обеспечения Review Manager (RevMan версии 5.2; Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Для периоперационных исходов с аналогичным последующим наблюдением между группами логарифмические отношения рисков (ОР) были выведены для бинарных исходов и взвешенных средних различий (MD) для количественных показателей. Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе χ^2 . Модель случайных эффектов была принята при $P < 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 > 40\%$, модель фиксированного эффекта при $P \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$.

Результаты

Первоначальная стратегия поиска дала 1204 ссылки из PubMed, Google Scholar, Web of Science, 10 из них были включены в данный систематический обзор и метаанализ, в которых принимало участие 8489 больных (табл. 1).

Описание включенных исследований и пациентов.

Были проведены 2 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) ($n=705$ пациентов) [18, 20], 4 наблюдательных исследования, сопоставленные по шкале предрасположенности, т.е. с “псевдорандомизацией” (Propensity score matching (PSM)) ($n=4267$) [10, 12, 14, 17], и 4 нескорректированных обсервационных исследования ($n=3517$) [11, 15, 16, 19], которые

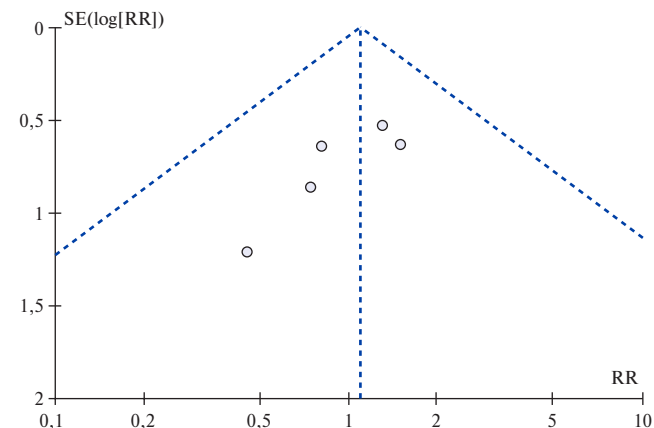


Рис. 7. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты возникновения периоперационного ИМ.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

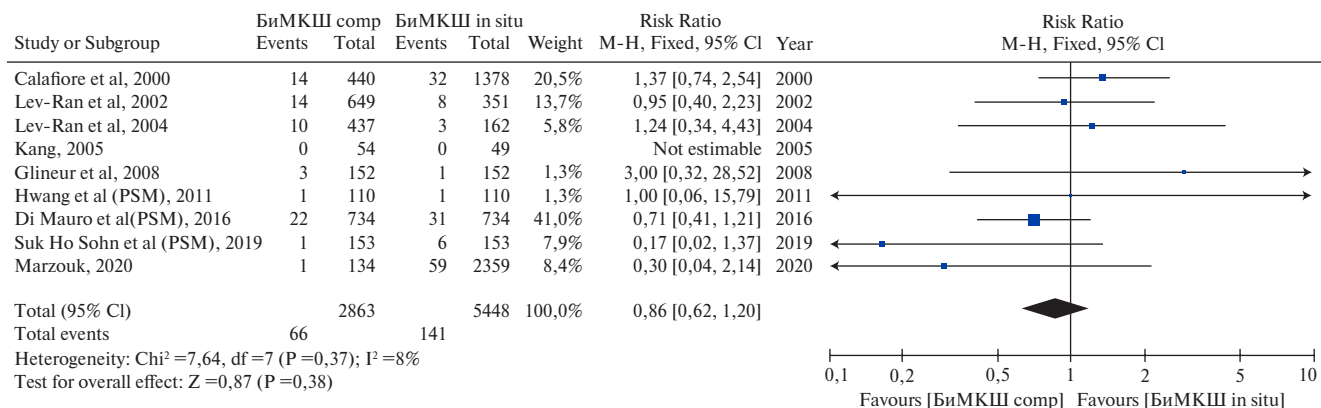
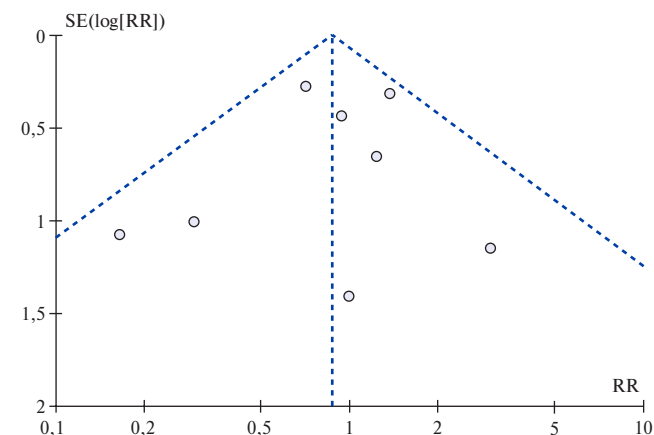


Рис. 8. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты возникновения медиастинита.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

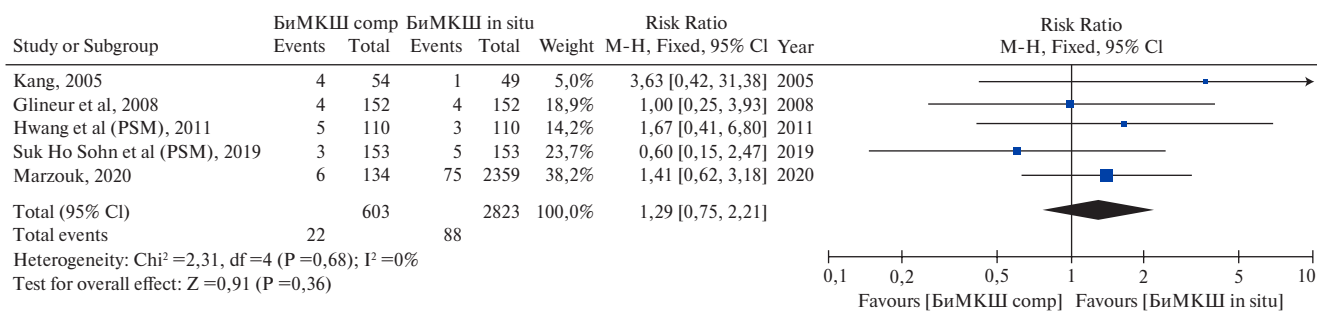


Рис. 9. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты рестернотомии по поводу кровотечений.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

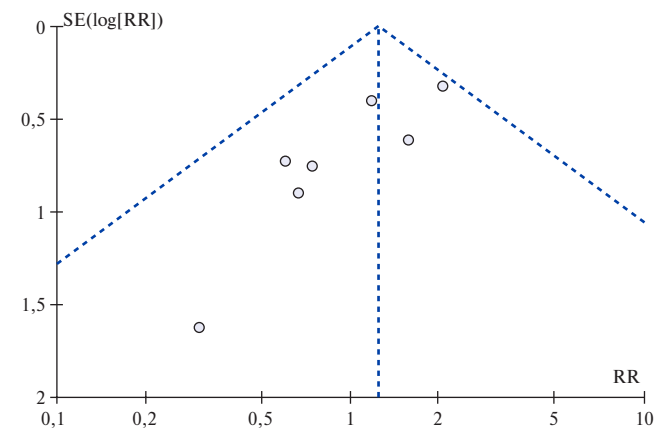
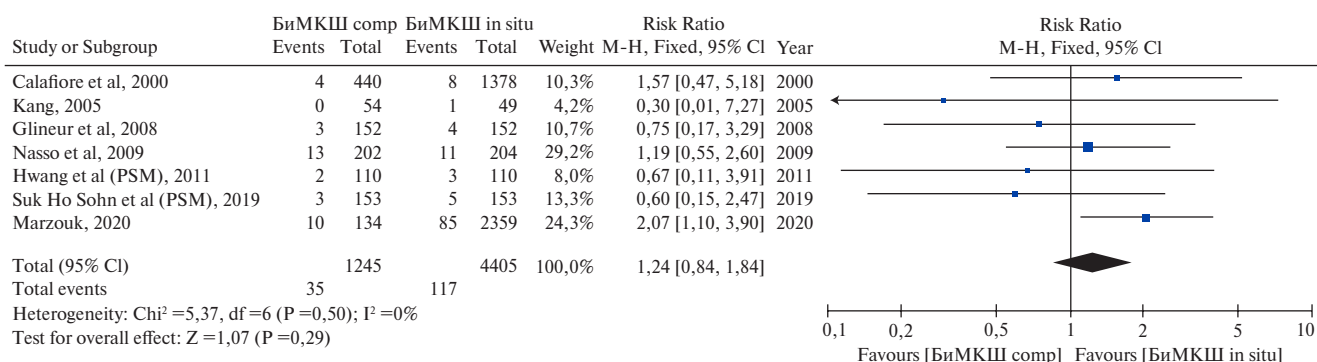


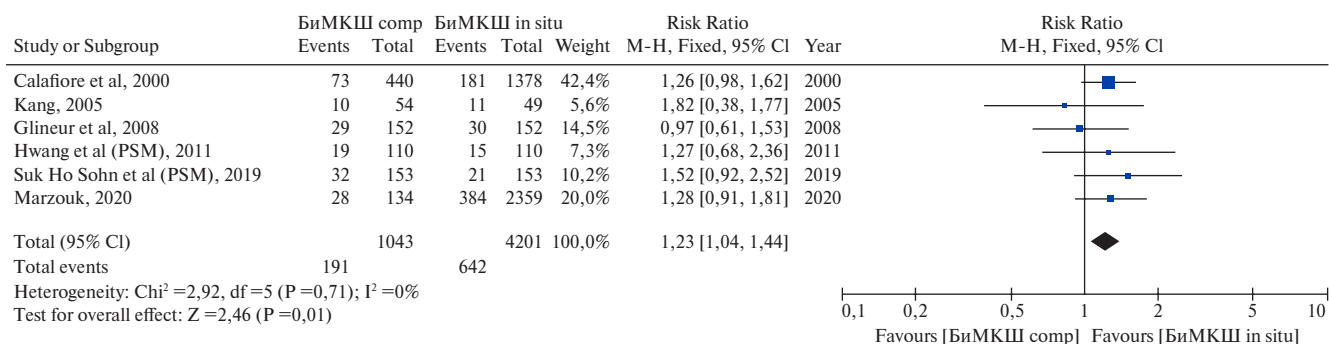
Рис. 10. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты возникновения ОПП.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

соответствовали критериям включения. РКИ [18, 20] не были слепыми, одно из наблюдательных исследований было проспективным [15], а остальные исследования [10–12, 14, 16, 17, 19] были ретроспективными. В большинстве исследований группы пациентов были сопоставимы по основным дооперационным демографическим показателям. В одном из исследований в группе, где выполнялось комбинированное БиМКШ было статистически значимо больше больных с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$, больше больных с сахарным диабетом и с повторным вмешательством [11]. В другом исследовании в группе где выполнялось комбинированное БиМКШ было статистически значимо больше женщин [19]. Более подробная дооперационная характеристика включенных больных описана в таблицах 1 и 2.

Операционные детали. Сравнивая БиМКШ *in situ* с комбинированным БиМКШ, мы обнаружили, что общее количество наложенных дистальных анастомозов в группе, где выполнялось *in situ*, было статистически значимо меньше, чем в группе с комбинированным шунтированием ($MD=0,23$ с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,15–0,32; $p<0,001$) (рис. 3). А также меньше наложенных дистальных анастомозов с ВГА в группе *in situ*, чем в группе с комбинированным шунтированием ($MD=0,3$ с 95% ДИ 0,15–0,45; $p=0,0001$) (рис. 4). Но не было статистически значимой разницы во времени ишемии миокарда между группами (3 мин с 95% ДИ –3,23–9,79; $p=0,32$) (рис. 5). Большинство этих анализов демонстрируют неоднородность от умеренной до высокой. Оперативные параметры отражены в таблицах 3 и 4.

Ранние послеоперационные результаты. Не было статистически значимой разницы между группами в частоте развития периоперационного инсульта ($RR=0,5$ с 95% ДИ 0,63–1,74; $p=0,85$) (рис. 6), ИМ ($RR=1,1$ с 95% ДИ 0,66–1,85; $p=0,71$) (рис. 7), медиастинита ($RR=0,86$ с 95% ДИ 0,62–1,20; $p=0,38$) (рис. 8), выполнении рестернотомии по поводу кровотечения ($RR=1,29$ с 95% ДИ 0,75–2,21; $p=0,36$) (рис. 9), острое почечное повреждение (ОПП) ($RR=1,24$ с 95% ДИ 0,84–1,84; $p=0,29$) (рис. 10), но частота ПОФП была статистически значимо меньше в группе где *in situ* ($RR=1,23$ с 95% ДИ 1,04–1,44; $p=0,01$) (рис. 11).



Летальность. Не было статистически значимой разницы между группами в госпитальной летальности ($RR=1,08$ с 95% ДИ 0,67-1,75; $p=0,75$) (рис. 12) и 30-ти дневной летальности ($RR=1,19$ с 95% ДИ 0,81-1,75; $p=0,38$) (рис. 13). Все конечные точки проиллюстрированы на рис. 14.

Обсуждение

Это второй систематический обзор и метаанализ сравнения двух наиболее распространенных методик при БиМКШ, первый был опубликован в 2017г Yanagawa B, et al. [22]. Данные авторы проанализировали 8 исследований, в которые были включены 5910 больных. Не было статистически значимой разницы в послеоперационных осложнениях (периоперационный ИМ, инсульт), в госпитальной, 30-ти дневной и отдаленной летальности, а также в больших сердечно-сосудистых событиях, повторной реваскуляризации, ИМ в отдаленном периоде и сердечно-сосудистой смертности. В *post hoc* анализе в подгруппах систематический обзор показал возможное снижение смертности от всех причин и реваскуляризации в группе *in situ* в исследованиях со среднесрочным наблюдением <5 лет.

Neragi-Miandoab S, et al. [23] провели небольшое проспективное РКИ сравнение БиМКШ композитного графта со свободным аортокоронарным графтом. По данным интраоперационной флоуметрии транзитное время потока статистически значимо больше в группе со свободным аортокоронарным шунтом ($38,3 \pm 13,5$ мл vs $22,1 \pm 9,5$ мл), $p<0,01$.

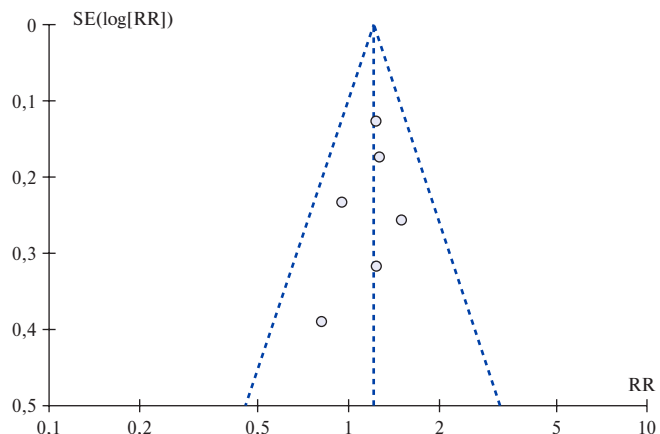


Рис. 11. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты возникновения послеоперационной ФП.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

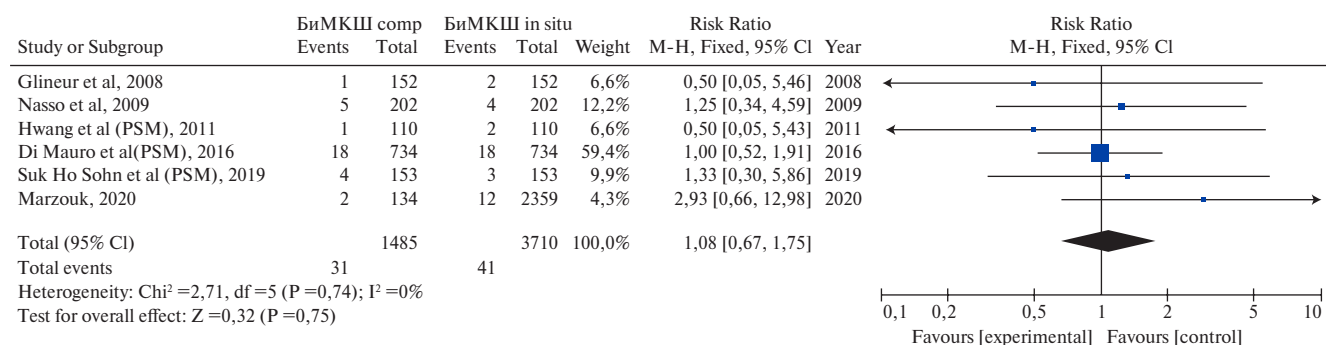
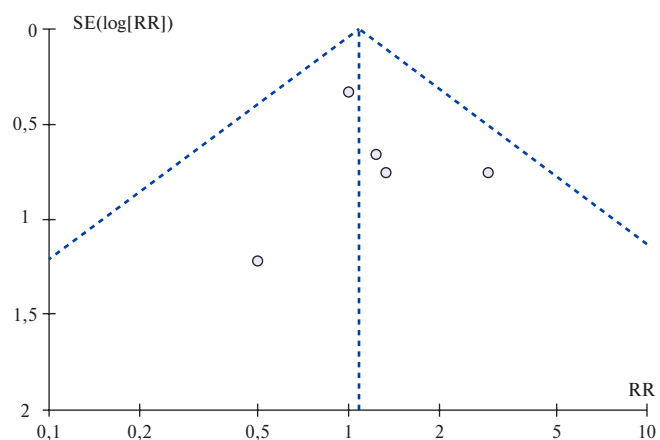


Рис. 12. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты госпитальной летальности.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

Nakajima H, et al. [24], сравнивая методики наложения проксимальных анастомозов при комбинированном БиМКШ (“I” vs “Y” графта), сообщили об увеличении антеградного кровотока при использовании “I” графтов по сравнению с “Y” графтом (92,5% vs 89,7%, $P=0,049$). Таким образом, эти авторы предполагают, что “Y”-трансплантат может быть более подвержен конкурентному кровотоку.

Комбинированные графты при БиМКШ требуют большего внимания к коронарной анатомии, включая степень проксимального стеноза и размер коронарного перфузионного резерва. В некоторых случаях комбинированная методика может привести к конкурентному кровотоку, но позволяет накладывать больше дистальных анастомозов. Однако мы в своем мета-анализе не нашли разницы между двумя методиками при выполнении БиМКШ.

Таким образом, мы не обнаружили явного преимущества одной стратегии над другой.

Ограничения исследования. В наш систематический обзор включено небольшое количество иссле-

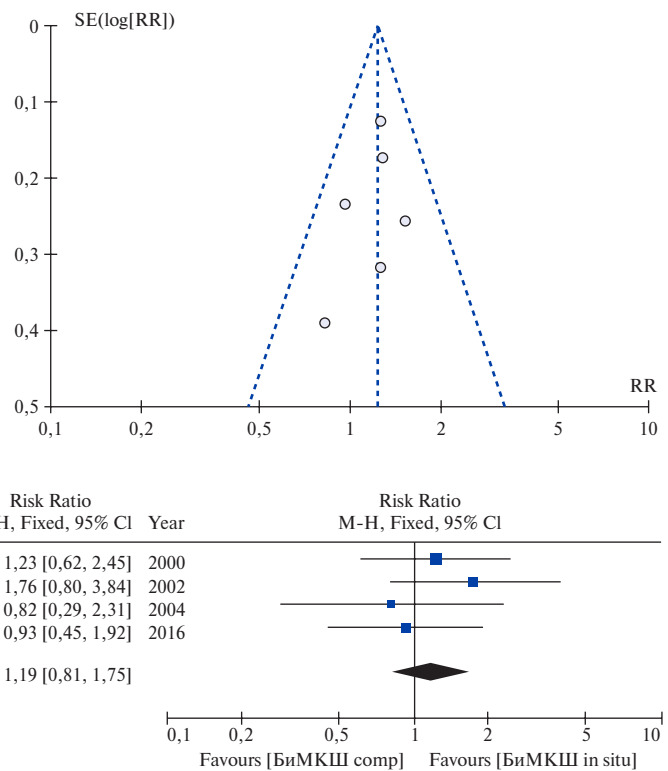


Рис. 13. График Forest plot, построенный по данным метаанализа для сравнения частоты 30-ти дневной летальности.

Сокращение: БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование.

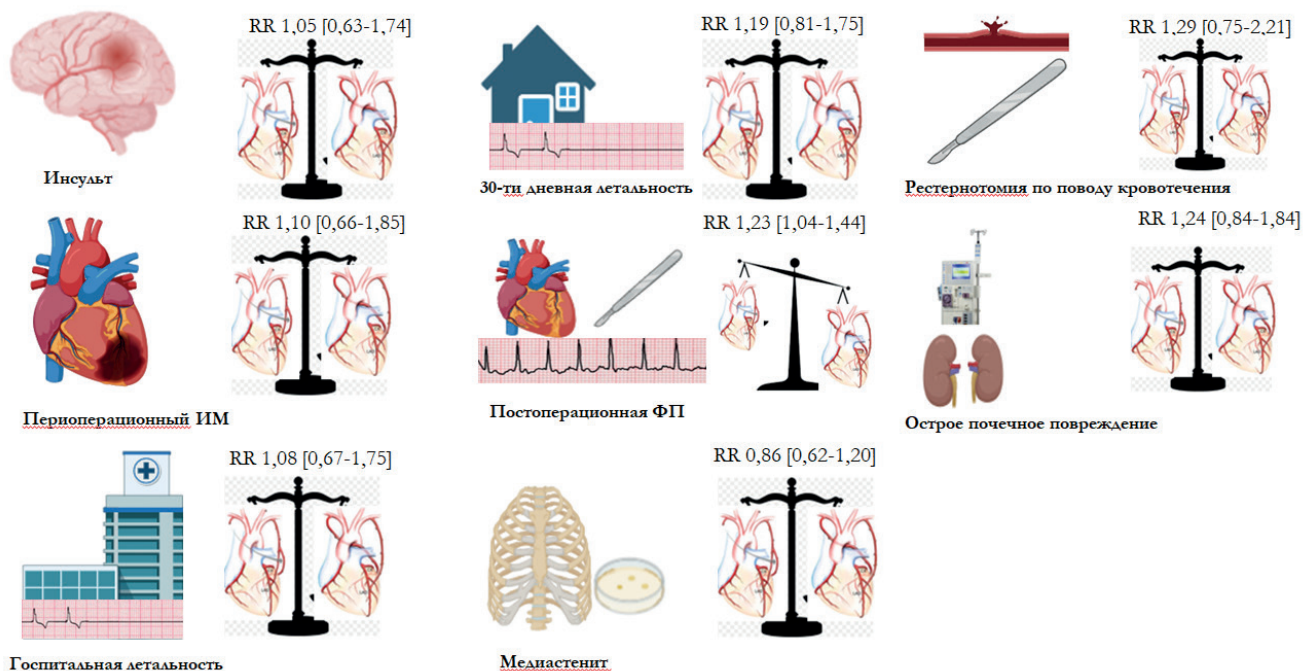


Рис. 14. Иллюстрация непосредственных результатов, госпитальной и 30-ти дневной летальности при БиМКШ *in situ* и комбинированном БиМКШ.

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, RR — относительный риск.

дований и пациентов, только меньшая часть из этих исследований является РКИ. Следовательно, трудно прийти к окончательным выводам из-за ограниченных данных. В частности, данные из обсервационных исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку даже в согласованных когортах, вероятно, существует высокая степень систематической ошибки отбора при распределении пациентов по одному из методов. Вероятно, что не все пациенты в каждом из обсервационных исследований могут подходить даже для обеих методик и в рамках каждого исследования неясно, насколько результаты зависели от хирургов, а не от самой техники. Также нами не проводилось сравнение отдаленных результатов этих двух методик.

Литература/References

- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2017;24:1759-92. doi:10.1007/s12350-017-0917-9.
- Grau JB, Johnson CK, Kuschner CE, et al. Impact of pump status and conduit choice in coronary artery bypass: A 15-year follow-up study in 1412 propensity-matched patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1027-33.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.12.031.
- Vistarini N, Kalavrouziotis D, Dagenais F, et al. Does the use of a free internal mammary artery graft on the left anterior descending artery compromise long-term survival? *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg*. 2017;52:753-9. doi:10.1093/ejcts/ezx136.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314:1-6. doi:10.1056/NEJM19861023140101.
- Glineur D, D'hoore W, Price J, et al. Survival benefit of multiple arterial grafting in a 25-year single-institutional experience: the importance of the third arterial graft. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg*. 2012;42:281-4. doi:10.1093/ejcts/ezr302.
- Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2001;104:2164-70. doi:10.1161/hc4301.098283.
- Kawajiri H, Grau JB, Fortier JH, Glineur D. Bilateral internal thoracic artery grafting: In situ or composite? *Ann Cardiothoracic Surg*. 2018;7:673-80. doi:10.21037/acs.2018.05.16.
- Raja SG. Total arterial coronary grafting: outcomes, concerns and controversies. *Vessel Plus*. 2019;3:23. doi:10.20517/2574-1209.2019.05.
- Sohn SH, Lee Y, Choi JW, et al. Bilateral Internal Thoracic Artery In Situ Versus Y-Composite Graftings: Long-term Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(6):1773-80. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.09.057.
- Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: Long-term clinical and angiographic results of in situ versus Y grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:990-8. doi:10.1067/mtc.2000.110249.
- Di Mauro M, Iacò AL, Allam A, et al. Bilateral internal mammary artery grafting: In situ versus Y-graft. Similar 20-year outcome. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2016;50:729-34. doi:10.1093/ejcts/ezw100.
- Glineur D, Boodhwani M, Hanet C, et al. Bilateral internal thoracic artery configuration for coronary artery bypass surgery. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:1-6. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003518.
- Hwang HY, Kim JS, Cho KR, Kim KB. Bilateral internal thoracic artery in situ versus Y-composite graftings: Five-year angiographic patency and long-term clinical outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:579-86. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.145.
- Kang CH, Kim KB, Soo Park C, et al. Improvement of myocardial stress perfusion after off-pump revascularization using bilateral internal thoracic in situ grafts versus Y-composite grafts. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:93-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.056.
- Lev-Ran D, Mohr R, Pevni D, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting in diabetic patients: Short-term and long-term results of a 515-patient series. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1145-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.10.012.
- Marzouk M, Kalavrouziotis D, Grazioli V, et al. Long-term outcome of the in situ versus free internal thoracic artery as the second arterial graft. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.03.003.
- Nasso G, Coppola R, Bonifazi R, et al. Arterial revascularization in primary coronary artery bypass grafting: Direct comparison of 4 strategies-Results of the Stand-in-Y Mammary Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:1093-100. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.10.029.
- Lev-Ran O, Paz Y, Pevni D, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: Midterm results of composite versus in situ crossover graft. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:704-11. doi:10.1016/S0003-4975(02)03791-8.
- Glineur D, Hanet C, Poncelet A, et al. Comparison of bilateral internal thoracic artery revascularization using in situ or Y graft configurations: a prospective randomized clinical, functional, and angiographic midterm evaluation. *Circulation*. 2008;118:216-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.751933.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Yanagawa B, Verma S, Jüni P, et al. A systematic review and meta-analysis of in situ versus composite bilateral internal thoracic artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:1108-16.e16. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.11.027.
- Neragi-Miandoab S, Michler RE, Lalezaradeh F, et al. What Is the Best Proximal Anastomosis for the Free Right Internal Thoracic Artery during Bilateral Internal Thoracic Artery Revascularization? A Prospective, Randomized Study. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:972832. doi:10.1155/2014/972832.
- Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, et al. Angiographic evaluation of flow distribution in sequential and composite arterial grafts for three vessel disease. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2012;41:763-9. doi:10.1093/ejcts/ezr057.

Заключение

При комбинированном БиМКШ накладывалось больше дистальных анастомозов с ВГА, при этом время ишемии миокарда не отличалось между группами. Мы не обнаружили статистически значимой разницы в частоте периоперационного ИМ, инсульта, медиастинита, ОПП, выполнения рестернотомии по поводу кровотечения, госпитальной летальности и 30-ти дневной летальности. Но в то же время ОР развития ПОФП был статистически значимо меньше при использовании обеих ВГА *in situ*.

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



Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced”

Виллевалде С. В., Галявич А. С., Виноградова Н. Г.*, Володина Е. Н., Гайсин И. Р., Гиляревский С. Р., Грехова Л. В., Гурьянова Ю. А., Гусева П. С., Дупляков Д. В., Езов А. В., Закирова Н. Э., Золотова Ю. В., Исаков А. В., Канышева С. В., Ким З. Ф., Кузьмин В. П., Маркиянова С. С., Помосов С. А., Ребров А. П., Тарловская Е. И., Толстов С. Н., Фомин И. В., Хасанов Н. Р., Шутлов А. М.

На состоявшемся 6 ноября 2020 г. онлайн-совещании экспертов были рассмотрены результаты исследований препарата класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME и EMPEROR-Reduced. Проанализированы сердечно-сосудистые и почечные исходы при лечении эмпаглифлозином пациентов с и без сахарного диабета 2 типа. Принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглифлозина и его применения в клинической практике у больных хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-Reduced, исследование EMPA-REG OUTCOME.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

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

ДИ — доверительный интервал, иНГК2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 17.06.2021

Принята к публикации 23.06.2021



Для цитирования: Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced”. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4562. doi:10.15829/1560-4071-2021-4562

Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial “A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”

Villevalde S. V., Galyavich A. S., Vinogradova N. G.*, Volodina E. N., Gaisin I. R., Gilyarevsky S. R., Grekhova L. V., Guryanova Yu. A., Guseva P. S., Duplyakov D. V., Ezhov A. V., Zakirova N. E., Zolotova Yu. V., Isakov A. V., Kanysheva S. V., Kim Z. F., Kuzmin V. P., Markiyanova S. S., Pomosov S. A., Rebrov A. P., Tarlovskaya E. I., Tolstov S. N., Fomin I. V., Khasanov N. R., Shutov A. M.

An online meeting of experts held on November 6, 2020 describes the results of EMPA-REG OUTCOME and EMPEROR-Reduced trials on sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin. We analyzed cardiovascular and renal outcomes in patients with and without type 2 diabetes (T2D) receiving empagliflozin. A number of proposals and recommendations have been adopted regarding the further study of the cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its practical use in patients with heart failure, regardless of the T2D presence.

Keywords: empagliflozin, heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-Reduced trial, EMPA-REG OUTCOME trial.

Relationships and Activities. The Expert Council was supported by Boehringer Ingelheim LLC.

*Corresponding author:
vinogradovang@yandex.ru

Received: 17.06.2021 Accepted: 23.06.2021

For citation: Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial “A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4562. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4562

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — важная проблема отечественной кардиологии вследствие роста заболеваемости и распространенности, которые наблюдаются несмотря на усилия по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), предпринятые на государственном уровне. По данным эпидемиологической программы исследований ЭПОХА-ХСН, 7% населения в Российской

Федерации (РФ) страдает ХСН, причем доля пациентов с клинически тяжелой ХСН (III-IV функциональных классов) продолжает неуклонно расти в течение последних 18 лет [1, 2]. Абсолютное число больных ХСН возрастает вследствие увеличения продолжительности жизни населения и за счет совершенствования методов лечения пациентов с ССЗ и сахарным диабетом (СД) [3, 4].

Несмотря на существенные достижения в лечении пациентов с ХСН, в реальной клинической практике смертность от ХСН сохраняется на высоком уровне [2, 5]. Известно, что наличие ХСН увеличивает смертность больных на 5-17,8% в год в зависимости от степени тяжести ХСН и коморбидности, со значительным увеличением риска смерти при сочетании ХСН и СД [3].

Эксперты различных стран мира оценивают стоимость ведения пациентов с ХСН как высокую, особенно при наличии повторной госпитализации [6-8]. По данным Американской ассоциации сердца, более половины всех затрат на ведение пациентов с ХСН приходилось именно на госпитализации по поводу декомпенсации ХСН [9, 10]. К сожалению, точный учет бремени ХСН в РФ невозможен, т.к. в амбулаторной практике ХСН не учитывается, а при госпитализации расценивается как осложнение различных заболеваний, и ведущим кодом по МКБ-10 в этом случаев чаще всего становится ишемическая болезнь сердца. По данным исследования в реальной клинической практике в РФ госпитализируются повторно до 78% пациентов в течение двух лет наблюдения [11].

Госпитализации не только увеличивают затраты на ведение пациентов с ХСН, но и являются важной конечной точкой клинических исследований, т.к. служат индикатором ухудшения прогноза и увеличения риска смерти у пациентов с ХСН [12]. Пациенты, которые госпитализируются 1 раз в 6 мес. или 2 раза в год, европейскими экспертами расцениваются как целевая группа для интенсификации терапии ХСН [13].

Важным предиктором плохого прогноза как для пациентов с ССЗ и ХСН, так и для пациентов с СД 2 типа является прогрессирующее ухудшение функции почек. Необходимость профилактики ухудшения фильтрационной функции у пациентов с ХСН и СД 2 типа и связанного с этим снижения риска сердечно-сосудистых осложнений не вызывает сомнений [14-16].

Выживаемость пациентов с ХСН, особенно при наличии госпитализации в анамнезе, остается неудовлетворительной [17, 18], что требует широкого внедрения инновационных методов лечения данной патологии в реальную клиническую практику. Таким инновационным лечением пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, включая ХСН, является применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК2), реализующим мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН) и снижения потери почечной функции, что было продемонстрировано в исследованиях EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) и EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) [12, 19-22].

Результаты совещания

6 ноября 2020г состоялось онлайн-совещание экспертов Приволжского федерального округа, посвященное результатам многоцентрового исследования EMPEROR-Reduced, которые впервые были представлены на виртуальном конгрессе Европейского общества кардиологии 29 августа 2020г. Исследование EMPEROR-Reduced посвящено оценке безопасности и эффективности добавления эмпаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо к доказанной терапии у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Во вступительном слове профессор А. С. Галевич обратил внимание на существующую в актуальных рекомендациях по лечению ХСН этапность назначения базисной терапии и предложил рассмотреть место иНГК2 в схеме лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ).

В докладе профессора Н. Р. Хасанова “Сердечно-сосудистые исходы в исследованиях иНГК2” проведен анализ исследований сахароснижающих препаратов с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности и подчеркнуто, что эмпаглифлозин — единственный лекарственный препарат из класса иНГК2, доказавший снижение сердечно-сосудистой смертности в популяции пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в исследовании EMPA-REG OUTCOME, а также и в подгруппах [12]. Далее представлены данные исследования реальной клинической практики EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety), в котором было показано, что инициация терапии эмпаглифлозином по сравнению с ингибитором дипептидилпептидазы 4 типа ситаглиптином у пациентов с СД 2 типа с и без ССЗ в анамнезе ассоциировалась со снижением риска госпитализаций по причине СН [23]. В докладе подчеркнута высокая безопасность применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия СД 2 типа [22]. С учетом этих данных, отношение к иНГК2 как к классу сахароснижающих препаратов должно быть пересмотрено и определено их место в лечении ССЗ.

Доклад профессора Е. И. Тарловской содержал исчерпывающую информацию по исследованию EMPEROR-Reduced. Исследование, в котором участвовали 3730 пациентов с ХСН II-IV функциональных классов и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, продемонстрировало существенное положительное многофакторное влияние иНГК2 эмпаглифлозина независимо от наличия СД: по сравнению с плацебо снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН на 25% (относительный риск (RR) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,86; $p < 0,001$), общего числа госпитализаций по причине СН на 30% (RR 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85; $p < 0,001$), скорости ухудшения почечной функции (абсолютная разница снижения рас-

четной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 1,73 (95% ДИ 1,10–2,37 мл/мин/1,73 м² в год; $p < 0,001$) [22]. Исследование EMPEROR-Reduced продемонстрировало, что в группах больных СНнФВ с разной исходной функцией почек эмпаглифлозин снижал риск развития комбинированной конечной почечной точки (хронический диализ или трансплантация почек, или устойчивое снижение рСКФ на 40% и более или устойчивое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходной рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² или < 10 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходной рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) на 50% (RR 0,50; 95% ДИ 0,32–0,77) и статистически значимо уменьшал темп прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) вне зависимости от наличия СД. Исследование EMPEROR-Reduced продемонстрировало, что у пациентов с СНнФВ частота неблагоприятных явлений при приеме эмпаглифлозина или плацебо не различалась, вне зависимости от наличия СД, за исключением неосложненных генитальных инфекций (1,7% vs 0,6%) [22]. Необходимо отметить, что из исследования исключались пациенты с СКФ < 20 мл/мин/1,73 м², т.е. впервые в истории изучения иНГК2 включались пациенты с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Согласно предопределенному анализу, эффективность эмпаглифлозина в отношении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН сохранялась во всех подгруппах, в т.ч. независимо от этиологии и базисного лечения ХСН. Е. И. Тарловская озвучила обновленную позицию Европейской ассоциации сердечной недостаточности об иНГК2 от 17 октября 2020г о роли иНГК2 при СН, согласно которой дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются для снижения комбинированного риска госпитализации по причине СН и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с симптомами СН и сниженной ФВ ЛЖ, уже получающих медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями и независимо от наличия СД 2 типа [24].

В докладе “Статистический анализ EMPEROR-Reduced — какие выводы необходимо учесть для практической медицины” профессора С. Р. Гиляревского представлен подробный анализ и сравнение исследований DAPA-HF (The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) и EMPEROR-Reduced у пациентов с СНнФВ. С. Р. Гиляревский обратил внимание на большую клиническую тяжесть пациентов в исследовании EMPEROR-Reduced и на дополнительный фактор, который учитывался при формировании первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF — неотложное обращение за медицинской помощью при ухудшении течения СН [25]. Эти факты могли повлиять на скорость накопления суммарной эффективности применяемых препаратов и различия в продолжительности исследований, хотя по основным заявленным исходам очевидно, что дапаглифлозин и эмпаглифлозин име-

ют сходную эффективность. Отмечено, что в исследовании EMPEROR-Reduced пациенты в 2 раза чаще получали более современную терапию препаратом из класса ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов, чем в исследовании DAPA-HF, что не помешало эмпаглифлозину “проявить” свою эффективность. Важным различием двух представленных исследований является то, что в исследовании EMPEROR-Reduced была установлена и статистически значимо определена вторичная точка нефропротекции у пациентов с СНнФВ, а минимальная СКФ для включения в исследование была в EMPEROR-Reduced на 10 мл/мин/1,73 м² ниже, чем в DAPA-HF.

В докладе Н. Г. Виноградовой “Какие эффекты иНГК2 наиболее значимы в терапии пациентов с ХСН?” подчеркнута значимость для клинической практики госпитализаций по причине СН как маркера нестабильного течения ХСН и события, которое увеличивает риск смерти пациентов с ХСН и повышает экономическое бремя ХСН на популяционном уровне. Поэтому анализ такой конечной точки как госпитализации по причине СН представляет не только научный интерес, но и большую практическую пользу. Новые методики лечения ХСН, доказавшие снижение риска госпитализаций по причине СН, будут способствовать формированию стабильного клинического течения ХСН, улучшению прогноза жизни больных и снижению затрат системы здравоохранения. Очень важно использовать лекарственные средства, которые дают быстрый результат. К примеру, в субанализе исследования EMPEROR-Reduced было показано, что преимущество эмпаглифлозина в отношении профилактики повторных госпитализаций впервые достигло статистической значимости по сравнению с плацебо уже через 12 дней после рандомизации, и статистическая значимость сохранялась на протяжении всего периода исследования [26]. Причем риск повторной госпитализации на терапии эмпаглифлозином снижался независимо от этиологии ХСН, уровня гликированного гемоглобина и статуса СД. Около трети пациентов с ХСН, перенесших госпитализацию по причине СН, имели ХБП 3–5 стадии [27], поэтому сохранение почечной функции, доказанное в исследовании EMPEROR-Reduced, имеет большое практическое значение.

В докладе профессора А. М. Шутова “Кардиоренальный континуум и ХСН. Результаты клинических исследований и их значимость для клинической практики” подчеркнута важность включения в исследование EMPEROR-Reduced пациентов с СКФ до 20 мл/мин/1,73 м² и включения большего числа пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². А. М. Шутов отметил, что в настоящее время, помимо этого исследования, нет данных о том, что какие-либо кардиологические препараты положительно влияют на состояние пациентов с ХБП 4–5 стадий. Очень важно, что у пациентов с ХСН и СКФ от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² в исследовании ока-

зался прекрасный результат по первичной конечной точке. Более того, по данным субанализа EMPEROR-Reduced, снижение риска первичной конечной точки на терапии эмплаглифлозином наблюдалось как у пациентов с, так и без ХБП [28]. Нефропротективные механизмы иНГК2 многофакторны, один из ведущих — это снижение гиперфильтрации в клубочках. Эмплаглифлозин продемонстрировал нефропротективный эффект, замедляя прогрессирование падения функции почек у пациентов, исходно имевших ХБП, и у больных без ХБП. Важно, что лечение эмплаглифлозином не сопровождалось увеличением риска острого почечного повреждения и гиперкалиемии по сравнению с плацебо, и, следовательно, это безопасная терапия. Эмплаглифлозин обязательно войдет в практику нефрологов, т.к. снижает частоту почечных событий у пациентов с ХСН исходно с/без ХБП, а также по всему спектру фильтрационной функции почек, включая подгруппу пациентов с СКФ до 20 мл/мин/1,73 м² при низкой частоте нежелательных явлений.

Заключительный доклад профессора С. В. Вилле-вальде “Пациенты с хронической сердечной недостаточностью — таргетная группа для программ, направленных на снижение смертности от болезней системы кровообращения” обозначил ХСН как важную современную проблему отечественной кардиологии, а пациентов с ХСН — как целевую группу для вмешательств, направленных на снижение смертности от болезней системы кровообращения [29]. Необходимо формировать новые подходы к лечению и мониторингу заболеваемости и смертности в данной категории пациентов. Внимание уделено формированию специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН. Целесообразно изменение алгоритма лечения СНнФВ, в котором иНГК2 должны быть назначены как можно скорее для быстрого и эффективного снижения рисков неблагоприятных исходов при хорошей переносимости терапии. Важное значение будет иметь расширение льготного лекарственного обеспечения для пациентов с ХСН.

Обсуждение

В рамках дискуссии всем присутствующим экспертам был задан вопрос: *на каком этапе подбора терапии у пациентов с СНнФВ назначение эмплаглифлозина будет более правильным?*

Практически единогласно эксперты высказались за внедрение иНГК2 в базовую терапию ХСН со сни-

женной ФВ ЛЖ наряду с существующими классами препаратов (блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторами, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов). Причем следует рекомендовать назначение иНГК2 всем пациентам с СНнФВ независимо от степени тяжести и в кратчайшие сроки. Расширение базисной терапии СНнФВ за счет внедрения иНГК2 позволит быстро и эффективно улучшить прогноз пациентов, даже тех, кто на первый взгляд клинически стабилен.

Второй вопрос: *настало ли время уйти от ступенчатого подхода к терапии СНнФВ?* Эксперты высказали мнение, что строгая этапность в назначении базисной терапии ХСН может ограничивать применение эффективных препаратов из класса иНГК2, т.к. формирует в представлении врача образ препарата “только для тяжелых пациентов с ХСН”. В исследование EMPEROR-Reduced включались и стабильные пациенты с низкой ФВ ЛЖ, которые имели выраженные преимущества по сравнению с группой плацебо. Большинство экспертов высказалось за параллельное и одновременное назначение иНГК2 с другими базисными препаратами для лечения ХСН.

Третий вопрос: *возможно ли рекомендовать эмплаглифлозин к применению не только с формулировкой “для снижения сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине СН”, но и по показанию “для замедления прогрессирования ХБП”?* Эксперты высказались в поддержку данного показания для назначения эмплаглифлозина с учетом значительной эффективности данного препарата среди пациентов с ХСН независимо от анамнеза ХБП при наличии высокой безопасности данного лечения.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было принято решение:

При обновлении действующих клинических рекомендаций “Хроническая сердечная недостаточность” рассмотреть включение препаратов класса иНГК2 (дапаглифлозина, эмплаглифлозина) в список болезней-модифицирующей (базисной) терапии СНнФВ с возможностью одновременного назначения с другими базисными препаратами для лечения СНнФВ независимо от наличия СД 2 типа.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

Литература/References

1. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (EPOCH, hospital stage). Journal of Heart Failure. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63-8.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. Kraiem N, Polyakov DS, Fomin IV, et al. Time-related changes in prevalence of chronic heart failure and diabetes mellitus in Nizhny Novgorod Region between 2000 and 2017. Kardiologia. 2018;58(2S):25-32. (In Russ.) Краием Н., Поляков Д.С., Фомин И.В. и др. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. Кардиология. 2018;58(2S):25-32. doi:10.18087/cardio.2439.

4. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. doi:10.14341/DM8664.
5. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiia*. 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
6. Correction to "Rehospitalization in a national population of home health care patients with heart failure". *Health Services Research*. 2017;52(5):1958-60. doi:10.1111/1475-6773.12761.
7. Bello NA, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2014;7(4):590-5. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001281.
8. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(1):131-45. doi:10.1007/s10741-017-9661-0.
9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666.
10. Blecker S, Paul M, Taksler G, et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1259-67. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.038.
11. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiia*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
13. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35. doi:10.1002/ehfj.1236.
14. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0192895. doi:10.1371/journal.pone.0192895.
15. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, et al. Type 2 diabetes and the kidney: insights from cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1790-800. doi:10.1111/dom.13743.
16. Lessey G, Stavropoulos K, Papademetriou V. Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:365-73. doi:10.2147/VHRM.S203925.
17. Vinogradova NG. The prognosis of patients with chronic heart failure, depending on adherence to observation in a specialized heart failure treatment center. *Kardiologiia*. 2019;59(10S):13-21. (In Russ.) Виноградова Н.Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(10S):13-21. doi:10.18087/cardio.n613.
18. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
19. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
20. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411-9. doi:10.1016/S2213-8587(16)00052-8.
21. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
23. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Circulation*. 2019;139(25):2822-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177.
24. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure (an update on the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1984-6. doi:10.1002/ehfj.2026.
25. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
27. Fomin IV, Vinogradova NG. Rationale of specialized medical care for patients with chronic heart failure in the Russian Federation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):44-53. (In Russ.) Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Обоснование специализированной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):44-53. doi:10.21886/2712-8156-2020-1-3-44-53.
28. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
29. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;1(1):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;1(1):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.



Случай консервативной терапии наружного разрыва миокарда у пациента с передним инфарктом миокарда

Бейшенкулов М. Т., Чазымова З. М., Калиев К. Р., Токтосунова А. К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М. Х.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, разрыв миокарда, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан.

Бейшенкулов М. Т. — профессор, д.м.н., зав. отделением ургентной кардиологии и реанимации, ORCID: 0000-0002-3005-8145, Чазымова З. М.* — н.с. отделения ургентной кардиологии и реанимации, ORCID: 0000-0002-4979-2286, Калиев К. Р. — н.с. отделения ургентной кардиологии и реанимации, ORCID: 0000-0002-5329-452X, Токтосунова А. К. — м.н.с. отделения ургентной кардиологии и реанимации, ORCID: 0000-0002-2979-3126, Мадярова Ы. М. — м.н.с. отделения ургентной кардиологии и реанимации, ORCID: 0000-0003-2121-8669, Дадабаев М. Х. — профессор, д.м.н., зав. отделением рентгенологии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-5825-2866.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): chzalina88@gmail.com

АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма/эхокардиография.

Рукопись получена 07.12.2020

Рецензия получена 13.12.2020

Принята к публикации 01.05.2021



Для цитирования: Бейшенкулов М. Т., Чазымова З. М., Калиев К. Р., Токтосунова А. К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М. Х. Случай консервативной терапии наружного разрыва миокарда у пациента с передним инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4289. doi:10.15829/1560-4071-2021-4289

Conservative therapy for external myocardial rupture in a patient with anterior myocardial infarction: a case report

Beishenkulov M. T., Chazymova Z. M., Kaliev K. R., Toktosunova A. K., Madyarova Y. M., Dadabaev M. Kh.

Keywords: myocardial infarction, myocardial rupture, echocardiography.

M. M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyzstan.

Relationships and Activities: none.

Beishenkulov M. T. ORCID: 0000-0002-3005-8145, Chazymova Z. M.* ORCID: 0000-0002-4979-2286, Kaliev K. R. ORCID: 0000-0002-5329-452X, Toktosunova A. K. ORCID: 0000-0002-2979-3126, Madyarova Y. M. ORCID: 0000-0003-2121-8669, Dadabaev M. Kh. ORCID: 0000-0001-5825-2866.

*Corresponding author: chzalina88@gmail.com

Received: 07.12.2020 **Revision Received:** 13.12.2020 **Accepted:** 01.05.2021

For citation: Beishenkulov M. T., Chazymova Z. M., Kaliev K. R., Toktosunova A. K., Madyarova Y. M., Dadabaev M. Kh. Conservative therapy for external myocardial rupture in a patient with anterior myocardial infarction: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4289. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4289

Разрыв миокарда является одним из грозных осложнений инфаркта миокарда (ИМ), на долю которого в дореперфузионную эпоху приходилось до 30% госпитальной смертности. Масштабное развитие и внедрение реперфузионной терапии значительно улучшило исходы пациентов с ИМ, резко снизив смертность и частоту механических осложнений при ИМ. Исследования последних 35 лет выявили такие важные факторы риска развития разрыва миокарда, как первичный ИМ, передняя и боковая локализация ИМ, большой размер некроза, женский пол, возраст (старше 70 лет), стойкое повышение сегмента ST, стойкая артериальная гипертензия, рецидивирование ангинозных приступов, позднее обращение за медицинской помощью, безуспешная реперфузия у лиц молодого возраста [1, 2].

В качестве примера приводим следующий клинический случай. Пациентка Б., 56 лет около 15 лет

страдала гипертонической болезнью (повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст.), эпизодически принимала гипотензивные препараты. Ранее физические нагрузки переносила удовлетворительно. Пациентка заболела остро 26.04.2020г, когда внезапно появились давящие, сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую подлопаточную область, продолжительностью ~1 ч, сопровождающиеся холодным потом. Кардиологической бригадой скорой медицинской помощи на снятой электрокардиограмме (ЭКГ) выявлена элевация сегмента ST в отведениях V2-V6, I, AVL на 4 мм, частота сердечных сокращений 96 уд./мин (рис. 1). На догоспитальном этапе болевой синдром купирован морфином, также в течение 30 мин была проведена тромболитическая терапия (стрептокиназа). Пациентка госпитализирована в отделение ургентной кардиологии Национального центра кардиологии и терапии

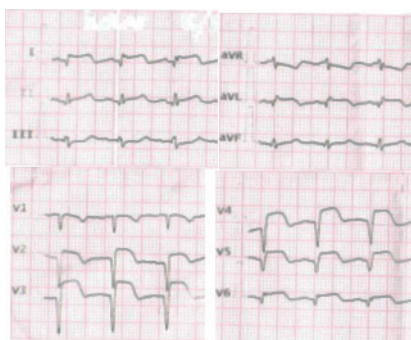


Рис. 1. ЭКГ пациентки Б. исходно.

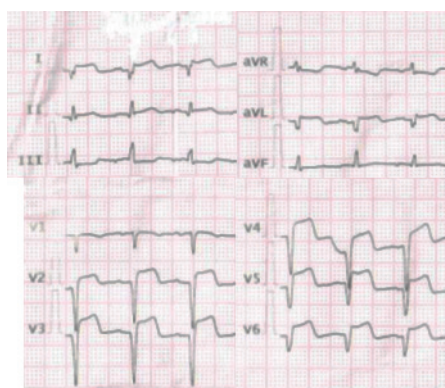


Рис. 2. ЭКГ пациентки Б. через 1,5 ч после тромболиза.

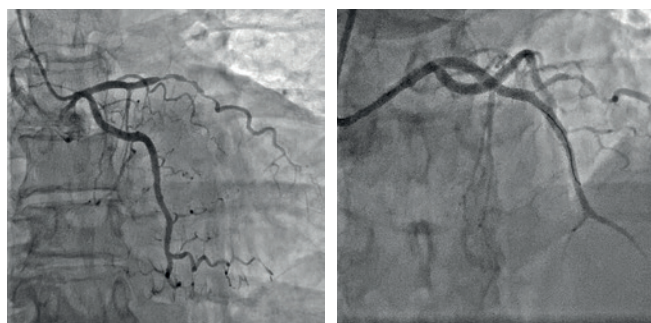


Рис. 3. Коронароангиография пациентки Б. до и после стентирования передней нисходящей артерии.

имени академика М. Миррахимова спустя 1,5 ч от начала болевого синдрома с диагнозом: “Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. СН IV (KILLIP)”.

Пациентка поступила в крайне тяжелом состоянии с признаками кардиогенного шока (АД 60/40 мм рт.ст., холодный пот, бледность кожных покровов), незамедлительно была начата инфузия инотропных препаратов (дофамин в дозе 5-10 мкг/кг/мин, под контролем уровня АД), даны были антиагреганты (клопидогрель 300 мг, аспирин 250 мг). В связи с отсутствием реперфузии по данным ЭКГ спустя 1,5 ч после проведения тромболитической терапии (рис. 2) пациентке было проведено чрескожное коронарное вмешательство.

Коронароангиография пациентки показала: правый тип кровообращения, окклюзия 2 типа в средней трети передней нисходящей артерии (сразу после отхождения первой диагональной ветви), TIMI 0, стенозы в устье диагональной ветви 75%; неровность контуров огибающей ветви, TIMI III, стеноз в средней трети правой коронарной артерии 75%, TIMI III. Проведено было стентирование 6-7 сегментов передней нисходящей артерии стентом с лекарственным покрытием. На контрольной коронарокардиографии передняя нисходящая артерия была проходима, контрастировалась на всем протяжении, признаков тромбоза и диссекции не было, TIMI III (рис. 3).

Несмотря на принимаемые меры лечения, состояние пациентки оставалось тяжелым, на фоне кардиогенного шока отмечались признаки острого почечного повреждения (скорость клубочковой фильтрации составила 17 мл/мин/1,73 м²), острой энцефалопатии. По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) сердца (табл. 1) на фоне акинеза среднего и апикального сегментов межжелудочковой перегородки, передней и боковой стенок левого желудочка (ЛЖ) с захватом верхушки ЛЖ, отмечалась сепарация листков перикарда в диастолу — 1,2 см за задней и боковой стенками

Таблица 1

Данные ЭхоКГ пациентки Б.

Параметр	Показатель (исходно)	Показатель (при выписке)	Показатель (спустя 9 мес.)
Левое предсердие	4,2 см	4,1 см	3,7 см
Объем левого предсердия	39 мл/м ²	42 мл/м ²	37,4 мл/м ²
Конечно-диастолический объем ЛЖ	118 мл ³	157 мл ³	155 мл ³
Конечно-систолический объем ЛЖ	84 мл ³	104 мл ³	88 мл ³
Конечно-диастолический размер ЛЖ	6,3 см	6,3 см	4,8 см
Конечно-систолический размер ЛЖ	5,1 см	5,0 см	3,0 см
Фракция выброса ЛЖ	29% (Simpson)	34% (Simpson)	43% (Simpson)
Передне-задний размер ПЖ	2,6 см	2,8 см	2,87 см
Правое предсердие	3,8х4,2 см	3,5х4,0 см	3,2х4,0 см
Среднее легочное артериальное давление	34 мм рт.ст.	34 мм рт.ст.	30 мм рт.ст.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

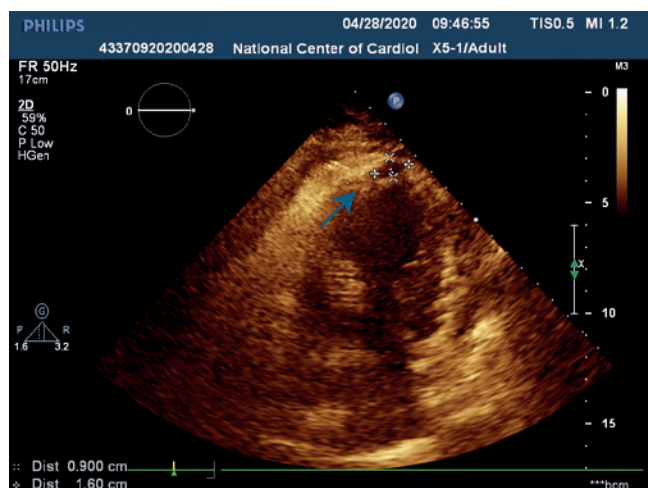


Рис. 4. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки Б.

Примечание: апикальная 2-х камерная позиция: сепарация листков перикарда в диастолу — 1,2 см за задней и боковой стенками ЛЖ, у верхушки — 0,8 см за счет наружного разрыва миокарда, под ним эхонегативное пространство размером 1,6х0,9 см (место разрыва миокарда).

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

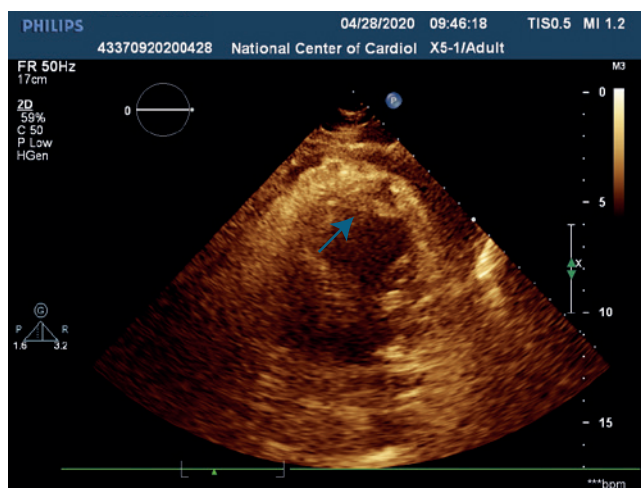


Рис. 5. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки Б.

Примечание: парастеральная позиция ЛЖ по короткой оси: полость перикарда заполнена отложениями фибрина умеренной эхогенности. В области верхушки ЛЖ лоцируется дополнительный эхосигнал (пристеночный тромб).

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

ЛЖ, у верхушки — 0,8 см за счет наружного разрыва миокарда. Вся полость перикарда заполнена отложениями фибрина умеренной эхогенности. В области верхушки со стороны полости ЛЖ лоцировался дополнительный эхосигнал (пристеночный тромб) размером 2,7х1,6 см, под которым визуализировалось эхонегативное пространство размером 1,6х0,9 см (место разрыва миокарда) (рис. 4, 5). Кровоток через место разрыва миокарда не определялся.

Пациентка осмотрена кардиохирургом, рекомендовано экстренное хирургическое лечение, от которого она категорически отказалась. Консервативная терапия была продолжена в виде инфузии дофамина со скоростью 5-10 мкг/кг/мин под контролем уровня АД, стимуляция диуреза (фуросемид внутривенно в дозе 20-60 мг/сут., под контролем водного баланса и скорости клубочковой фильтрации почек), антикоагулянтной терапии (гепарина), статинов, приема двойной антиагрегантной терапии. В динамике к 4 дню госпитализации удалось гемодинамически стабилизировать пациентку, АД удерживалось самостоятельно без применения симпатомиметиков на уровне 120/70-115/60 мм рт.ст. По стабилизации состояния были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы. К моменту выписки у больной снизились уровни трансаминаз (аспартатаминотрансферазы до 25,6 Е/л, аланинаминотрансферазы до 35,2 Е/л), значительно улучшилась фильтрационная способность почек, скорость клубочковой фильтрации составила 52 мл/мин/1,73 м². Больная была активизирована до ходьбы на 20 метров.

На контрольной ЭхоКГ улучшилась сократительная функция ЛЖ (табл. 1), фракция выброса ЛЖ

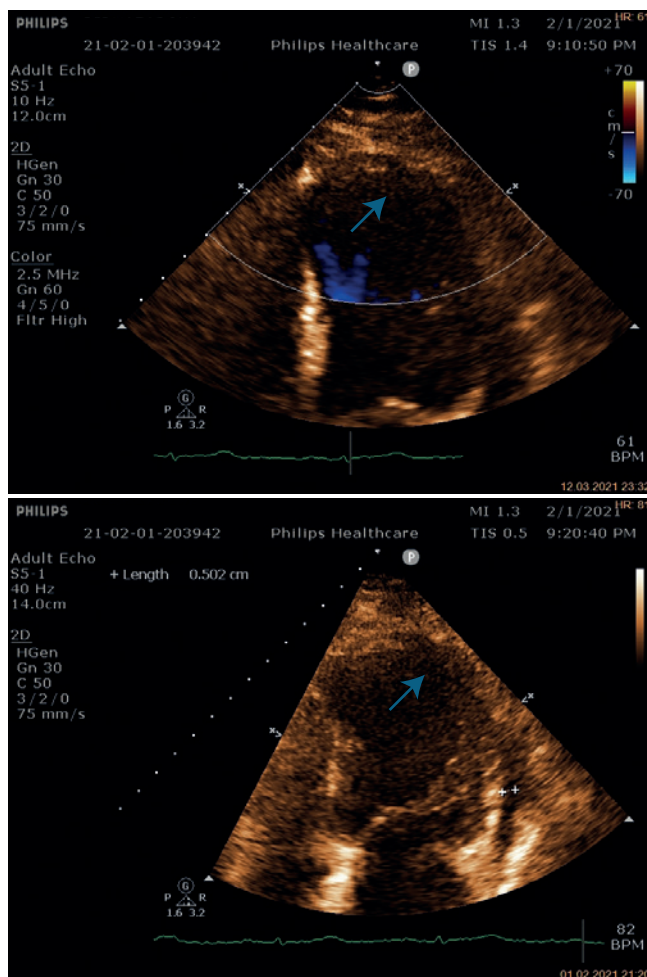


Рис. 6. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки Б.

Примечание: апикальная 2-х камерная позиция: листки перикарда уплотнены, утолщены за счет реорганизации гемоперикарда, за задней стенкой ЛЖ определяется спаечный процесс.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

увеличилась до 34%. Сохранился акинез среднего и апикального сегментов межжелудочковой перегородки, передней и боковой стенок ЛЖ с захватом верхушки ЛЖ за счет формирования аневризмы ЛЖ. Сепарация листков перикарда в диастолу — 0,9 см за задней и боковой стенками ЛЖ, у верхушки — 0,6 см.

Пациентка была выписана домой на 14 день заболевания. После выписки пациентке был рекомендован прием двух антиагрегантов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика, статина, бета-блокатора, спиронолактона. В перспективе планировалось проведение оперативного лечения.

Повторное обследование проведено через 9 мес. после ИМ. По данным ЭхоКГ отмечается дальнейшее улучшение сократительной функции ЛЖ (табл. 1), фракция выброса ЛЖ достигла 43%. Отмечается акинез и выбухание среднего и апикального сегментов межжелудочковой перегородки, апикальных сегментов передней, боковой и нижней стенок ЛЖ с захватом верхушки ЛЖ, в остальных участках определяется гиперкинез. Листки перикарда уплотнены, утолщены за счет реорганизации гемоперикарда, за задней стенкой ЛЖ определяется спаечный процесс. Вдоль боковой стенки ЛЖ определяется незначительное эконегативное пространство (сепарация в области борозды 0,67 см вдоль боковой стенки ЛЖ 0,47 см) (рис. 6). Больная стабильна, компенсирована на уровне сердечной недостаточности III функционального класса (NYHA), все рекомендации по вторичной профилактике выполняет. По-прежнему категорически отказывается от оперативного вмешательства.

Обсуждение

Наиболее информативные методы диагностики разрыва миокарда включают в себя левую вентрикулографию, трансторакальную ЭхоКГ [3]; компьютерную томографию [4]. В нашем случае наиболее

доступным методом диагностики разрыва миокарда была ЭхоКГ, по данным которой был найден сам разрыв и обнаружено наличие гемоперикарда.

Лечение разрыва миокарда заключается в экстренном хирургическом вмешательстве. В данное время существует множество подходов к хирургическому лечению разрыва миокарда [5]. Однако иногда по разным причинам не удается провести хирургическое лечение. Описанный клинический случай интересен по нескольким причинам. Пациентка поступила в крайне тяжелом состоянии, с ИМ, осложненным разрывом миокарда и кардиогенным шоком. Были серьезные ограничения в выборе медикаментозных и инструментальных методов лечения. Применялись стрептокиназа, клопидогрель, дофамин, не было внутриаортальной баллонной контрпульсации, не говоря уже о других вариантах механической поддержки кровообращения. Несмотря на это, удалось провести стентирование коронарных артерий и стабилизировать состояние пациентки. Наряду с лечебными вмешательствами определенную роль в исходе заболевания сыграл случай, а именно расположение тромба ЛЖ над местом разрыва миокарда, в дальнейшем закрытие дефекта спаечным процессом. В настоящее время пациентка стабилизировалась на уровне III функционального класса по NYHA, аккуратно выполняет рекомендации по вторичной профилактике, эхокардиографически есть улучшение сократимости ЛЖ. Учитывая, что была успешно проведена реваскуляризация миокарда, в настоящее время оперативное лечение не планируется. В ближайшее время, с учетом пожелания пациентки, будет проведена компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий и затем определена тактика дополнительного лечения.

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

Литература/References

1. Honda S, Asaumi Y, Yamane T. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e000984. doi:10.1161/JAHA.114.000984.
2. Formica F, Mariani S, Singh G. Postinfarction left ventricular free wall rupture: a 17-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):150-156. doi:10.1093/ejcts/ezx271.
3. Pérez-Casares A, Cesar S, Brunet-Garcia L. Echocardiographic evaluation of pericardial effusion and cardiac tamponade. *Frontiers in pediatrics.* 2017;5:79. doi:10.3389/fped.2017.00079.
4. Pineda V, Figueras J, Moral S. Comparison of distinctive clinical and cardiac magnetic resonance features between ST elevation myocardial infarction patients with in complete myocardial rupture and those with moderate to severe pericardial effusion. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8(5):457-466. doi:10.1177/2048872617719650.
5. Misawa Y. Off-pump sutureless repair for ischemic left ventricular free wall rupture: a systematic review. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):36. doi:10.1186/s13019-017-0603-7.

VIII Международный образовательный форум “Российские дни сердца”. Дневник проекта

Ляпина И. Н. (Кемерово), Председатель Рабочей группы “Молодые кардиологи” Российского кардиологического общества (РКО), Чичкова Т. Ю. (Кемерово), Теплова Ю. Е. (Кемерово)



Впервые, после длительного периода исключительно онлайн-мероприятий, очную встречу со светилами российской кардиологии, возможность принять участие в дискуссиях и обмене опытом с ведущими специалистами Европейского общества кардиологов подарил нам VIII Международный образовательный форум “Российские Дни Сердца”. Данное мероприятие состоялось 22-24 апреля 2021г в сказочном городе Санкт-Петербург.

Особенно впечатлил масштаб Форума и его успешная реализация.

Впервые за долгое время 339 специалистов получили возможность очно участвовать в данной встрече, за онлайн-трансляциями следило более 2000 человек.

Активную поддержку РКО оказало молодым кардиологам, предоставив 49 тревел грантов врачам из 18 регионов страны.

Масштабу Форума соответствовала и его программа. Опытom делились передовые ученые Франции, Нидерландов, Швеции, Германии, Сербии, Великобритании и, конечно же, России. Разнообразное множество клинических случаев в свете обновленных рекомендаций Европейского кардиологического общества, вопросы лечения многих кардиологических патологий, а также результаты различных исследований 2020г были представлены и обсуждены.

Особый акцент ставился на новые возможности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Так, в своих докладах профессор **Jeroen Вах** (Нидерланды) и профессор **Светлана Вадимовна Виллевалде** (Россия) представили результаты рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования VICTORIA. Данное исследование подчеркнуло роль нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы — верицигуата у когорты тяжелых больных с ХСН очень высокого риска со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), недавно госпитализированных по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН) или находящихся на

внутривенной терапии диуретиками с недостаточным ответом на терапию. Дополнение стандартной терапии ХСН верицигуатом повлияло на статистически значимое снижение числа госпитализаций и смертности у данной когорты пациентов [1].

Помимо этого, профессор **Jeroen Вах** в докладе “Наиболее значимые инновации в кардиологии в 2020 году” представил результаты лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2) — эмпаглифлозином в исследовании EMPEROR-REDUCED и дапаглифлозином в исследовании DAPA-HF. Так, применение эмпаглифлозина, как и дапаглифлозина, у пациента с СН и низкой ФВ ЛЖ вне зависимости от наличия сахарного диабета продемонстрировало значительное снижение смертности от всех причин на 13% и сердечно-сосудистой смертности на 14%, снижая также риск и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН, риск ухудшения почечной функции [2].

Профессором **С. В. Виллевалде** были представлены результаты применения нового селективного активатора сердечного миозина — омекамтива мекарбила в международном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании GALACTICA-HF. У тяжелой когорты пациентов с СН и ФВ ЛЖ <35% и дополнительными факторами, такими как гипотония, недавняя госпитализация, высокий уровень NT-proBNP, применение омекамтива мекарбила, повлияло на повышение сократимости миокарда, значимо уменьшая риск повторных госпитализаций по поводу СН и летального исхода (отношение шансов 0,92; 95% доверительный интервал [0,86-0,99], $p=0,03$) по сравнению с пациентами, принимающими плацебо [3].

Профессор **Cecilia Linde** (Швеция) представила последние клинические рекомендации по лечению фибрилляции предсердий, сделав акцент на роли современных алгоритмов и физиологической электрокардиостимуляции.

В рамках обсуждения утренней сессии член-корр. Российской академии наук (РАН) **Симон Теймуразович Мацкеплишвили** (Россия) сделал короткое сообщение, напомнив о патофизиологии системы кровообращения в аспекте эхокардиографической диагностики и медикаментозного лечения пациентов с ХСН. Подобные сообщения помогают развитию клинического мышления врача, а также учат выбору пациентоориентированной стратегии лечения в условиях появления новых лекарственных препаратов.

С очень интересным докладом “Искусственный интеллект в медицине: прогресс или угроза?” выступил профессор **Martin Cowie** (Великобритания). На самом деле, отношение к искусственному интеллекту весьма неоднозначно. Martin Cowie считает, что искусственный интеллект с помощью алгоритмов и процессов предикции и классификации может помочь человеку предвидеть определенные клинические моменты, обрабатывать огромные массивы баз данных и выделять фенотипы пациентов, принимать качественные решения в короткие сроки. Были представлены области науки и практики, где искусственный интеллект уже используется: визуализационные методики, метобиомика, геномика, диагностика и классификация.

В великолепном докладе об электронном здравоохранении член-корр. РАН **Александра Олеговна Конради** (Россия) подняла несколько вопросов особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации, изменения степени вовлеченности пациента в лечение вследствие повышения медицинской осведомленности больного. Кроме того, обсуждались сложности электронного здравоохранения: организация работы, защита данных, обучение специалистов, источники финансирования. Несмотря на эти проблемы, на данный момент активно внедряются и успешно работают системы для записи пациентов на прием, телемедицинские технологии.

Основные тренды развития кардиологии и медицины были определены как развитие малоинвазивных технологий, в т.ч. робот-ассистируемых, расширение функций и миниатюризация имплантируемых устройств, развитие методов мультимодальной визуализации, а также массовое использование носимых устройств с возможностью анализа больших пластов данных и составления индивидуального прогноза на основании встроенных алгоритмов. Следует понимать, что внедрение технологий сопряжено с целым рядом этических и правовых проблем, а также необходимостью обеспечения информационной безопасности и защиты данных.

Благодарим сопредседателей Форума, академика РАН, президента РКО **Евгения Владимировича Шляхто** (Россия) и профессора **Michel Komajda** (Франция) за столь насыщенную и разностороннюю программу!

Все знания, полученные во время Форума, продолжат свое распространение по территории Российской Федерации во благо жизни наших пациентов!

Хочется выразить огромную благодарность руководству РКО за прекрасно организованное мероприятие, а также грантовую поддержку молодых кардиологов для участия в нем.

Благодарим Рабочую группу молодых кардиологов за активность и стремление к реализации новых планов! Быть частью команды РКО — гордость для Нас!



Доклад академика РАН, Президента РКО, Шляхто Е. В.



Академик РАН, Президент РКО, Шляхто Е. В. и представители Рабочей группы "Молодые кардиологи" РКО.



Представители Рабочей группы "Молодые кардиологи" РКО.

Литература/References

1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
2. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
3. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):105-16. doi:10.1056/NEJMoa2025797.



Компания Pfizer в России

ООО «Пфайзер Инновации»
123112 Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», 22 этаж
Тел.: +7 495 287 50 00, Факс: +7 495 287 53 00
www.pfizer.ru

Контакты для СМИ:

Чепинога Александр
Alexander.Chepinoga@pfizer.com



Пресс-релиз

Клиническое исследование ARISTOTLE отмечает десятилетний юбилей

В этом году научное сообщество отмечает 10 лет с завершения масштабного исследования ARISTOTLE, продемонстрировавшего превосходство апиксабана над варфарином в снижении риска инсульта и системной эмболии, большого кровотечения и общей смертности, и изменившего парадигму терапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП).

ARISTOTLE — исследование фазы III по применению апиксабана по сравнению с варфарином у 18201 пациента, завершившееся в сентябре 2011г и процитированное более 8 тысяч раз. Результаты исследования стали основанием для рассмотрения и последующей регистрации препарата, оказав значительное влияние на изменение стандартов лечения пациентов с НФП и существенно повысив его эффективность.

В мае 2019г исследование ARISTOTLE вошло в престижный список «Дюжина Дрэзена: статьи, изменившие клиническую практику с 2000 года» — рейтинг, составленный главным редактором New England Journal of Medicine, доктором Джеффри Дрэзеном. Эксперт назвал ARISTOTLE «одним из 12 оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику и жизне-спасающих исследований за последние 19 лет»¹.

«Исследование ARISTOTLE — одно из знаковых для мирового медицинского сообщества. Мы гордимся своим участием в этом прорывном проекте и тем, что его результаты уже на протяжении десятилетия помогают обеспечить пациентов инновационной терапией», — сообщил Кирилл Тверской, медицинский директор Pfizer в России и Беларуси.

Эликвис® (апиксабан) — селективный пероральный ингибитор Ха фактора свертывания крови, сегодня широко используемый в клинической практике

в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с НФП, профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, а также назначаемый для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

По данным за I полугодие 2020г препарат был назван оральным антикоагулянтом № 1 в мире по количеству дней назначенного лечения пациентам по показаниям НФП и ВТЭ по данным аналитической платформы IQVIA MIDAS*.

Осенью прошлого года Эликвис® был признан Лучшим рецептурным брендом в России по версии IQVIA RX AWARDS по итогам исследования ФармаТренд. За период с июля 2019г по июнь 2020г он продемонстрировал наибольший прирост продаж в абсолютных цифрах среди рецептурных препаратов розничного сегмента на российском рынке².

* Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 мес. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе прямого орального антикоагулянта (апиксабан 2 раза/сут., дабигатран 2 раза/сут., эдоксабан 1 раз/сут., ривароксабан 1 раз/сут.). Дни назначенного лечения антагонистами витамина К основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS^{3,4,5}. Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ10.

² IQVIA. Absolute Revenue growth PharmaTrend MAT 06/2020.

³ IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data.

⁴ IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20.

⁵ NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

¹ Drazen's Dozen: articles that changed practice since 2000. The New England Journal of Medicine. <https://cdn.nejm.org/pdf/Drzens-Dozen.pdf>

Pfizer: Передовые решения, меняющие жизни пациентов

Применяя инновации и используя глобальные ресурсы, Pfizer работает для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Мы стремимся устанавливать высокие стандарты качества и безопасности проводимых исследований, разработки и производства лекарств. Портфель продуктов компании включает лекарственные препараты, в т.ч. вакцины, а также хорошо известные во всем мире витамины и другую продукцию, способствующую поддержанию здоровья.

Ежедневно сотрудники Pfizer работают в развитых и развивающихся странах над улучшением профилактики и лечения наиболее серьезных заболеваний современности. Следуя своим обязательствам как ведущей биофармацевтической компании мира, Pfizer сотрудничает со специалистами здравоохра-

нения, государственными органами и научными сообществами с целью обеспечения и расширения доступности надежной, качественной медицинской помощи по всему миру.

Вот уже 170 лет Pfizer старается улучшить жизнь тех, кто рассчитывает на нас.

Для того, чтобы узнать о деятельности Pfizer подробнее, пожалуйста, посетите наш сайт www.pfizer.ru

Также, чтобы узнать о компании больше, вы можете подписаться на наши страницы в социальных сетях ВКонтakte (<https://vk.com/pfizer.eurasia>) и Instagram (<https://www.instagram.com/pfizer.eurasia>).

Служба медицинской информации Pfizer:
medinfo@pfizer.com, www.pfizermedinfo.ru
PP-ELI-RUS-1237

Актуально на 18 марта 2021г.

Краткая информация о препарате Эликвис®

МНН: апиксабан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.

Показания к применению

- Профилактика ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с НФП, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.

- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-ки-

шечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутри-спинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина <15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Побочное действие

Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, ге-

матурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению.

Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы, и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза/сут.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза/сут. при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана — 2,5 мг 2 раза/сут.

Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза/сут. (2,5 мг в сут., если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардио-

версии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза/сут. (2,5 мг в сут., если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной аблацией.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза/сут. (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава — от 10 до 14 дней.

Лечение ТГВ, ТЭЛА:

По 10 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза/сут.

Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений.

Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА:

По 2,5 мг 2 раза/сут. после как минимум 6 мес. лечения ТГВ или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза/сут. или другим антикоагулянтом.

Отпускается по рецепту врача.

Срок годности: 3 года.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475.

Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис® 5 мг от 07.08.2020; Эликвис® 2,5 мг от 14.09.2020.

Дата версии: 12.10.2020.

Эликвис®

апиксабан

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



↓ **21%**

ИНСУЛЬТ / СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ **31%**

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ **11%**

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

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

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

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

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

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисудовые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения: различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока),

кровооттек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поро) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поро до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Спускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться со полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином¹. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 1 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы (апротинин, рассчитанный на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵).

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3 2020 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3 2020. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

ОАК – оральные антикоагулянты; НФП – неклапанная фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ПОАК – прямой оральные антикоагулянты; АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

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



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

PP-EU-RUS-1214 04.03.2021