

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Маркеры повреждения миокарда после радиочастотной абляции у детей и подростков

Факторы, влияющие на точность результатов ПЭТ/КТ при подозрении на инфекционный эндокардит протезированного клапана

Оценка стеноза аортального клапана методами 2D и 3D ЧП-ЭхоКГ, компьютерной томографии и катетеризации сердца

Анализ биомаркеров у пациентов с ИМ, при необструктивном и обструктивном атеросклеротических поражениях коронарных артерий с помощью мультиплексного подхода

Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий

Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным МРТ с отсроченным контрастированием

Легочная гипертензия 2020.
Российские клинические рекомендации

В ФОКУСЕ:

Методы исследования в кардиологии

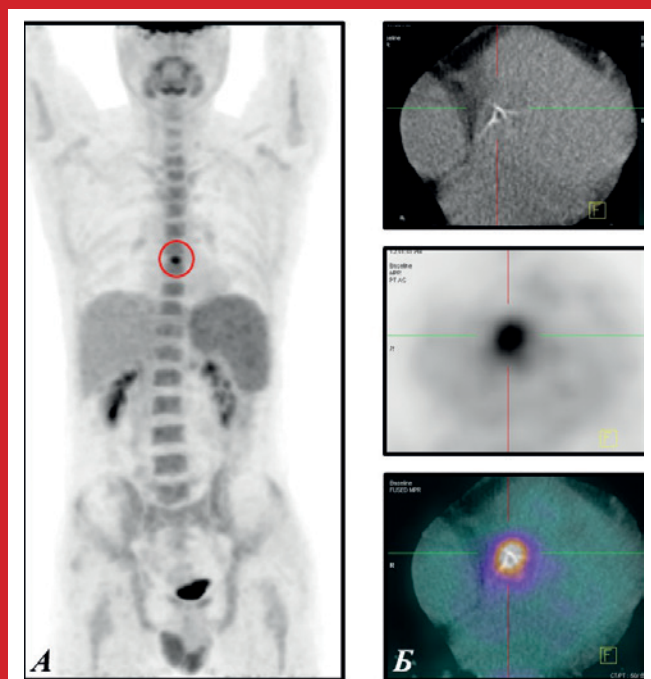


Рис. 2. Пример истинно положительного результата ПЭТ/КТ. См. на стр. 35.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ СРОЧНО или НАЗНАЧИТЬ КУПИРОВАТЬ ПЛАНОВУЮ РЕЗКИЕ ПОДЪЕМЫ АД ТЕРАПИЮ



ФИЗИОТЕНЗ®
ДЛЯ ЭКСТРЕННЫХ СЛУЧАЕВ
И ЕЖЕДНЕВНОГО КОНТРОЛЯ АД¹

- КУПИРУЕТ РЕЗКИЕ ПОДЪЕМЫ АД² • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П НО15691/01. МНН: моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакодинамика¹: моксонидин является гипотензивным средством гипотензивного действия. Моксонидин упускает на 21 % индекс чувствительности к асину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. Показания к применению: артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синусовая блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы; дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). С осторожностью: Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии); заболевания коронарных артерий (в т. ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период); заболевания периферического кровообращения (в т. ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейна); эпилепсия; болезни Паркинсона; депрессия; глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л); печеночная недостаточность; беременность. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Побочное действие: головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, иннер, тошнота, запор, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка¹: имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами¹: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. Во время лечения необходим регулярный контроль АД. Особые указания¹: в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению механизмами: имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Условия отпуска: по рецепту. ¹ Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 23.09.2021 на основании ИМП от 28.09.2020.

Список литературы

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. <https://norminfor.ru/frescomd1687.2>. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неопложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16. — № 3. — С. 2-7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.09.2020 г. 4. Давос И. И. et al. Давос И. Междисциплинарные клинические рекомендации // Лечение ожирения и коморбидных заболеваний. Ожирение и метаболизм. [S.1]. v. 18, n. 1, p. 5-99, фев. 2021. ISSN 2306-5524. Доступно на: <https://www.ornet-endocrinejournal.ru/article/view/12714>. Дата получения: 17 июн. 2021 doi:10.14341/ornet12714.

RUS 2179457-2 (v2.2)

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

ООО «Эбботт Лэбораториз».

125171, Ленинградское шоссе, 16А. Строение 1, БЦ «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс +7 (495) 258 42 81.

www.abbott-russia.ru.





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 (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

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

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

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 26 (12) 2021

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

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

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

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

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

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

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

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

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

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

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

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Атьков О. Ю. (Москва)

Завадовский К. В. (Томск)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина 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 (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804**

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (12) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Konstantin V. Zavadovsky (Tomsk)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, 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

9 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

10 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Кашталап В. В.,
Хрячкова О. Н., Коков А. Н., Шибанова И. А.
Клинико-биохимические маркеры прогрессирования
коронарной кальцификации после планового коронарного
шунтирования

11 *Barbarash O. L., Sedykh D. Yu., Kashtalap V. V.,
Khryachkova O. N., Kokov A. N., Shibanova I. A.*
Clinical and biochemical markers of coronary artery
calcification progression after elective coronary artery bypass
grafting

Трошина М. С., Рябиков А. Н., Палехина Ю. Ю.,
Рябиков М. Н., Малютина С. К.
Эндотелиальная функция и структурные маркеры
атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом
возрасте

19 *Troshina M. S., Ryabikov A. N., Palekhina Yu. Yu.,
Ryabikov M. N., Malyutina S. K.*
Endothelial function and structural markers of atherosclerosis:
relationship in old and senile age

Перегудина О. Л., Чуева К. А., Татарский Р. Б.,
Лебедев Д. С., Васильева Е. Ю., Каюмова Е. Е.,
Васичкина Е. С.
Маркеры повреждения и воспаления миокарда после
радиочастотной аблации у детей и подростков

26 *Peregudina O. L., Chueva K. A., Tatarsky R. B.,
Lebedev D. S., Vasilyeva E. Yu., Kayumova E. E.,
Vasichkina E. S.*
Markers of myocardial injury and inflammation after
radiofrequency ablation in children and adolescents

Асланиди И. П., Голухова Е. З., Пурсанова Д. М.,
Мухортова О. В., Шурупова И. В., Екаева И. В.,
Катунина Т. А., Трифонова Т. А.
Анализ факторов, влияющих на точность
результатов позитронно-эмиссионной томографии,
совмещенной с компьютерной томографией,
с 18F-фтордезоксиглюкозой при подозрении
на инфекционный эндокардит протезированного клапана

32 *Aslanidi I. P., Golukhova E. Z., Pursanova D. M.,
Mukhortova O. V., Shurupova I. V., Ekaeva I. V.,
Katunina T. A., Trifonova T. A.*
Analysis of factors affecting the accuracy
of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography
combined with computed tomography in case of suspected
prosthetic valve infective endocarditis

Воробьева Д. А., Кологривова И. В., Суслова Т. Е.,
Рябов В. В.
Сывороточные уровни цитокинов у пациентов
с инфарктом миокарда при необструктивном
и обструктивном поражении коронарных артерий

40 *Vorobyova D. A., Kologrivova I. V., Suslova T. E.,
Ryabov V. V.*
Serum cytokines levels in patients with myocardial infarction
with non-obstructive and obstructive coronary arteries

Протасов К. В., Донирова О. С., Батунова Е. В.
Расчетная скорость клубочковой фильтрации
на основе цистатина С после чрескожного коронарного
вмешательства в прогнозе госпитальной летальности
при остром инфаркте миокарда

50 *Protasov K. V., Donirova O. S., Batunova E. V.*
Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate after
percutaneous coronary intervention in the prediction
of inhospital mortality in acute myocardial infarction

Варламова Ю. В., Сазонова С. И., Попов Е. В.,
Баталов Р. Е., Московских Т. В., Попов С. В., Минин С. М.,
Романов А. Б.
Исследование влияния характеристик эпикардиальной
жировой ткани и симпатической иннервации миокарда
на развитие поздних рецидивов фибрилляции
предсердий после радиочастотной аблации

57 *Varlamova Yu. V., Sazonova S. I., Popov E. V.,
Batalov R. E., Moskovskikh T. V., Popov S. V., Minin S. M.,
Romanov A. B.*
Influence of characteristics of epicardial adipose tissue
and myocardial sympathetic innervation on the development
of late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency
ablation

Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н.
Оценка сердечно-сосудистой коморбидности
онкологических пациентов и анализ потенциальных
факторов риска сердечно-сосудистых осложнений
терапии Checkpoint-ингибиторами

66 *Kushnareva E. A., Shuginova T. N.*
Evaluation of cardiovascular comorbidity in cancer patients
and analysis of potential risk factors for cardiovascular
complications of checkpoint inhibitor therapy

Марданов Б. У., Кокожева М. А., Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Мамедов М. Н.

Особенности клинико-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Илов Н. Н., Сурикова О. Н., Бойцов С. А., Зорин Д. А., Нечепуренко А. А.

Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования

Арипов М. А., Кали А. С., Таналиев Н. Н., Мусаев А. А., Рашбаева Г. С., Даутов Т. Б.

Сравнительная оценка стеноза аортального клапана методами двухмерной, трехмерной чреспищеводной эхокардиографии, компьютерной томографии и катетеризации сердца

Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Меркулов Е. В., Терещенко А. С., Купина К. И., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Балахонова Т. В., Кайралиев Д. М., Гроссман А. Э., Осокина А. К., Потехина А. В., Самко А. Н. Анализ ПРИчин развития Оклюзии лучевой артерии и способов ее предотвращения при использовании Радиального доступа для Интервенционных вмешательств. Результаты исследования АПРИОРИ

Белов Ю. В., Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Коротких А. В., Матусевич В. В., Артюхов С. В., Качесов Э. Ю., Шматов Д. В., Закеряев А. Б., Сухоручкин П. В., Ерофеев А. А., Шабаетов А. Р., Джанелидзе М. О., Тайц Б. М., Тайц Д. Б., Багдавадзе Г. Ш., Заркуа Н. Э., Федоров А. С., Раджабов И. М., Луценко В. А., Султанов Р. В., Ализада Ф. Р., Абдуллаев А. Д., Повторейко А. В., Капран Т. И., Попов Д. А., Лидер Р. Ю., Вайман Е. Ф., Солобуев А. И., Мелешин Е. О., Гинзбург Е. Р., Дербилова В. П., Виноградова Э. Р., Гофман А. Э., Алексеева Е. О., Захарова К. Л., Рошкловская Л. В., Линец Ю. П. Десятилетние отдаленные результаты классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии. Многоцентровое исследование

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Лутова В. О., Попова Е. А., Власов Д. С., Бычкова О. И., Лабазникова В. А., Евдокимов К. С. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розу-вастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Виллевалде С. В., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения"

71 Mardanov B. U., Kokozheva M. A., Shukurov F. B., Rudenko B. A., Mamedov M. N.

Clinical and hemodynamic characteristics and coronary blood flow in patients with chronic coronary artery disease and type 2 diabetes

80 Ilov N. N., Surikova O. N., Boytsov S. A., Zorin D. A., Nечepurenko A. A.

Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study

90 Aripov M. A., Kali A. S., Tanaliev N. N., Musaev A. A., Rashbaeva G. S., Dautov T. B.

Comparative assessment of aortic valve stenosis using two-dimensional, three-dimensional transesophageal echocardiography, computed tomography and cardiac catheterization

95 Ognerubov D. V., Provatorov S. I., Merkulov E. V., Tereshchenko A. S., Kupina K. I., Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Balakhonova T. V., Kairaliyev D. M., Grossman A. E., Osokina A. K., Potekhina A. V., Samko A. N. Analysis of radial artery occlusion causes and methods of its prevention after interventions using radial access. Results of the APRIORI study

103 Belov Yu. V., Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Korotkikh A. V., Matusevich V. V., Artyukhov S. V., Kachesov E. Yu., Shmatov D. V., Zakeryaev A. B., Sukhoruchkin P. V., Erofeev A. A., Shabaev A. R., Dzhanelidze M. O., Taitis B. M., Taitis D. B., Bagdavadze G. Sh., Zarkua N. E., Fedorov A. S., Radzhahov I. M., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Alizada F. R., Abdullaev A. D., Povtoreyko A. V., Kapran T. I., Popov D. A., Leader R. Yu., Vaiman E. F., Solobuev A. I., Meleshin E. O., Ginzburg E. R., Derbilova V. P., Vinogradova E. R., Gofman A. E., Alekseeva E. O., Zakharova K. L., Roshkovskaya L. V., Linets Yu. P. Ten-year long-term outcomes of conventional and eversion carotid endarterectomy. Multicenter study

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

113 Nedogoda S. V., Ledyayeva A. A., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Lutova V. O., Popova E. A., Vlasov D. S., Bychkova O. I., Labaznikova V. A., Evdokimov K. S. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin in hypertensive patients after COVID-19

121 Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Villevalde S. V., Marin T. V., Gagarina Yu. V. Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ¹

ТЕПЕРЬ
В НОВОЙ
УПАКОВКЕ



Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений²

Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты³

Защита желудка благодаря антациду в составе¹

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РХ П № 013875/01 от 25.12.07.

2. Консенсус экспертов по антитромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.

3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.
Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®, МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь, 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

101029. Дата выпуска: декабрь 2021

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA

Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Яковлев А. Н., Марин Т. В., Гагарина Ю. В.
Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" в периоде 2022-2024гг

131 Zhuravleva M. V., Zyryanov S. K., Paleev F. N., Yakovlev A. N., Marin T. V., Gagarina Yu. V.
Evaluation of the effect of the use of the drug ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on achieving the target indicator "reduction of mortality from diseases of the circulatory system" in 2022-2024

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

PRESS RELEASES

Пациент высокого сердечно-сосудистого риска — фокус на результат. Коррекция дислипидемий в клинической практике кардиолога, педиатра, невролога и эндокринолога

141 High cardiovascular risk patient — focus on results. Treatment of dyslipidemia in the clinical practice of a cardiologist, pediatrician, neurologist and endocrinologist

Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19.
Итоги совещания Совета экспертов

151 The possibilities of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the Expert Council meeting

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Ионин В. А.
Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии — как выбрать оптимальное решение?

154 Shlyakhto E. V., Baranova E. I., Ionin V. A.
Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and comorbidities — how to choose the optimal solution?

Арутюнов А. Г., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Трубникова М. А.
Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий

163 Arutyunov A. G., Batluk T. I., Bashkinov R. A., Trubnikova M. A.
Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events

Гусев А. В., Гаврилов Д. В., Новицкий Р. Э., Кузнецова Т. Ю., Бойцов С. А.
Совершенствование возможностей оценки сердечно-сосудистого риска при помощи методов машинного обучения

171 Gusev A. V., Gavrilov D. V., Novitsky R. E., Kuznetsova T. Yu., Boytsov S. A.
Improvement of cardiovascular risk assessment using machine learning methods

Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В.
Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при неинвазивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий

181 Maltseva A. N., Mochula A. V., Kopyeva K. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V.
Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease

Голухова Е. З., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш.
Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неинвазивных дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ

189 Golukhova E. Z., Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh.
Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Баутин А. Е., Волков А. В., Веселова Т. Н. и др.
Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020

198 Avdeev S. N., Barbarash O. L., Bautin A. E., Volkov A. V., Veselova T. N., et al.
2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2021 году

268 Russian Journal of Cardiology: contents for 2021

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2021):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами последний в уходящем году выпуск Российского кардиологического журнала, посвященный инструментальным методам исследования в кардиологии.

В настоящее время медицинская визуализация представляет собой самостоятельную, прогрессивно развивающуюся дисциплину, развитие которой во многом детерминировано темпами научно-технического прогресса, в частности, разработкой и внедрением в клиническую практику диагностических приборов и программных продуктов. В то же время лучевая диагностика тесно связана с основными клиническими специальностями, в первую очередь онкологией, кардиологией, неврологией. Такой альянс способствует росту научных знаний на стыке соответствующих специальностей.

Современные методы кардиовизуализации, обладая высокой разрешающей способностью и базируясь на различных физических принципах, позволяют провести комплексное изучение физиологических и патологических процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В данном выпуске читатели найдут заслуживающие внимания систематические обзоры по использованию однофотонной эмиссионной и магнитно-резонансной томографии для оценки микроваскулярной дисфункции при не obstructивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий и миокардиального фиброза при неишемических кардиомиопатиях, а также в области контроля за эффективностью применения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий.

Вашему вниманию будут предложены анализ многоцентрового исследования отдаленных результатов классической и эверсионной каротидной эндалтерэктомии.

Среди оригинальных исследований внимания заслуживает работа по позитронно-эмиссионной томографической диагностике инфекционного эндокардита протезированного клапана. Данная технология позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать указанную патологию, что особенно актуально в условиях возрастающего числа имплантации клапаном сердца, в т.ч. эндоваскулярным методом.

Важное значение в современной диагностике принадлежит кардио-биомаркерам, которые используются как в первичном выявлении, так и в оценке тяжести, и прогнозе патологии сердца. В данном выпуске журнала читателям представлены результаты оценки биомаркеров у пациентов с инфарктом миокарда, после радиочастотной абляции желудочковых аритмий, при прогрессировании коронарной кальцификации, а также при эндотелиальной дисфункции.

В завершение нашего обращения хотелось бы напомнить о двух событиях. 60 лет тому назад, с запуском первого человека в космос, началась и состоялась космическая функциональная диагностика сердечно-сосудистой системы человека, давшая толчок развитию телекардиологии. А 20 лет спустя, благодаря инновационным работам отечественных инженеров, ученых и врачей, была создана ультразвуковая диагностическая система “Аргумент” для эхолокации сердца, позволившая получить впервые в мире эхокардиограмму с орбитальной станции.

Поэтому термин “космическая телерадиология” имеет отечественное происхождение — сделано в СССР.

Надеемся, что очередной выпуск журнала, посвященный инструментальным методам исследования в кардиологии, будет интересен и полезен не только специалистам по инструментальной диагностике, но и практическим кардиологам, а также, возможно, вдохновит исследователей на новые научные работы на стыке знаний, методов и технологий в кардиологии.

С пожеланиями мира, здоровья и профессиональных успехов в Новом Году!

Атьков Олег Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Завадовский Константин Валерьевич, д.м.н.



Атьков Олег Юрьевич



Завадовский Константин Валерьевич

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Соединённого Королевства, Norris, et al. (2021), изучали влияние этнического фактора и мультиморбидности на осложнения COVID-19. Использовалась национальная база данных, включавшая пациентов из 302 медицинских учреждений за период с февраля 2020г по март 2021г. У 68% госпитализированных пациентов исходно имелась хотя бы одна сопутствующая патология кардиометаболического характера. У 38% развилось осложнение со стороны почек или сердечно-сосудистой системы, либо летальный исход. Количество сопутствующих заболеваний прямо коррелировало с более высоким риском осложнений и смерти. Кроме того, показано, что южно-азиатский этнос и африканский в сравнении с белым имеют риск осложнений выше — 1,19 и 1,53 раз, соответственно.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Ряд израильских авторов сообщают о случаях миокардита после применения мРНК-вакцины против новой коронавирусной инфекции BNT162b2. Witberg, et al. (2021) после анализа баз данных медицинских учреждений указывают на примерную частоту развития миокардита среди лиц, получивших хотя бы одну дозу, как 2,13 на 100 тыс. Наиболее часто у мужчин в возрасте 16-29 лет. Memorach, et al. (2021) изучили сведения о 302 пациентах, среди которых окончательный диагноз подтвердился у 283, из них 142 были вакцинированы BNT162b2. Один случай был fulminantным и смертельным, у 95% течение было лёгким. Максимальный риск развития миокардита был у мужчин 16-19 лет с отношением рисков, достигавшим 9, после второй дозы вакцины в сравнении с невакцинированной популяцией.

(По данным: NEJM, 2021)

Авторы Li, et al. (2021) обращают внимание на тот факт, что даже при эффективной липидснижающей терапии сердечно-сосудистые события развиваются, и это говорит о необходимости поиска новых компонентов патогенеза, на которые можно влиять. Они изучали транскриптомы макрофагов (AtheroSpectrum) и выявили две независимые программы развития этих клеток в пенистые: гомеостатическую и воспалительную. На основе пула 2 тыс. генов, связанных с этими процессами, создана выборка генов и шкала-калькулятор сердечно-сосудистого риска. Авторы отмечают, что включение такой шкалы в общую картину факторов риска у пациента позволит уточнить реальный риск сердечно-сосудистых событий.

(По данным: Circulation, 2021)

В редакционной заметке в журнале BMJ Heart авторы Baruah и Sedgwick (в ответ на статью Camm,

et al., 2021) обращают внимание на травлю и унижения старшими коллегами младших (буллинг) в кардиологической клинической практике. Это в итоге оборачивается катастрофическими потерями для системы оказания помощи, включая снижение подготовки и обучаемости специалистов, текучку кадров, снижение безопасности пациентов, даже более высокий риск суицида работников. Шанс, что молодые специалисты бросят профессию, на 10% выше, если они подвергались буллингу. Чаше подвергаются ему женщины, а также те, кто заканчивал иностранное учебное заведение.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Приводятся результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования финеренона, антагониста минералокортикоидных рецепторов, у пациентов с хронической болезнью почек 2-4 стадии на фоне сахарного диабета 2 типа. Было рандомизировано 7,5 тыс. пациентов, наблюдение продолжалось 3,4 года. Показано, что финеренон улучшил кардиоваскулярные исходы у пациентов при 2-4 стадии хронической болезни почек с умеренной альбуминурией либо 1-2 стадии с выраженной альбуминурией.

(По данным: NEJM, 2021)

Канадские авторы обращают внимание на ограничения по вождению автомобиля пациентам в течение полугода после имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Steinberg, et al. (2021) провели ретроспективное исследование 721 пациента с медианой наблюдения 760 дней. Показано, что риск возврата желудочковой аритмии был наиболее высоким в первые 3 месяца после имплантации устройства. Риск потери контроля над собой ввиду нарушений работы сердца был 1,8% в первые 90 дней, затем уменьшался до 0,4% между 91 и 180 днями. Авторы отмечают, что такие данные говорят о значительно меньших рисках, чем считалось ранее. Они предлагают сократить срок ограничения до трёх месяцев вместо полугода.

(По данным: Circulation, 2021)

Физиологи Zlacká, et al. (2021) обращают внимание на компоненты клетки, которые взаимосвязаны с ACE2, основными “воротами” вируса SARS-CoV-2. Экспрессия генов *ADAM17* и *TMPRSS2* имеет циркадианные свойства. Более того, развитие COVID-19 подвергается влиянию иммунной, а также кровосвёртывающей систем соответственно циркадианным ритмам (прямым и регулируемым мелатонином). Авторы отмечают, что управление уровнями растворимых ACE2 может быть перспективным средством борьбы с инфекцией.

(По данным: Physiol Res, 2021)



Клинико-биохимические маркеры прогрессирования коронарной кальцификации после планового коронарного шунтирования

Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Коков А. Н., Шибанова И. А.

Цель. Оценить связь различных клинических и биологических маркеров метаболизма костной ткани с прогрессированием кальциноза коронарных артерий (ККА) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение 5 лет после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование были включены 111 мужчин с ИБС, госпитализированных для выполнения планового КШ. В предоперационном периоде всем пациентам выполнены центральное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для оценки степени ККА по методу Агатстона (расчет коронарного кальциевого индекса — ККИ в единицах Агатстона — AU), денситометрия с определением минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости, поясничного отдела позвоночника и Т-критерия для них, лабораторная оценка основных биомаркеров костного метаболизма (кальция, фосфора, кальцитонина, остеопонтина, остеокальцина, остеопротегерина (ОПГ), щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона). В динамике через 5 лет наблюдения после КШ определен витальный статус пациентов; повторно проведены ЦДС БЦА, МСКТ коронарного русла и параметры метаболизма костной ткани. В зависимости от наличия прогрессирования ККА (прирост ККИ >100 AU), пациенты разделены на две группы для выделения значимых биомаркеров и клинических факторов риска, ассоциирующихся с прогрессированием ККА.

Результаты. На протяжении 5 лет после КШ с 16 (14,4%) пациентами не удалось установить контакта, однако был оценен их витальный статус (были живы). В 4 (3,6%) случаях была зарегистрирована смерть (3 — от инфаркта миокарда, 1 — от инсульта); в 18 (19,7%) случаях выявлено развитие нефатальных «конечных точек»: рецидивирование стенокардии после КШ у 16 пациентов, инфаркт миокарда у 1 больного, выполнение экстренного стентирования по поводу нестабильной стенокардии в зоне коронарной артерии, не подвергавшейся КШ, у 1 пациента. Различий по частоте развившихся событий между группами с прогрессированием ККА и без него не выявлено. По данным МСКТ через 5 лет после КШ (выполнено 91 (81,9%) пациенту) прогрессирование ККА было выявлено у 60 (65,9%) больных. По результатам многофакторного анализа сформирована модель прогнозирования риска прогрессирования ККА, куда вошли: уровень катепсина К ниже 16,75 пмоль/л ($p=0,003$) и минеральная плотность костной ткани ниже $0,95 \text{ г/см}^3$ по денситометрии шейки бедренной кости перед проведением КШ ($p=0,016$); уровень ОПГ ниже $3,58 \text{ пг/мл}$ ($p=0,016$) в послеоперационном периоде через 5 лет после КШ.

Заключение. В течение 5 лет после КШ 65,9% пациентов мужского пола со стабильной ИБС имеют прогрессирование ККА, основными предикторами которого выступают низкий дооперационный уровень катепсина К ($<16,75 \text{ пмоль/л}$) и низкая минеральная плотность костной ткани ($<0,95 \text{ г/см}^3$) по данным денситометрии шейки бедренной кости, а также низкий уровень ОПГ ($<3,58 \text{ пг/мл}$) через 5 лет после КШ.

Ключевые слова: коронарный кальциноз, коронарное шунтирование, прогноз, остео-коронарная коморбидность, биомаркеры, катепсин К, остеопротегерин.

Отношения и деятельность. Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

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

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Седых Д. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7058-2008, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Шибанова И. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8418-8140.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККА — кальциноз коронарных артерий, ККИ — коронарный кальциевый индекс, КШ — коронарное шунтирование, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОПГ — остеопротегерин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ФК — функциональный класс, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Рукопись получена 05.04.2021

Рецензия получена 13.06.2021

Принята к публикации 20.06.2021



Для цитирования: Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Коков А. Н., Шибанова И. А. Клинико-биохимические маркеры прогрессирования коронарной кальцификации после планового коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4446. doi:10.15829/1560-4071-2021-4446

Clinical and biochemical markers of coronary artery calcification progression after elective coronary artery bypass grafting

Barbarash O. L., Sedykh D. Yu., Kashtalap V. V., Khryachkova O. N., Kokov A. N., Shibanova I. A.

Aim. To assess the relationship of various clinical and biological markers of bone metabolism with the progression of coronary artery calcification (CAC) in patients with stable coronary artery disease (CAD) within 5 years after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. This single-center prospective observational study included 111 men with CAD who were hospitalized for elective CABG. In the preoperative period, all patients underwent duplex ultrasound of extracranial arteries (ECA) and multislice computed tomography (MSCT) to assess CAC severity using the Agatston score, as

well as densitometry with determination of bone mineral density in the femoral neck, lumbar spine and T-score for them. In all participants, the following bone metabolism biomarkers were studied: calcium, phosphorus, calcitonin, osteopontin, osteocalcin, osteoprotegerin (OPG), alkaline phosphatase, parathyroid hormone. Five years after CABG, ECA duplex ultrasound, MSCT coronary angiography and bone metabolism tests were repeated. Depending on CAC progression (>100 Agatston units (AU)), patients were divided into two groups to identify significant biomarkers and clinical risk factors associated with CAC progression.

Results. For 5 years after CABG, contact with 16 (14,4%) patients was not possible; however, their vital status was assessed (they were alive). Death was recorded in 4 (3,6%) cases (3 — due to myocardial infarction, 1 — due to stroke). In 18 (19,7%) cases, non-fatal endpoints were revealed: angina recurrence after CABG — 16 patients, myocardial infarction — 1 patient, emergency stenting for unstable angina — 1 patient. There were no differences in the incidence of events between the groups with and without CAC progression. According to MSCT 5 years after CABG (n=91 (81,9%)), CAC progression was detected in 60 (65,9%) patients. Multivariate analysis allowed to create a model for predicting the risk of CAC progression, which included following parameters: cathepsin K <16,75 pmol/L ($p=0,003$) and bone mineral density <0,95 g/cm³ according to femoral neck densitometry before CABG ($p=0,016$); OPG <3,58 pg/ml ($p=0,016$) in the postoperative period 5 years after CABG.

Conclusion. Within 5 years after CABG, 65,9% of male patients with stable coronary artery disease have CAC progression, the main predictors of which are low preoperative cathepsin K level (<16,75 pmol/L) and low bone mineral density (<0,95 g/cm³) according to femoral neck densitometry, as well as a low OPG level (<3,58 pg/ml) 5 years after CABG.

Keywords: coronary calcification, coronary artery bypass grafting, prognosis, osteo-coronary comorbidity, biomarkers, cathepsin K, osteoprotegerin.

Relationships and Activities. The work was carried out without sponsorship within the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia".

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

Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Sedykh D.Yu.* ORCID: 0000-0001-7058-2008, Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Khryachkova O.N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Kokov A.N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Shibanova I.A. ORCID: 0000-0001-8418-8140.

*Corresponding author: md-sedih@mail.ru

Received: 05.04.2021 **Revision Received:** 13.06.2021 **Accepted:** 20.06.2021

For citation: Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Kokov A.N., Shibanova I.A. Clinical and biochemical markers of coronary artery calcification progression after elective coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4446. doi:10.15829/1560-4071-2021-4446

Согласно ранее проведенным экспериментальным исследованиям нарушения фосфорно-кальциевого обмена на фоне дефицита половоспецифичных гормонов могут инициировать констриктивное ремоделирование артерий [1]. Происходит это, в частности, за счет патологической минерализации интимы и меди коронарных артерий в проекции атеросклеротических бляшек [2, 3]. Наличие клинических признаков остеопороза или субклинических проявлений остеопенического синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) способствуют прогрессированию атеросклероза, начиная с самых ранних этапов атерогенеза [1-4]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что развитие сосудистой и клапанной кальцификации, остеопороза и атеросклероза могут быть опосредованы общими патофизиологическими механизмами, а также модулироваться одними и теми же биологическими маркерами [1, 2, 5, 6]. Такая концепция получила название "остео-коронарной коморбидности" [7].

Определение таких маркеров может быть эффективным инструментом для оценки риска прогрессирования атерокальциноза у больных, перенесших открытую реваскуляризацию миокарда, поскольку именно прогрессирующая кальцификация коронарных артерий (ККА) является одним из основных механизмов ухудшения результатов коронарного шунтирования (КШ) за счет вовлечения в процесс исходно нативных коронарных шунтов и индукции кальцификации шунтов *de novo* [8, 9]. В настоящее время ККА расценивается в качестве дополнительного показателя тяжести метаболической и органной коморбидности пациента с ИБС [10-14], а биологические маркеры, ассоциированные с прогрессированием ККА, привлекают внимание исследователей в качестве возможных инструментов ранней риск-метрии неблагоприятных исходов КШ.

Цель настоящего исследования — оценить связь различных клинических показателей и биологических маркеров метаболизма костной ткани с прогрессированием ККА у пациентов со стабильной ИБС в течение 5 лет после КШ.

Материал и методы

Протокол одноцентрового проспективного наблюдательного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. До включения в работу у всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 111 мужчин, госпитализированных с января по апрель 2011г в кардиологическое отделение с клинической картиной стабильной ИБС для проведения полной реваскуляризации миокарда методом КШ с применением искусственного кровообращения и без показаний для симультанных операций на других бассейнах. Критериями включения являлись: возраст 18-75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались в исследование пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением сахарного диабета 2 типа); тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и болезнями крови; тяжелой хронической обструктивной болезнью легких; алкоголизмом и наркоманией; синдромом длительной неподвижности; пациенты, принимающие глюкокортикостероиды дольше трех мес.; пациенты с IV ФК сердечной недостаточности;

а также лица, ранее переносившие коронарную реваскуляризацию в виде КШ. Для нивелирования влияния гендерных различий, обусловленных гормональным фоном, пациенты женского пола в исследование не включены.

КШ выполнялось с применением искусственного кровообращения с неппульсирующим кровотоком на фоне анестезиологического пособия по стандартной методике. Для миокардиальной протекции у 88% пациентов была использована кровяная холодовая кардиopleгия, у 12% — кустодиол. После реваскуляризации всем пациентам проводилась стандартная терапия согласно действующим клиническим рекомендациям. Общий клиничко-анамнестический портрет больных представлен в таблице 1, следует подчеркнуть, что у всех пациентов на предоперационном этапе отсутствовали клинические признаки остеопороза [4, 10–16].

Медиана длительности наблюдения пациентов после КШ составила 4,2 (3–5) года. На протяжении госпитального периода всем больным выполнена стандартная программа обследования, в дополнение к которой до коронарной реваскуляризации и через 5 лет после нее проведены центральное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий, комплекс лабораторной диагностики, включающий определение биологических маркеров, характеризующих метаболизм костной ткани.

Содержание в крови пациентов кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ) оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе KONELAB 320i (Thermo Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора (BioSys, Германия). Диапазон нормальных значений пациентов для кальция был 2,15–2,6 ммоль/л, для фосфора — 0,9–1,9 ммоль/л, для ЩФ — 42–306 Ед/л. Определение кальцитонина в сыворотке больных произведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов Calcitonin ELISA (Biomerica, США) (референсные значения <30 пг/мл); остеокальцина — с применением реагентов N-MID™ Osteocalcin ELISA (IDS, США) (референсные значения 9,6–40 нг/мл); паратиреоидного гормона (ПТГ) — со стандартным набором DSL-10-8000 ACTIV 1-PHT (Diagnostic System Laboratories, США) (референсные значения 16–45 пг/мл); остеопротегерина (ОПГ) — с коммерческим набором реагентов Human Osteoprotegerin Instant ELISA (OPG, Biomerica, США) (референсные значения 30–200 пг/мл); остеооптин — с коммерческим набором OPN Enzo, США (референсные значения 2–32 нг/мл); катепсина К — с набором реагентов CATHEPSIN K (BIOMEDICA, США) (референсные значения до 2,37 пмоль/л). Следует отметить, что для исходного определения соответствия норм, заявленных производителями, и референсных показателей представленных биологических маркеров

Таблица 1

**Исходная характеристика пациентов
с ИБС перед КШ (n=111)**

Клинические характеристики	Значения
Мужской пол, n (%)	111 (100,0)
Возраст в годах, Me (LQ-UQ)	61 (55; 65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (91,0)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	88 (79,3)
Перенесенный инфаркт мозга, n (%)	6 (5,4)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (18,0)
Фракция выброса левого желудочка в %, Me (LQ-UQ)	57 (48; 63)
Стенозы сонных артерий >50%, n (%)	20 (18,0)
Индекс массы тела в кг/м ² , Me (LQ-UQ)	27,5 (24,8; 29,4)
Скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м ² , Me (LQ-UQ)	103 (85; 123)
Показатели по шкале EuroSCORE в баллах, Me (LQ-UQ)	8,8 (6,1; 10,4)
Балл по шкале Syntax, Me (LQ-UQ)	21,9 (20,0; 23,8)
Прием медикаментозной терапии по ИБС до КШ, n (%)	111 (100,0)

Примечание: Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, n — количество обследованных.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование.

у потенциально здоровых лиц была взята контрольная группа из 25 добровольцев сходного возраста без диагноза ИБС и признаков остеопороза.

ККА в исследовании верифицировался методом нативной МСКТ с электрокардиографической синхронизацией, выполненной на томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ) с толщиной срезов в 3 мм и расчетом коронарного кальциевого индекса (ККИ) по Агатстону на мультимодальной рабочей станции Leonardo. При исходном выявлении признаков кальциноза его подразделяли по 4 степеням: 1–10 AU — минимальный, 11–100 AU — средний, 101–400 AU — умеренный, ≥401 AU — выраженный кальциноз. В качестве критерия прогрессирования в динамике коронарного кальциноза рассматривали прирост ККИ на 100 и выше AU.

Кроме того, на этапе предоперационного наблюдения проводился анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) посредством двухэнергетической абсорбциометрии с помощью рентгеновского денситометра Excel XR-46 по минеральной плотности кости (г/см³) и показателям Т-критерия (количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника (тела I–IV позвонков)). Интерпретацию результатов по Т-критерию проводили, базируясь на рекомендации Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Значение Т-критерия <–2,5 стандартного отклонения расценивалось как остеопороз, от –1,0 до –2,5 стандартного отклонения — как

Таблица 2

**Дооперационные клиничко-анамнестические характеристики пациентов
в зависимости от прогрессирования ККА в течение 5 лет после КШ (n=91)**

Показатели	Пациенты с прогрессированием ККА (n=60)	Пациенты без прогрессирования ККА (n=31)	P
Возраст (лет), Me (LQ-UQ)	61 (56,5; 66)	59 (55; 65)	0,436
Стенокардия в анамнезе, n (%)	43 (71,67)	23 (74,19)	0,799
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	17 (28,33)	4 (12,90)	0,098
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (91,67)	28 (90,32)	0,831
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	15 (25,00)	7 (22,58)	0,799
ХСН, n (%)	44 (73,33)	28 (90,32)	0,059
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	20 (33,33)	7 (22,58)	0,288
Инсульт, n (%)	3 (5,00)	3 (9,68)	0,395
Курение, n (%)	32 (53,33)	20 (64,52)	0,307
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (16,67)	6 (19,35)	0,750
ФВ ЛЖ (%), Me (LQ-UQ)	58 (49; 63)	60 (52; 65)	0,412
Изолированное поражение КА, n (%)	9 (15,00)	4 (12,90)	0,787
Многососудистое поражение КА, n (%)	39 (65,00)	20 (64,52)	0,964
Syntax Score (баллы), Me (LQ-UQ)	24,5 (15; 33,5)	24 (16; 29)	0,801
T критерий шейки бедра, Me (LQ-UQ)	-1,97 (-2,50; -1,39)	-1,86 (-2,50; -1,16)	0,115
T критерий поясничного отдела позвоночника, Me (LQ-UQ)	-0,94 (-1,43; -0,12)	-0,9 (-1,33; -0,17)	0,377
МПКТ (г/см ³) по шейке бедра, Me (LQ-UQ)	0,86 (0,79; 0,93)	0,87 (0,80; 0,95)	0,152
МПКТ (г/см ³) по поясничному отделу позвоночника, Me (LQ-UQ)	0,99 (0,88; 1,13)	1 (0,90; 1,13)	0,216

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, ККА — кальциноз коронарных артерий, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, n — количество обследованных, P — достоверность различий.

остеопению, от +2,5 до -1 стандартного отклонения — как нормальные показатели МПКТ.

Для определения наиболее значимых биомаркеров метаболизма костной ткани в прогрессировании кальцификации коронарного русла после КШ у всех пациентов были оценены развившиеся “конечные точки” (инфаркты миокарда (ИМ), рецидив стенокардии, экстренные коронарные стентирования), различия биомаркеров и традиционных клинических факторов риска. При невозможности повторного визита в исследовательский центр (16 (14,4%) случаев), в т.ч. в виду развития фатального исхода — 4 (3,6%) случаев: 3 — ИМ, 1 — инсульт, пациенты из последующего анализа исключались. Таким образом, оценка прогрессирования атеросклероза с помощью повторного проведения МСКТ и центральное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий были проведены у 91 (81,9%) пациента.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программы “SPSS 17” (США). Для анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики с представлением результатов в виде медианы (Me) и квартилей (LQ-UQ) значений, а также выражением частоты встречаемости признака в % и абсолютных значениях (n). Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по количествен-

ному признаку применен U-критерий Манна-Уитни. Качественные признаки сравнивали с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона. Модель предикторов прогрессирования ККА получена посредством регрессионного анализа с применением метода пошагового включения. Статистически значимыми выступали значения p в диапазоне <0,05.

Результаты

До операции у пациентов с ИБС медиана индекса ККИ составила 780,5 (625,3; 935,7) AU, через 5 лет после операции медиана индекса увеличилась до 1152,1 (882,6; 1421,6) AU (p=0,001). Следует отметить, что признаки тяжелого ККА (AU >400) отмечались на дооперационном этапе у 57,6% пациентов, тогда как через 5 лет наблюдения — у 72,9% (p=0,120) [13]. Пациенты с прогрессированием ККА в течение 5 лет после КШ составили группу из 60 (65,9%) человек; без прогрессирования ККА — 31 (34,1%) пациент. Индекс ККИ до реваскуляризации миокарда в группе без прогрессирования ККА составил 594,9 (195,6; 1175) AU, у пациентов с прогрессированием ККА исходно медиана индекса ККА была 603,5 (252,9; 983,5) AU (p>0,05); значения ККИ через 5 лет после КШ в этих группах составили: 548,2 (133,4; 1562) AU и 1286,8 (904; 2258,1) AU, соответственно (p=0,001).

В течение 5 лет наблюдения у 18 больных (19,7%) отмечено развитие нефатальных “конечных точек”.

Таблица 3

Динамика биомаркеров в общей группе пациентов (n=95)

Биомаркер	Единицы измерения	Значения до КШ		Значения в период 5 лет от КШ		Р
		Me	(LQ-UQ)	Me	(LQ-UQ)	
Катепсин К	пмоль/л	4,84	(2,62; 7,31)	1145,00	(918,30; 1276,000)	0,001
Остеокальцин	нг/мл	18,99	(15,25; 31,18)	14,56	(7,23; 20,57)	0,001
Кальцитонин	мг/мл	8,41	(6,99; 12,96)	5,82	(3,8; 11,88)	0,001
ПТГ	пг/мл	39,37	(28,31; 56,50)	53,79	(37,04; 76,16)	0,010
Фосфор	ммоль/л	0,94	(0,81; 1,00)	0,94	(0,82; 1,10)	0,700
Кальций	ммоль/л	2,26	(2,10; 2,39)	2,30	(2,1; 2,47)	0,001
ЩФ	Ед/л	155,00	(63,00; 223,00)	23,79	(20,31; 31,12)	0,001
Остеопонтин	нг/мл	7,56	(4,66; 9,93)	28,95	(22,86; 40,81)	0,001
ОПГ	пг/мл	5,28	(2,25; 8,15)	3,60	(2,62; 6,62)	0,757

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ОПГ — остеопротегерин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, Р — достоверность различий.

У 16 пациентов (9 (15%) случаев в группе прогрессирования коронарного кальциноза, 7 (22,6%) — без него) возобновилась клиника стенокардии II-III ФК ($p=0,368$), у 2 пациентов, не имевших прогрессирования ККИ, в одном случае развился ИМ ($p=0,162$), еще в одном случае выполнено экстренное стентирование коронарной артерии, ранее не подвергавшейся КШ ($p=0,162$) в связи с нестабильной стенокардией.

Значимых различий клинико-анамнестических характеристик до проведения КШ в группах пациентов с выявленным в последующем прогрессированием ККА и без него в исследовании получено не было (табл. 2).

Согласно результатам инструментальных исследований, у пациентов с прогрессированием ККА и без него в динамике отсутствовало значимое прогрессирование стенотических поражений церебральных артерий.

Через 5 лет после прямой реваскуляризации миокарда только 58 (63,7%) пациентов были привержены к приему статинов. При этом отсутствовали различия по доле некомплаентных больных в зависимости от факта прогрессирования ККИ (38 (63,3%) неприверженных пациентов в группе прогрессирования и 20 (64,5%) — без прогрессирования, $p=0,912$).

Согласно сравнению дооперационных значений биомаркеров костного метаболизма в общей группе пациентов ($n=95$) и их показателей, оцененных в динамике через 5 лет после КШ, было выявлено, что достоверные изменения значений разнонаправлены. Так, концентрации ПТГ, остеопонтина, кальция, катепсина К в период 5-летнего наблюдения возрастают, тогда как уменьшаются значения ЩФ, остеокальцина, кальцитонина (табл. 3).

При разделении пациентов в зависимости от прогрессирования ККА выявлено, что в обеих группах наблюдается достоверное повышение уровней катепсина К, ПТГ, остеопонтина; а также достоверное снижение уровней ЩФ и ОПГ (табл. 4). Однако в группе с прогрессированием ККА было выявлено снижение уровня остеокальцина через 5 лет после

КШ ($p=0,001$); динамики данного показателя в группе без прогрессирования выявлено не было.

С учетом большого количества факторов, способных потенцировать коронарную кальцификацию у пациентов с ИБС, перенесших КШ, выполнен регрессионный анализ, позволивший пошагово выделить наиболее значимые лабораторные и клинические предикторы прогрессирования коронарной кальцификации, оцененные по МСКТ. Пороговые значения для количественных показателей выбраны согласно уровню верхнего квартиля у пациентов, не имевших прогрессирования ККА в течение 5 лет от КШ. Выявлено, что с прогрессированием ККИ ассоциируются дооперационный уровень катепсина К $<16,75$ пмоль/л, снижение ОПГ до уровня $<3,58$ пг/мл в течение 5 лет после коронарной реваскуляризации, а также дооперационные значения минеральной плотности костной ткани шейки бедра $<0,95$ г/см³ (табл. 5).

Таким образом, в настоящем исследовании продемонстрировано, что прогрессирование кальцификации коронарных артерий в течение 5 лет после коронарной реваскуляризации при ИБС ассоциируется с исходно низкой минеральной плотностью костной ткани (без клинических признаков остеопороза у пациентов). Из всех биомаркеров метаболизма костной ткани только низкие дооперационные значения уровня катепсина К и низкий ОПГ через 5 лет после КШ показали свою связь с риском значимого прогрессирования ККА.

Обсуждение

Известно, что тяжелая ККА является неблагоприятным фактором, ассоциированным с развитием сосудистых событий и снижением качества жизни пациентов, перенесших открытую хирургическую реваскуляризацию миокарда [17]. Интерес к изучению феномена прогрессирования ККА проявляют различные мультидисциплинарные коллективы (кардиологи, интервенционные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, лучевые диагносты, терапевты, па-

Таблица 4

Динамика биомаркеров в зависимости от прогрессирования ККА (n=95)

При прогрессировании ККА							
Биомаркеры	До операции КШ			В течение 5 лет после КШ			P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Катепсин К, пмоль/л	14,72	6,90	23,66	1136,50	918,85	1247,00	0,001
Остеокальцин, нг/мл	20,76	13,65	35,07	14,07	7,64	20,31	0,001
Кальцитонин, мг/мл	7,95	6,78	10,67	5,43	3,57	11,88	0,070
ПТГ, пг/мл	34,56	26,01	51,81	51,38	31,22	74,69	0,004
Фосфор, ммоль/л	0,94	0,81	1,03	0,97	0,83	1,09	0,108
Кальций, ммоль/л	2,26	2,09	2,46	2,24	2,10	2,37	0,896
ЩФ, Ед/л	68,00	50,00	186,00	23,26	19,72	31,01	0,001
Остеопонтин, нг/мл	5,14	4,36	8,48	30,03	21,97	41,83	0,001
ОПГ, пг/мл	110,10	68,96	175,74	5,63	2,45	8,39	0,001
Без прогрессирования ККА							
Биомаркеры	До операции КШ			В течение 5 лет после КШ			P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Катепсин К, пмоль/л	10,27	5,71	16,75	1276,00	838,50	1353,00	0,003
Остеокальцин, нг/мл	18,58	15,55	26,28	19,43	7,14	24,26	0,657
Кальцитонин, пг/мл	9,27	7,49	15,21	6,73	5,82	11,88	0,075
ПТГ, пг/мл	30,69	24,18	55,91	68,02	44,32	78,90	0,017
Фосфор, ммоль/л	0,99	0,82	1,09	0,88	0,80	1,08	0,241
Кальций, ммоль/л	2,35	2,20	2,48	2,39	2,12	2,50	0,722
ЩФ, Ед/л	153,00	75,00	215,00	29,77	21,12	31,80	0,003
Остеопонтин, нг/мл	7,07	4,53	8,83	26,56	23,02	33,95	0,003
ОПГ, пг/мл	75,64	49,02	140,12	2,31	1,24	3,58	0,003

Сокращения: ККА — кальциноз коронарных артерий, КШ — коронарное шунтирование, ОПГ — остеопротегерин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, Me — медиана, (LQ-UQ) — верхний и нижний квартили, P — достоверность различий.

Таблица 5

Модель риска прогрессирования коронарной кальцификации у пациентов с ИБС в течение 5 лет после КШ

Фактор риска	B	Стандартная ошибка	P
Уровень катепсина К до КШ <16,75 пмоль/л	0,013442	0,004416	0,003
Уровень остеопротегерина через 5 лет после КШ <3,58 пг/мл	0,024672	0,009997	0,016
Низкие значения МПКТ по данным денситометрии шейки бедра до КШ <0,95 г/см ³	0,78753	0,318160	0,016

Сокращение: КШ — коронарное шунтирование, МПКТ — минеральная плотность костной ткани.

тофизиологи), что обусловлено не только научным интересом к патофизиологии процесса прогрессирования ККА, но и практическими аспектами планирования эффективной реваскуляризации миокарда при наличии диффузного и дистального ККА [18].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у 65,9% мужчин со стабильной ИБС на протяжении 5 лет после выполненного КШ по МСКТ обнаруживается прогрессирование ККА без значимых различий пациентов по исходным клиническим характеристикам.

В качестве наиболее часто упоминаемых в научной литературе факторов прогрессирования ККА рассматриваются эндокринные заболевания и метаболические нарушения (в т.ч. сахарный диабет, метаболический синдром), тяжелая почечная дисфункция, прием ряда лекарственных препаратов, общее старение

организма и генетическая предрасположенность [19]. Chuang TL, et al. в статье ссылаются на исследование Hyder J. A., в котором в качестве независимого предиктора развития ККА у мужчин и женщин указано наличие остеопороза [20], другой автор указывает связь степени снижения МПКТ и кальцификации структур сердца с женским полом [21]. Неоспоримой является связь остеопенического синдрома и кальцификации, которая может быть обусловлена наличием общих патофизиологических механизмов [22, 23]. Необходимо учитывать, что пациенты после КШ длительно принимают статины, что может приводить к прогрессированию ККА, при этом связь приема статинов с минеральной плотностью костной ткани до сих пор является предметом научных дискуссий [24].

Согласно данным литературы, для оценки прогрессирования ККА может быть использовано не только

определение динамических изменений ККИ с помощью МСКТ, но и проведение более “тонкой” морфологической характеристики кальцинатов коронарных артерий (тип, место расположения, объем, плотность) с помощью внутрисосудистых лучевых методов диагностики [25, 26]. Кроме того, перспективными для дальнейших исследований представляются результаты клинических и экспериментальных работ по выявлению биохимических маркеров прогрессирования ККА, однако их данные весьма противоречивы. Однако установлено, что минерализация артериальной стенки ассоциируется с выраженным дисбалансом молекул-активаторов и ингибиторов формирования кости и ограниченным влиянием матричных протеинов [27].

В нашем исследовании было выявлено, что прогрессирование ККА в течение 5 лет после КШ ассоциируется с низкими дооперационными значениями катепсина К ($<16,75$ пмоль/л) — основного активного фермента специфического семейства папаиноподобных цистеиновых протеаз [28, 29]. Согласно экспериментальным моделям, катепсин К участвует в дифференцировке остеокластов и адипоцитов, является ранним маркером ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Имеются результаты других исследований, показавших связь низких концентраций катепсина К с развитием атерокальциноза сонных артерий у крыс, подвергшихся баллонной ангиопластике [30, 31]. Известно также, что дефицит этого маркера чаще регистрируется у пациентов со стабильной ИБС при сравнении с больными острым коронарным синдромом [32–34]. В целом механизмы ауторегуляции уровня катепсина К на различных этапах атерогенеза на сегодняшний день изучены недостаточно [32].

Не менее интересна и представленная ассоциация факта прогрессирования ККА с низкими значениями ОПГ ($<3,58$ пг/мл), оцененных через 5 лет после КШ [35]. ОПГ физиологически является растворимым рецептором — “ловушкой” для провоспалительного цитокина семейства факторов некроза опухоли (RANKL) и экспрессируется остеобластами, клетками стромы, а также гладкомышечными клетками медиа артерий [36–38]. Функционально ОПГ является инги-

битором костной резорбции; его повышение, согласно Tschiderer L, et al., ассоциировано с атеросклерозом и риском сердечно-сосудистой смерти, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при этом, согласно Esteghamati A, et al., уровень ОПГ коррелирует с тяжестью ИБС [39–42]. В экспериментальных и полученных нами данных продемонстрировано, что у пациентов со стабильной ИБС дефицит ОПГ является атрибутом остеопороза и патологической внескостной кальцификации [43], что согласуется с представленными в настоящем исследовании данными.

Дискуссионной остается полученная разнонаправленность изменений биомаркеров фосфорно-кальциевого и костного тканевого гомеостаза до КШ и их различная динамика через 5 лет после операции, что в целом свидетельствует о сложности гормональной регуляции минерального обмена и коронарной кальцификации. Выявленные низкие уровни катепсина К до КШ и ОПГ в течение 5 лет после КШ ассоциируются с прогрессированием ККА, что фокусирует внимание на возможности использования этих биомаркеров для рискметрии у пациентов с ИБС после КШ для прогнозирования тяжести развития последующих процессов ККА.

Заключение

65,9% мужчин с установленным диагнозом ИБС на протяжении 5 лет после открытой реваскуляризации миокарда имеют прогрессирование коронарной кальцификации, ассоциирующееся с низким дооперационным уровнем катепсина К $<16,75$ пмоль/л и сниженными дооперационными показателями минеральной плотности костной ткани $<0,95$ г/см³ по данным денситометрии шейки бедра, а также с низким уровнем остеопротегерина $<3,58$ пг/мл через 5 лет после КШ.

Отношения и деятельность. Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

Литература/References

1. Sagalovski S, Richter T. Vascular calcification and osteoporosis: from understanding the unity of cellular and molecular mechanisms to the search for molecules as potential targets of therapy. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal*. 2016;1:81-92. (In Russ.) Сагаловски С., Рихтер Т. Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии. *Украинский кардиологический журнал*. 2016;1:81-92.
2. Rajamannan NM. Osteocardiology. Cardiac bone formation. Springer, 2018. p. 110. ISBN: 978-3-319-64994-8.
3. Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin and calcitonin with inflammatory biomarkers in atherosclerotic plaques of the coronary arteries. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2016;162(12): 691-4. (In Russ.) Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Мурашов И.С. и др. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(12):691-4.
4. Kashtalap VV, Khryachkova ON, Barbarash OL. “New” pathological continuum: hypogonadism, osteoporosis and calcifying atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Ateroskleroz*. 2016;12(4):68-78. (In Russ.) Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. “Новый” патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78.
5. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat. Rev. Cardiol*. 2017;14:21-9. doi:10.1038/nrcardio.2016.166.
6. Baralić M, Brković V, Stojanov V, et al. Dual roles of the mineral metabolism disorders biomarkers in prevalent hemodialysis patients: in renal bone disease and in vascular calcification. *J. Med. Biochem*. 2019;38(2):134-44. doi:10.2478/jomb-2018-0026.
7. Barbarash O, Zykov M, Kashtalap V, et al. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse

- Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Diagnostics*. 2019;9(4):143. doi:10.3390/diagnostics9040143.
8. Barbarash LS, Shafranskaya KS, Kashtalap VV, et al. The role of multifocal atherosclerosis in development of unfavorable cardiovascular outcomes in patients after coronary bypass grafting. *Al'manah klinicheskoy meditsiny*. 2015;(38):19-26. (In Russ.) Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Кашталап В.В. и др. Роль мультифокального атеросклероза в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Альманах клинической медицины*. 2015;(38):19-26. doi:10.18786/2072-0505-2015-38-19-26.
9. Gaifulin RA, Sumin AN, Ivanov SV, et al. Survival after surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis in different age groups. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyyh zabolevaniy*. 2017;6(2):618. (In Russ.) Гаифулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В. и др. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):618. doi:10.17802/2306127820172618.
10. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, et al. Relationship between biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;11(2):5-13. (In Russ.) Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*. 2015;11(2):5-13.
11. Barbarash OL, Semenov VYu, Samorodskaya IV, et al. Comorbid pathology in patients with coronary artery disease with coronary artery bypass grafting: the experience of two cardiac surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):6-13. (In Russ.) Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):6-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-13.
12. Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, et al. The effect of comorbid pathology and age on hospital outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):58-64. (In Russ.) Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):58-64. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
13. Kashtalap VV, Khryachkova ON, Barbarash OL. The clinical relevance of coronary calcification for the assessment of cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2016;1(22):5-14. (In Russ.) Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;1(22):5-14.
14. Zikov MV, Khryachkova ON, Kashtalap VV, et al. Dynamics of coronary calcification and its relationship with the clinical course of coronary heart disease and osteopenic syndrome. *Kardiologiya*. 2019;59(4):12-20. (In Russ.) Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. и др. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. *Кардиология*. 2019;59(4):12-20. doi:10.18087/cardio.2019.4.10247.
15. Barbarash O, Lebedeva N, Kokov A, et al. Decreased cathepsin K plasma level may reflect an association of osteopenia/osteoporosis with coronary atherosclerosis and coronary artery calcification in male patients with stable angina. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(7):691-7. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.002.
16. Barbarash OL, Kashtalap VV, Zikov MV, et al. Relationship between osteopontin concentration and the severity of coronary atherosclerosis and osteopenic syndrome in men with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;4(25):40-8. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Связь концентрации остеопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4(25):40-8.
17. De Maria GL, Scarsini R, Adrian P, et al. Management of Calcific Coronary Artery Lesions Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *Am Coll Cardiol Interv*. 2019;12:1465-78. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.038.
18. Wagner BD, Grunwald GK, Hossein Almassi G, et al. Factors associated with long-term survival in patients with stroke after coronary artery bypass grafting. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520920428. doi:10.1177/0300060520920428.
19. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: An analysis of the SYNTAX Study: Coronary Calcification and Prognosis in CABG. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015;85(2):199-206. doi:10.1002/ccd.25545.
20. Chuang TL, Chuang MH, Koo M, et al. Association of bone mineral density and trabecular bone score with cardiovascular disease. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2020;32(3):234-9. doi:10.4103/tcmj.tcmj_234_19.
21. Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, et al. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular and Valvular Calcification: The Framingham Study: Bone density and vascular and valvular calcification. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(10):1767-74. doi:10.1002/jbmr.2530.
22. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis — a risk factor for cardiovascular disease? *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(10):587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
23. Villa-Bellota R, Hamczyk MR, Andres V. Alternatively activated macrophages exhibit an anticalcifying activity dependent on extracellular ATP/pyrophosphate metabolism. *American Journal of Physiology — Cell Physiology*. 2016;310(10):788-99. doi:10.1152/ajpcell.00370.2015.
24. Wang Z, Li Y, Zhou F, et al. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(22):e3042. doi:10.1097/MD.0000000000003042.
25. Shaw LJ, Narula J, Chandrasekhar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? *Am Coll Cardiol*. 2015;65:1283-5. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.
26. Andrews J, Psaltis PJ, Bartolo BD, et al. Coronary arterial calcification: a review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28:491-501. doi:10.1016/j.tcm.2018.04.007.
27. Voropaeva AA, Falameeva OV, Sadovoy MA, et al. Proteases and their serum inhibitors in female Wistar rats after oophorectomy with the development of osteoporosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;6. (In Russ.) Ворopaева А.А., Фаламеева О.В., Садовой М.А. и др. Протеазы и их сывороточные ингибиторы у оvariэктомизированных самок крыс Wistar при развитии остеопороза. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23768>. (20 Dec 2020).
28. Sagalovsky S, Kunze P, Schönert M. The role of cytokine system RANKL-RANK-OPG and cathepsin K in the pathogenesis of osteoporosis: achievements and perspectives in the treatment of disease. *Klinischt*. 2012;6(2):9-16. (In Russ.) Сагаловски С., Кунце П., Шенерт М. Роль цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG и катепсина К в патогенезе остеопороза: достижения и перспективы в лечении заболевания. *Клиништ*. 2012;6(2):9-16. doi:10.17650/1818-8338-2012-6-2-9-16.
29. Drake MT, Clarke BL, Oursler MJ, et al. Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned. *Endocr Rev*. 2017;38(4):325-50. doi:10.1210/er.2015-1114.
30. Dai R, Wu Z, Chu HY, et al. Cathepsin K: The Action in and Beyond Bone. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:433. doi:10.3389/fcell.2020.00433.
31. Zhao H, Qin X, Wang S, et al. Decreased cathepsin K levels in human atherosclerotic plaques are associated with plaque instability. *Exp Ther Med*. 2017;14(4):3471-6. doi:10.3892/etm.2017.4935.
32. Lotinun S, Ishihara Y, Nagano K, et al. Cathepsin K-deficient osteocytes prevent lactation-induced bone loss and parathyroid hormone suppression. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3058-71. doi:10.1172/JCI122936.
33. Fang W, He A, Xiang MX, et al. Cathepsin K-deficiency impairs mouse cardiac function after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;127:44-56. doi:10.1016/j.jmcc.2018.11.010.
34. Osawa Y, Semba RD, Fantoni G, et al. Plasma proteomic signature of the risk of developing mobility disability: A 9-year follow-up. *Aging Cell*. 2020;19:e13132. doi:10.1111/ace1.13132.
35. Golovkin AS, Kokov AN, Masenko V, et al. Markers of calcium and phosphate metabolism and osteopenic syndrome in patients with coronary artery disease. *Panminerva Med*. 2016;58(4):253-62.
36. Kostina DA, Uspensky VE, Semenova DS, et al. Molecular mechanisms of vascular calcification. *Translyacionnaya medicina*. 2020;7(1):6-21. (In Russ.) Костина Д.А., Успенский В.Е., Семенова Д.С. и др. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):6-21. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21.
37. Qin S, Zhang Q, Zhang L. Effect of OPG gene mutation on protein expression and biological activity in osteoporosis. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1475-80. doi:10.3892/etm.2017.4712.
38. Goumans MJ, Zwijsen A, Ten Dijke P, et al. Bone Morphogenetic Proteins in Vascular Homeostasis and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2):a031989. doi:10.1101/cshperspect.a031989.
39. Tschiderer L, Willeit J, Schett G, et al. Osteoprotegerin concentration and risk of cardiovascular outcomes in nine general population studies: Literature-based meta-analysis involving 26,442 participants. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183910. doi:10.1371/journal.pone.0183910.
40. Esteghamati A, Sheikhbahaei S, Hafezi-Nejad N, et al. Serum osteoprotegerin in relation to metabolic status, severity, and estimated risk of subsequent coronary heart disease. *Arch. Iran. Med*. 2014;9(17):596-601.
41. Tavintharan S, Pek LT, Liu JJ, et al. Osteoprotegerin is independently associated with metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2014;5(11):359-62. doi:10.3748/wjg.v24.i19.2073.
42. Pesaro AE, Katz M, Liberman M, et al. Circulating osteogenic proteins are associated with coronary artery calcification and increase after myocardial infarction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202738. doi:10.1371/journal.pone.0202738.
43. Zhang R, Liu J, Yu S, et al. Osteoprotegerin (OPG) Promotes Recruitment of Endothelial Progenitor Cells (EPCs) via CXCR4 Signaling Pathway to Improve Bone Defect Repair. *Med Sci Monit*. 2019;25:5572-9. doi:10.12659/MSM.916838.

Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте

Трошина М. С.¹, Рябиков А. Н.^{1,2}, Палехина Ю. Ю.¹, Рябиков М. Н.¹, Малиютина С. К.^{1,2}

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), толщина интима-медиального комплекса (ТИМК) и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий (СА) считаются взаимно ассоциированными маркерами субклинического и явного атеросклероза. Насколько верно данное утверждение для старших возрастных групп, остается неясным.

Цель. Изучение связи поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) с ТИМК и АСБ СА в популяционной выборке старше 58 лет.

Материал и методы. Исследование выполнено в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 58-82 лет (Новосибирск, проект HAPIEE, 788 человек, 424 женщины). Для оценки ТИМК и частоты АСБ проведено ультразвуковое сканирование СА. Функцию эндотелия оценивали в ультразвуковом тесте постокклюзионной гиперемии; прирост исходного диаметра плечевой артерии (ПЗВД%) <10% расценивали как ЭД.

Результаты. Средний показатель ТИМК у мужчин составил 0,95 мм (SD 0,18) и был достоверно выше, чем у женщин: 0,88 мм (SD 0,17), $p < 0,001$. Средние величины ПЗВД% у мужчин составили 2,7% (SD 7,32), у женщин — 3,2% (SD 7,19) и достоверно по полу не различались. Частота ЭД составила 88,2% у мужчин и 85,8% у женщин. Нами не обнаружено достоверной линейной связи ПЗВД и ТИМК ни у мужчин ($\beta = -1,76$, SD 2,25, $p = 0,436$), ни у женщин ($\beta = -2,19$, SD 2,15, $p = 0,309$), хотя коэффициенты в возраст-стандартизованной регрессионной модели были по направлению ожидаемо отрицательные. Также не выявлено различий в величине средней ТИМК и частоте АСБ в группах с наличием ЭД и без ЭД среди мужчин и женщин. При разделении на возрастные группы наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК только у женщин в возрасте младше 78 лет против женщин без ЭД ($p = 0,047$).

Заключение. В популяционной выборке 58-82 лет не подтверждены взаимные ассоциации субклинических маркеров атеросклероза (ЭД, ТИМК, АСБ СА); только у женщин моложе 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК. Полученные результаты указывают на то, что терапевтические подходы, предлагаемые для лиц молодого и среднего возраста, могут оказаться менее эффективными в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, толщина комплекса "интима-медия", поток-зависимая вазодилатация, атеросклероз, популяция, старение.

Отношения и деятельность. Проект HAPIEE поддержан грантом Wellcome Trust (081081AIA), настоящее исследование поддержано грантом РНФ № 20-

015-00371, бюджетом РАН (ГЗ № АААА-А17-117112850280-2) и Минобрнауки России (FWNR-2021-0043).

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра ИЦИГ СО РАН, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Трошина М. С.* — м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирант, ORCID: 0000-0002-5424-652X, Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-9868-855X, Палехина Ю. Ю. — м.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: нет, Рябиков М. Н. — н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: нет, Малиютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mari_tr@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — индекс "окружность талии/окружность бедер", ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СА — сонная артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМК — толщина комплекса "интима-медия" сонных артерий, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Рукопись получена 23.07.2021

Рецензия получена 14.08.2021

Принята к публикации 04.09.2021



Для цитирования: Трошина М. С., Рябиков А. Н., Палехина Ю. Ю., Рябиков М. Н., Малиютина С. К. Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4614. doi:10.15829/1560-4071-2021-4614

Endothelial function and structural markers of atherosclerosis: relationship in old and senile age

Troshina M. S.¹, Ryabikov A. N.^{1,2}, Palekhina Yu. Yu.¹, Ryabikov M. N.¹, Malyutina S. K.^{1,2}

Endothelial dysfunction (ED), intima-media thickness (IMT), and atherosclerotic plaques (ASPs) of the carotid arteries (CAs) are considered mutually associated markers of subclinical and clinical atherosclerosis. How true this statement is for older age groups remains unclear.

Aim. To study the relationship of flow-dependent vasodilation (FDV) with CA IMT and ASPs in a population sample over 58 years old.

Material and methods. The study was carried out in a population sample of men and women aged 58-82 years (Novosibirsk, HAPIEE project, n=788, 424 women). CA ultrasound was performed to assess IMT and ASPs. Endothelial function was assessed by postocclusive hyperemia ultrasound test; an increase in brachial artery initial diameter (FDV%) <10% was regarded as ED.

Results. The average IMT in men was 0,95 mm (SD 0,18) and was significantly higher than in women: 0,88 mm (SD 0,17), $p < 0,001$. The average FDV% values in men were 2,7% (SD 7,32), while in women — 3,2% (SD 7,19) and did not differ significantly by sex. The incidence of ED was 88,2% in men and 85,8% in women.

There was no a significant linear relationship between FDV and IMT neither in men ($\beta = -1,76$, SD 2,25, $p = 0,436$), nor in women ($\beta = -2,19$, SD 2,15, $p = 0,309$). Also, there were no differences in average IMT and ASP frequency in the groups with and without ED among men and women. When divided into age groups, ED was associated with an increase in IMT only in women aged <78 versus women without ED ($p = 0,047$).

Conclusion. In the population sample of 58-82 years old, mutual associations of subclinical markers of atherosclerosis (ED, IMT, ASP of CAs) have not been confirmed. Only in women aged <78 years, ED was associated with an increase in IMT. The results obtained indicate that the treatment approaches proposed for young and middle-aged people may be less effective in old and senile age.

Keywords: endothelial dysfunction, intima-media thickness, flow-dependent vasodilation, atherosclerosis, population, aging.

Relationships and Activities. The HAPIEE project was supported by a grant from the Wellcome Trust (081081AIA). This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 20-015-00371, the budget of the Russian Academy of Sciences (№ AAAA-A17-117112850280-2) and the Ministry of Education and Science of Russia (FWNR-2021-0043).

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Troshina M. S.* ORCID: 0000-0002-5424-652X, Ryabikov A. N. ORCID: 0000-0001-9868-855X, Palekhina Yu. Yu. ORCID: none, Ryabikov M. N. ORCID: none, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

*Corresponding author:
mari_tr@mail.ru

Received: 23.07.2021 **Revision Received:** 14.08.2021 **Accepted:** 04.09.2021

For citation: Troshina M. S., Ryabikov A. N., Palekhina Yu. Yu., Ryabikov M. N., Malyutina S. K. Endothelial function and structural markers of atherosclerosis: relationship in old and senile age. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4614. doi:10.15829/1560-4071-2021-4614

Численность пожилого населения увеличивается по всему миру. Хронологический возраст — важный и независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Здоровое старение медленно ухудшает/изменяет структуру и функцию сосудов, но эти изменения значительно ускоряются на фоне накопления факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронических дисметаболических и сосудистых заболеваний [1].

Сосудистый эндотелий играет важную роль в поддержании сосудистого тонуса, а дисфункция эндотелия (ЭД) лежит в основе атеросклеротических процессов. Неинвазивным способом оценки ЭД является тест измерения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) — суррогатного маркера вазодилатационного резерва артерий. Снижение функционального показателя ПЗВД предсказывает возникновение сердечно-сосудистых событий [2], а нормальное значение ПЗВД ассоциируется со сниженным риском развития атеросклероза и его осложнений. Толщина комплекса “интима-медия” (ТИМК) и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий (СА) отражают морфологический компонент сосудистых изменений, а утолщение ТИМК и АСБ являются независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска [3]. Тем не менее связь между ЭД и утолщением ТИМК и АСБ изучена, в основном, лишь в малых клинических выборках, а результаты различных исследований часто противоречивы. Например, в небольших клинических работах (50–150 человек) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [4] и при сочетании ИБС с сахарным диабетом 2 типа [5] показана обратная связь ПЗВД с ТИМК сонных или бедренных артерий. В другом исследовании среди больных с ИБС достоверной связи ПЗВД с ТИМК не выявлено [6]. В группе 75 больных с мозговым инсультом выявлена обратная связь ПЗВД с наличием каротидных атеросклеротических бляшек и степенью стеноза [7]. Есть свидетельства по другим локализациям, в частности, корреляция коронарной вазодилатации с атеросклерозом в нескольких артериальных бассейнах [8].

Имеются единичные исследования ассоциации ТИМК или АСБ и ПЗВД в общей популяции — также с различными выводами. В исследовании молодых финнов (n=2109, средний возраст 32 года) выявлена обратная связь между ПЗВД и каротидной ТИМК [9]; в двух китайских популяционных исследованиях получены как положительные [10], так и отрицательные результаты [11]; Cardiovascular Health Study в популяционной выборке пожилого возраста (n=2338, средний возраст 78 лет) не обнаружило связи между ТИМК СА и ПЗВД [12].

В проспективном исследовании пожилых PIVUS (n=1060, возраст 70 лет) исходная ПЗВД была ассоциирована с 5-летней динамикой АСБ СА [13]. В проспективном 8-летнем наблюдении выборки участников Whitehall II Study Halcox J, et al. (2009) не выявили ассоциации ПЗВД и ТИМК СА в исходном возрасте 45–66 лет, но показали обратную связь ПЗВД с ежегодным приростом ТИМК [14].

В России работ по изучению связи между ПЗВД и маркерами атеросклероза немного и популяционные данные минимальны. Очевидно, в России и в мире недостаточно изучены связи ПЗВД со структурными маркерами атеросклероза в общей популяции и в различном возрастном диапазоне, которые могли бы дополнить наше представление о роли статуса эндотелия в начальных проявлениях ССЗ.

Целью данного исследования явилось изучение связи ПЗВД с ТИМК и АСБ СА в популяционной выборке старше 58 лет.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации, протокол был одобрен Локальным Этическим комитетом. До включения в исследование все участники дали добровольное информированное согласие.

Исследование выполнено в популяционной выборке, сформированной в проекте “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Мультицентровое когортное исследование”

Таблица 1

**Клинико-лабораторные характеристики и ФР при наличии/отсутствии ЭД
в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 58-82 лет**

Характеристики	Мужчины		p	Женщины		p
	ЭД есть	ЭД нет		ЭД есть	ЭД нет	
Обследовано, n	321	43		364	60	
Возраст, лет, M (SD)	68,1 (6,98)	69,2 (6,98)	0,307	68,2 (6,72)	69,2 (7,05)	0,368
САД, мм рт.ст., M (SD)	146,0 (20,52)	147,8 (22,99)	0,634	145,2 (21,63)	144,8 (21,31)	0,765
ДАД, мм рт.ст., M (SD)	85,7 (11,47)	84,6 (12,27)	0,586	82,4 (10,59)	83,2 (9,64)	0,763
ИМТ, кг/м ² , M (SD)	27,7 (4,25)	26,5 (4,36)	0,077	29,9 (5,49)	31,2 (5,57)	0,107
ОТ/ОБ, M (SD)	0,94 (0,050)	0,92 (0,076)	0,009	0,85 (0,057)	0,86 (0,062)	0,513
ОХС, мг/дл, M (SD)	204,1 (41,39)	197,5 (36,12)	0,395	224,3 (48,26)	215,2 (41,3)	0,200
ХС ЛВП, мг/дл, M (SD)	48,0 (13,73)	51,4 (12,11)	0,111	51,9 (13,31)	49,7 (13,11)	0,463
ТГ, мг/дл, M (SD)	125,1 (71,23)	102,7 (45,79)	0,033	129,6 (67,44)	122,4 (49,95)	0,459
ХС ЛНП, мг/дл, M (SD)	99,3 (37,63)	99,3 (29,96)	0,996	113,5 (44,03)	109,9 (36,87)	0,688
Глюкоза, ммоль/л, M (SD)	6,50 (1,78)	6,46 (1,86)	0,769	6,27 (1,83)	6,27 (1,22)	0,926
Курение						
Не курит, n (%)	85 (28,1)	18 (43,9)	0,106	305 (88,9)	49 (86)	0,067
Бывший курильщик, n (%)	143 (47,2)	14 (34,1)		24 (7)	8 (14)	
Курит, n (%)	75 (24,8)	9 (22)		14 (4,1)	0	
АГ, n (%)	240 (79,2)	31 (75,6)	0,597	269 (78,2)	46 (82,1)	0,503
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	150 (62,5)	20 (64,5)	0,946	226 (84,0)	43 (93,5)	0,140
СД2, n (%)	54 (17,9)	10 (24,4)	0,315	67 (18,8)	12 (21,1)	0,691
Лечение СД2 (среди лиц с СД2), n (%)	23 (42,6)	1 (10,0)	0,226	37 (55,2)	7 (58,3)	0,727
ГХС, n (%)	93 (30,7)	15 (36,6)	0,445	204 (59,1)	32 (56,1)	0,671
ИБС, n (%)	45 (14,8)	8 (19,5)	0,432	34 (9,9)	9 (15,8)	0,179
ХНИЗ, n (%)	259 (85,8)	35 (85,4)	0,946	296 (86)	52 (92,9)	0,160
ССЗ, n (%)	63 (20,7)	12 (29,3)	0,213	56 (16,2)	13 (22,8)	0,223
ТИМК, мм, M (SD)	0,95 (0,18)	0,99 (0,21)	0,298	0,88 (0,18)	0,87 (0,13)	0,327
АСБ, n (%)	254/320 (79,4)	38/43 (88,4)	0,163	261/363 (71,9)	43/60 (71,7)	0,970
Множественные АСБ, n (%)	191/320 (59,7)	29/43 (67,4)	0,329	163/363 (44,9)	28/60 (46,7)	0,799

Примечание: n — количество человек.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — индекс "окружность талии/окружность бедер", ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМК — толщина комплекса "интима-медия" общих сонных артерий, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

(НАРПЕЕ) и обследованной в рамках третьей волны в 2015-2017гг в Новосибирске (мужчины и женщины 58-82 лет, n=3389).

В случайной подвыборке из 788 человек с помощью ультразвуковой оценки ПЗВД на плечевой артерии была изучена функция эндотелия (сканер Vivid q; GE HealthCare, линейный датчик 5-13 МГц). Оценивали базальный диаметр плечевой артерии (D_B), пиковый диаметр плечевой артерии (D_{RH}) в течение 60 сек после 5-минутной окклюзии манжетой и в период восстановления. Измерения выполняли *off-line* в цифровом архиве (рабочая станция EchoPAC; GE, Норвегия), использовали среднее из трёх измерений. ПЗВД выражалась в процентных изменениях диаметра при реактивной гиперемии по отношению к базальному диаметру: $PЗВД\% = (D_{RH} - D_B) / D_B \times 100\%$. ПЗВД <10% расценивалась как ЭД.

Выраженность атеросклероза определялась с помощью ультразвуковой оценки ТИМК и наличия АСБ СА. ТИМК измеряли по протоколу ASE [15]; вычисляли среднее значение ТИМК (по 3 компьютеризированных измерения по дальней стенке дистального сегмента обеих общих СА). В анализ включали максимальное усредненное значение ТИМК справа или слева; в дихотомической оценке нормальной толщиной считали значение ТИМК <0,9 мм. АСБ определяли по критериям Mannheim Consensus [16].

Также программа обследования включала стандартные эпидемиологические методы: антропометрию, оценку липидного спектра крови, оценку привычек курения, оценку истории и лечения ССЗ, сахарного диабета, хронических неинфекционных заболеваний. Опрос о курении проводили по стандартизированному опроснику: регулярным куриль-

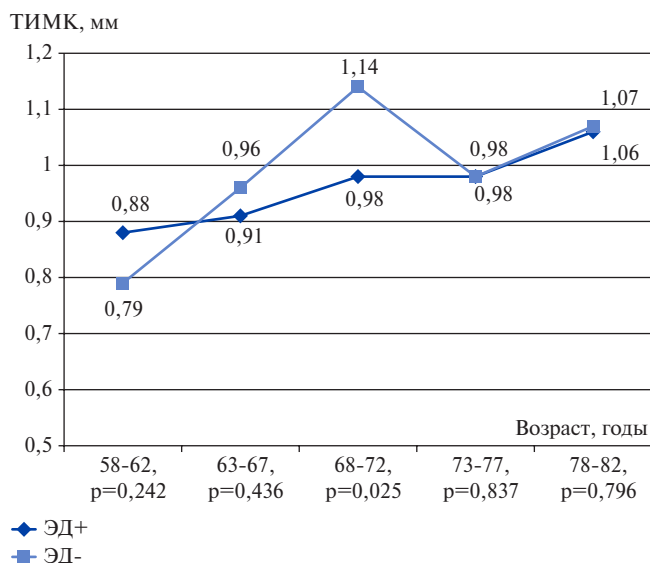


Рис. 1. Связь толщины интимы-меди СА с ЭД в зависимости от возраста в мужской подвыборке.

Сокращения: ТИМК — толщина интимо-медиаляного комплекса сонных артерий, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

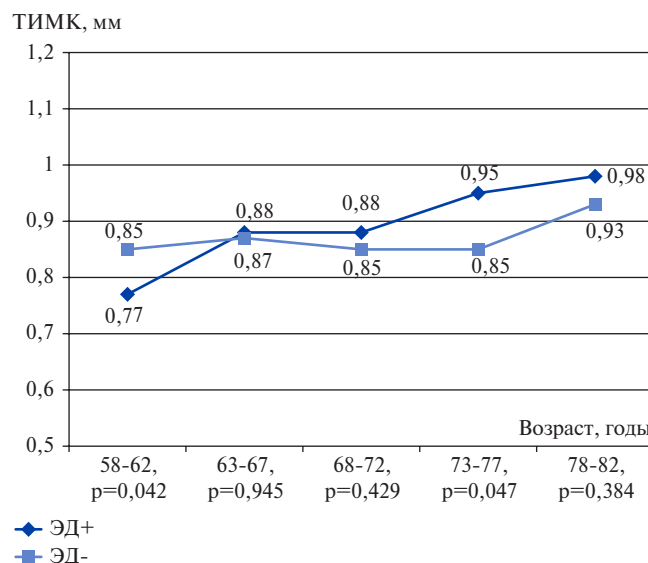


Рис. 2. Связь толщины интимы-меди СА с ЭД в зависимости от возраста в женской подвыборке.

Сокращения: ТИМК — толщина интимо-медиаляного комплекса сонных артерий, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

щиком считали обследуемого, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в день. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост}^2\text{ (м}^2\text{)}$. Кровь брали методом венопункции после 12-часового голодания. Концентрацию общего холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности определяли энзиматическим методом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета SPSS v.13.0. Для количественных характеристик была рассчитана средняя и стандартное отклонение (M (SD)). Для качественных признаков была рассчитана частота проявления признака в процентах. Характер распределения анализировали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией по Lilliefors. Распределение показателей ПЗВД% не было нормальным ($p < 0,001$) и при расчете параметрических статистик пользовались логарифмированными значениями показателей ПЗВД%. В линейном регрессионном анализе и анализе ANOVA применяли нестандартизованные и стандартизованные по возрасту модели.

Результаты

В исследование вошло 788 человек, из них 364 мужчины и 424 женщины. Два участника были исключены из анализа ввиду низкого качества ультразвуковых изображений. Средняя величина ПЗВД% в обследованной популяционной выборке 58-82 года составила у мужчин 2,7% (SD 7,32), у женщин — 3,2% (SD 7,19) и достоверно не различалась по полу. Частота ЭД (ПЗВД% $< 10\%$) составила 88,2% у мужчин и 85,8% у женщин.

Средняя максимальная величина ТИМК у мужчин составила 0,95 мм (SD 0,18), что было достоверно выше, чем у женщин (0,88 мм (SD 0,17), $p < 0,001$). Частота АСБ также была выше среди мужчин по сравнению с женщинами (80,4% vs 71,9%; $p = 0,036$). Частота множественных АСБ у мужчин составила 60,6%, у женщин — 45,2% ($p = 0,028$).

В таблице 1 приведены характеристики выборки при наличии или отсутствии ЭД у мужчин и женщин. Среди мужчин в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД были достоверно выше индекс “окружность талии/окружность бедер” (ОТ/ОБ) (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); $p = 0,009$) и уровень ТГ крови (125,1 мг/дл (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); $p = 0,033$). Кроме того, у мужчин с ЭД зафиксирована тенденция к более высокому ИМТ (27,7 (SD 4,25) кг/м² vs 26,5 (SD 4,36); $p = 0,077$), существенно реже встречались некурящие (28% vs 44%).

Все женщины категории “курящие в настоящее время” (4,1%) имели ЭД. В группе без ЭД не было курящих женщин, но была выше пропорция “бывшего курения” (14% в группе без ЭД vs 7% в группе с ЭД). Была обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением у женщин ($p = 0,067$).

Среди мужчин и женщин в выборке 58-82 лет не было выявлено достоверных различий в величине ТИМК в группах с наличием ЭД и без ЭД ($p = 0,298$ у мужчин; $p = 0,327$ у женщин), равно как и по частоте АСБ ($p = 0,163$ у мужчин; $p = 0,970$ у женщин) и множественных АСБ ($p = 0,329$ у мужчин; $p = 0,799$ у женщин).

В кросс-секционном анализе в возраст-стандартизованной регрессионной модели не было выявлено

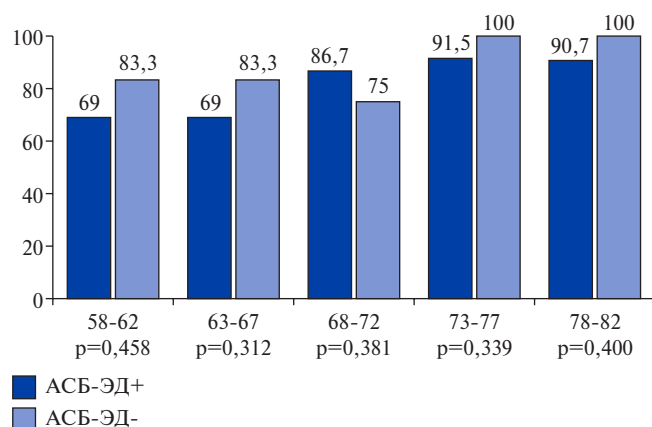


Рис. 3. Частота АСБ по возрастным группам в зависимости от наличия ЭД у мужчин 58-82 лет г. Новосибирска.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

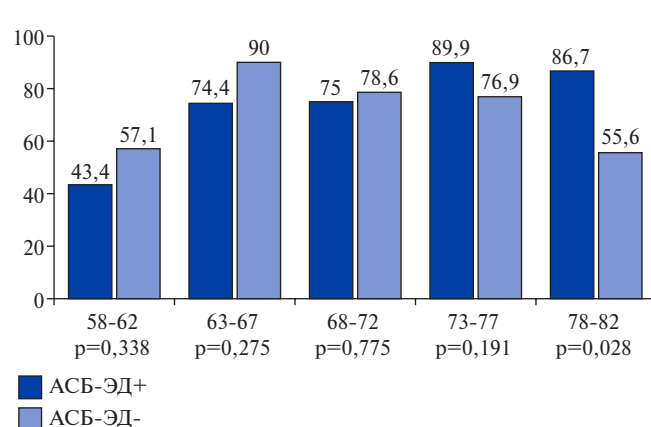


Рис. 4. Частота АСБ по возрастным группам в зависимости от наличия ЭД у женщин 58-82 лет г. Новосибирска.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Таблица 2

Частота АСБ и множественных АСБ в возрастных группах в зависимости от наличия ЭД у женщин и мужчин в возрасте 58-82 лет

Возрастная группа, лет	Обследовано, n		АСБ, n (%)			Множественные АСБ, n (%)		
	Всего	ЭД есть/нет	ЭД есть	ЭД нет	P	ЭД есть	ЭД нет	p
Мужчины								
58-62	93	87/6	60 (69,0)	5 (83,3)	0,458	39 (44,8)	1 (16,7)	0,178
63-67	83	71/12	49 (69,0)	10 (83,3)	0,312	36 (50,7)	7 (58,3)	0,625
68-72	68	60/8	52 (86,7)	6 (75,0)	0,381	40 (66,7)	5 (62,5)	0,815
73-77	69	59/10	54 (91,5)	10 (100,0)	0,339	43 (72,9)	9 (90,0)	0,245
78-82	50	43/7	39 (90,7)	7 (100,0)	0,400	33 (76,7)	7 (100,0)	0,154
Женщины								
58-62	97	83/14	36 (43,4)	8 (57,1)	0,338	18 (21,7)	5 (35,7)	0,254
63-67	100	90/10	67 (74,4)	9 (90,0)	0,275	39 (43,3)	4 (40,0)	0,840
68-72	90	76/14	57 (75,0)	11 (78,6)	0,775	37 (48,7)	8 (57,1)	0,561
73-77	82	69/13	62 (89,9)	10 (76,9)	0,191	38 (55,1)	8 (61,5)	0,667
78-82	54	45/9	39 (86,7)	5 (55,6)	0,028	31 (68,9)	3 (33,3)	0,044

Примечание: n — количество человек.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

но достоверной линейной связи ПЗВД% и ТИМК ни у мужчин ($\beta = -1,76$, SE 2,25, $p = 0,436$), ни у женщин ($\beta = -2,19$, SE 2,15, $p = 0,309$), хотя коэффициенты были ожидаемого направления (отрицательные).

При разделении на возрастные подгруппы отмечена тенденция к увеличению ТИМК при ПЗВД% <10% у мужчин в самой молодой из изучаемых групп (58-62 лет), не достигающая статистической значимости, $p = 0,242$ (рис. 1). У женщин при разделении на возрастные группы отмечено увеличение ТИМК при ПЗВД% <10% в диапазоне 63-77 лет ($p = 0,047$), которое сглаживается в возрасте 78 лет и старше (рис. 2).

При анализе в возрастных группах у мужчин не было выявлено достоверных ассоциаций частоты любых АСБ (рис. 3) или множественных АСБ

(табл. 2) с наличием ЭД в любом возрастном диапазоне. Частота АСБ (рис. 4) или множественных АСБ (табл. 2) была достоверно выше при наличии ЭД только у женщин самой старшей возрастной группы (78-82 года).

Обсуждение

В нашем исследовании достоверные ассоциации случаев ЭД и величины ПЗВД% с ТИМК или наличием АСБ СА для большинства групп пожилого возраста не выявлены, что диссонирует с результатами некоторых исследований, продемонстрировавших ассоциации ЭД и ТИМК, но в группах молодого и среднего возраста [17, 18].

В более крупных исследованиях и в более старших возрастных выборках связь между ТИМК и ПЗВД

не показана, что соответствует нашим результатам. В Cardiovascular Health Study в популяционной выборке из 2338 человек (средний возраст $78,3 \pm 4,2$ года, 479 человек с ССЗ) не было выявлено достоверной корреляции между ТИМК СА и ПЗВД% ($r = -0,025$, $p = 0,222$) [12].

В недавней работе Toyoda S, et al. (2020) была отмечена тенденция к связи между изучаемыми показателями: $r = -0,149$, $p = 0,061$ [6]. В выборку вошли лица с подтвержденной ишемической болезнью сердца ($n = 159$ человек), средний возраст пациентов составил 67 ± 8 лет, был ближе к нашему возрастному диапазону, для которого мы показали, что у женщин младше 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК.

Крупное китайское популяционное исследование ($n = 1083$) выявило закономерную обратную корреляцию между ПЗВД% и ТИМК раздельно в мужской и женской группах (мужчины: $r = -0,295$; $p < 0,001$; женщины: $r = -0,474$; $p < 0,001$), что не совпадает с нашими результатами. Однако в данном исследовании участвовали лица более широкого возрастного диапазона за счет включения молодых групп (30–80 лет), и отдельный анализ по возрастным группам не проводился [10].

Обсуждая некоторую разнонаправленность результатов нашего и упомянутых выше исследований о слабости ассоциаций показателей ПЗВД, ТИМК и АСБ, можно предположить, что, во-первых, ПЗВД и ТИМК отражают разные стадии в патогенезе атеросклероза и потому каузативно могут быть не связаны между собой [17]. Во-вторых, в пожилом возрасте кроме атеросклероза широко представлен артериосклероз [19]. Артериосклероз проявляется утолщением интимы-медии и склерозом/кальцинозом медии [19, 20], что негативно влияет на демпферные свойства сосудов, приводя к увеличению жесткости артериальной стенки, избыточной пульсатильности кровотока и росту центрального артериального давления, в свою очередь, повышающих стресс стенки артерий и повреждающих миокард [21]. Артериосклероз часто предшествует атеросклерозу, редуцирует вазодилатационный резерв артерий, показатели ПЗВД и маскирует их ассоциации с ТИМК, АСБ и другими проявлениями атеросклероза [19, 21]. Тест ПЗВД на плечевой артерии, по-видимому, снижает свою чувствительность в условиях повышенной артериальной ригидности в старшей возрастной группе. Еще один потенциальный ФР ЭД и прогрессирования артериосклероза — курение, что косвенно подтверждается отсутствием связи ТИМК и ПЗВД% у мужчин в нашем исследовании, имеющих высокую частоту курения и, предположительно, более ригидные сосуды, что контрастирует с сохранением связи ЭД и ТИМК у малокурящих женщин моложе 78 лет.

В малых клинических выборках связь ПЗВД и ТИМК подтверждается более часто ввиду отбора пациентов с атеросклерозом, манифестирующим клиническими состояниями, самостоятельно влияющими на функцию эндотелия. В исследованиях среди лиц молодого возраста демонстрируется физиологическая ассоциация ПЗВД и ТИМК, т.к. частота артериосклероза и атеросклероза в этом возрасте мала. Можно предположить, что для оценки вазодилатации классический показатель ПЗВД% $< 10\%$ [22] не является достаточно специфичным в пожилом и старческом возрасте, однако в более молодом возрасте он сохраняет свою актуальность. Косвенно наши данные это подтверждают: у женщин младше 78 лет наличие ЭД было достоверно связано с увеличением ТИМК; аналогичная зависимость показана нами для мужчин в возрасте 58–62 лет (на уровне тенденции).

В нашей работе ЭД также прямо ассоциировалась с кардиометаболическими ФР у мужчин (уровень ТГ, ИМТ, ОТ/ОБ) и с курением у женщин. Эти данные соответствуют результатам The Cardiovascular Health Study [12] относительно ассоциации ПЗВД с ИМТ и ОТ/ОБ у лиц старшей возрастной группы (средний возраст $78,3 \pm 4,2$ года). Также в исследованиях у молодых пациентов (19–40 лет) и у лиц среднего возраста (средний возраст $55,9 \pm 5,5$ лет) показана закономерная обратная связь ПЗВД с некоторыми ФР ССЗ: возрастом (в обеих группах), уровнем инсулина и общего холестерина в молодой группе, с артериальным давлением, окружностью талии в группе среднего возраста. Китайскими исследователями было также показано, что с увеличением количества ФР ССЗ нарастает и частота, и выраженность ЭД; причем у женщин больше, чем у мужчин [10]. Различия в профиле ФР, вероятно, связаны с отличающимися социально-демографическими характеристиками выборок в каждом исследовании, популяционными особенностями кластеризации ФР ССЗ и наличием или отсутствием сопутствующей патологии [14, 17]. Выявленные нами ассоциации количественного показателя эндотелий-зависимой вазодилатации с кардиометаболическими ФР в изученном возрастном диапазоне указывают на сохраняющуюся значимость коррекции кардиометаболических факторов в профилактике ССЗ и их прогрессирования в пожилом возрасте.

Отметим, что у обследованных лиц частота ЭД (по критерию ПЗВД $< 10\%$) приближалась к 90%, и данный критерий, вероятно, малопригоден для характеристики эндотелиальной функции в пожилом и старческом возрасте.

Заключение

В обследованной объединенной по полу популяционной выборке преимущественно пожилого и старческого возраста (58–82 года) не выявлено

достоверных ассоциаций частоты ЭД и величины ПЗВД с ТИМК или наличием АСБ СА; только у женщин в возрастных группах моложе 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК. Результаты нашего исследования указывают на то, что профилактические и терапевтические стратегии, предлагаемые для лиц молодого и среднего возраста, могут оказаться менее эффективными в пожилом и старче-

ском возрасте у лиц с уже сложившимся ремоделированием сосудистой стенки.

Отношения и деятельность. Проект НАРПЕЕ поддержан грантом Wellcome Trust (081081AIA), настоящее исследование поддержано грантом РНФ № 20-015-00371, бюджетом РАН (ГЗ № АААА-А17-117112850280-2) и Минобрнауки России (FWNR-2021-0043).

Литература/References

- Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, et al. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):931-41. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.061.
- Ryliškytė L, Navickas R, Šerpytis P, et al. Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. *Blood Press*. 2019;28(2):131-8. doi:10.1080/08037051.2019.1569461.
- Optional ultrasound examination of the heart and blood vessels in the WHO MONICA project in Novosibirsk. In: Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project) 1st ed. Novosibirsk: academic publishing house "Geo", 2016; 1st volume:546-65. (In Russ.) Факультативное ультразвуковое исследование сердца и сосудов по проекту ВОЗ MONICA в Новосибирске. В кн: Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). 1-е издание. Новосибирск: Академическое изд-во "Гео", 2016: 1 том:546-65. ISBN: 978-5-9907634-6-3.
- Oz F, Elitok A, Bilge AK, et al. Relationship Between Brachial Artery Flow-Mediated Dilation, Carotid Artery Intima-Media Thickness and Coronary Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Cardiol Res*. 2012;3(5):214-21. doi:10.4021/cr219w.
- Genkel V, Salashenko A, Toropova L, et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Atherosclerosis*. 2018;14(1):16-22. (In Russ.) Генкель В.В., Салашенко А.О., Торопова Л.Р. и др. Эндотелий-зависимая вазодилатация у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Атеросклероз*. 2018;14(1):16-22. doi:10.15372/ATER20180102.
- Toyoda S, Tokoi S, Takekawa H, et al. Relationship Between Brachial Flow-Mediated Dilation and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Coronary Artery Disease. *Int Angiol*. 2020;39(5):433-42. doi:10.23736/S0392-9590.20.04315-1.
- Shirokane K, Tamaki T, Kim K, et al. Relationship between Flow-mediated Endothelial Vasodilation and the Pulse Wave Velocity, and Cervical Carotid Artery Stenosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2020;60(6):293-8. doi:10.2176/nmc.0a.2019-0193.
- Zeicher A, Drexler H, Wollschlaeger H, et al. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(5):1984-92. doi:10.1161/01.cir.84.5.1984.
- Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004;110(18):2918-23. doi:10.1161/01.CIR.0000147540.88559.00.
- Yao F, Liu Y, Liu D, et al. Sex differences between vascular endothelial function and carotid intima-media thickness by Framingham Risk Score. *J Ultrasound Med*. 2014;33(2):281-6. doi:10.7863/ultra.33.2.281.
- Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1980-6. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.079.
- Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, et al. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):840-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.032.
- Lind L. Flow-mediated vasodilation was found to be an independent predictor of changes in the carotid plaque status during a 5-year follow-up. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(2):161-8. doi:10.5551/jat.18572.
- Halcox J, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2009;119(7):1005-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.765701.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular diseases and evaluate cardiovascular disease risk: a Consensus Statement from the American Society of Echocardiography. Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Amer Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
- Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
- Chen S-F, Yao F-J, Sun X-Z, et al. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in young ED patients with insulin resistance. *Int J Imp Res*. 2016;28(5):194-9. doi:10.1038/ijir.2016.30.
- Gupta N, Giri S, Rath V, et al. Flow Mediated Dilatation, Carotid Intima Media Thickness, Ankle Brachial Pressure Index and Pulse Pressure in Young Male Post Myocardial Infarction Patients in India. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):35-9. doi:10.7860/JCDR/2016/20872.8751.
- Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471-82. doi:10.1111/joim.12605.
- Ryabikov A, Malyutina S, Halcox J, et al. Prevalence and predictors of carotid wall triple line pattern in a general population sample. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1682-8. doi:10.1161/ATVBAHA.110.218057.
- Malyutina SK, Ivanov SV, Ryabikov AN, et al. Arterial Rigidity and Determinants of Cardiovascular Diseases. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2013;3:72-8. (In Russ.) Малютин С.К., Иванов С.В., Рябиков А.Н. и др. Артериальная ригидность в связи с детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013;3:72-8.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20;39(6):1082]. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65. doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6.

Маркеры повреждения и воспаления миокарда после радиочастотной абляции у детей и подростков

Перегудина О. Л., Чуева К. А., Татарский Р. Б., Лебедев Д. С., Васильева Е. Ю., Каюмова Е. Е., Васичкина Е. С.

Цель. Оценить степень повреждения и воспаления миокарда после выполнения радиочастотной абляции у детей и подростков с помощью использования биохимических маркеров.

Материал и методы. В исследование были включены 58 детей с тахикардиями (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), феномен WPW, предсердная тахикардия, пароксизмальная атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, желудочковая тахикардия), которым выполнялась катетерная абляция с июля по октябрь 2019 г. До и после оперативного лечения (через 2 ч и на 5 сут.) у пациентов были определены в крови концентрации биомаркеров повреждения и воспаления миокарда (миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ, интерлейкин-8, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, металлопротеиназа (ММП)-2, ММП-9, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты). В ходе операции фиксировались параметры катетерной абляции (мощность, температура, продолжительность аппликаций), локализация аритмогенного очага и тип абляционного катетера и проводился поиск их взаимосвязи с динамикой концентрации биохимических маркеров до и после интервенционного лечения.

Результаты. Через 2 ч после операции концентрации миоглобина, креатинфосфокиназы-МВ, ММП-9, сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, были повышены в несколько раз ($p < 0,05$); динамики концентраций интерлейкина-8, фактора некроза опухоли альфа после операции не выявлено. На 5 сут. повышенные уровни кардиомаркеров в крови вернулись к исходным значениям, концентрация ММП-9 также снизилась, однако была выше дооперационного уровня. С помощью использования корреляционного анализа Спирмена выявлена прямая взаимосвязь между длительностью абляционных аппликаций и уровнем белка, связывающего жирные кислоты.

Заключение. Радиочастотная абляция является безопасным методом лечения аритмий у детей и подростков, т.к. объем поврежденного миокарда крайне мал, в связи с небольшим подъемом уровня биохимических маркеров после абляции (миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ, белок, связывающий жирные кислоты, ММП-9), несопоставимым с уровнем их подъема при остром коронарном синдроме, а также быстрой динамикой их снижения в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, миокард, нарушения ритма сердца, миоглобин, белок, связывающий жирные кислоты, металлопротеиназа-9, параметры абляции.

Отношения и деятельность: нет.

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

Перегудина О. Л.* — врач-детский кардиолог, аспирант кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0002-2761-7209, Чуева К. А. — врач-детский кардиолог, ORCID: 0000-0002-5027-0565, Татарский Р. Б. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0001-6752-3306, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, руководитель НИО аритмологии, г.н.с., профессор кафедры хирургических болезней, врач-сердечно-сосудистый хирург, заслуженный деятель науки России, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Васильева Е. Ю. — врач клинической лабораторной диагностики, зав. центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Каюмова Е. Е. — врач клинической лабораторной диагностики ЦКДЛ, ORCID: 0000-0002-0141-6986, Васичкина Е. С. — д.м.н., г.н.с. НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, профессор кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0001-7336-4102.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Olja095@gmail.com

ИЛ — интерлейкин, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ММП — металлопротеиназа, РЧА — радиочастотная абляция, с-БСЖК — сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Рукопись получена 04.11.2021

Рецензия получена 01.12.2021

Принята к публикации 10.12.2021



Для цитирования: Перегудина О. Л., Чуева К. А., Татарский Р. Б., Лебедев Д. С., Васильева Е. Ю., Каюмова Е. Е., Васичкина Е. С. Маркеры повреждения и воспаления миокарда после радиочастотной абляции у детей и подростков. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4756. doi:10.15829/1560-4071-2021-4756

Markers of myocardial injury and inflammation after radiofrequency ablation in children and adolescents

Peregudina O. L., Chueva K. A., Tatarsky R. B., Lebedev D. S., Vasilyeva E. Yu., Kayumova E. E., Vasichkina E. S.

Aim. To assess the severity of myocardial damage and inflammation after radiofrequency ablation in children and adolescents using biochemical markers.

Material and methods. The study included 58 children with tachyarrhythmias (Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome, WPW phenomenon, atrial tachycardia, paroxysmal atrioventricular reciprocating tachycardia, ventricular tachycardia) who underwent catheter ablation from July to October 2019. Before and after surgical treatment (after 2 hours and 5 days), the blood concentrations of myocardial damage and inflammation biomarkers (myoglobin, creatine phosphokinase-MB, interleukin-8, C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, heart-type fatty acid binding protein). During the operation, catheter ablation parameters (power, temperature, application duration), the localization of arrhythmogenic focus and the type of ablation catheter were recorded. Their relationship with changes in the concentration of biochemical markers before and after intervention was studied.

Results. Two hours after the operation, the concentrations of myoglobin, creatine phosphokinase-MB, MMP-9, heart-type fatty acid binding protein were increased several times ($p < 0,05$). Changes in concentrations of interleukin-8, tumor necrosis factor alpha after the operation was not revealed. On the 5th day, elevated levels of cardiac markers returned to baseline values. MMP-9 level also decreased, but was higher than the preoperative level. Using Spearman's correlation analysis, a direct relationship was revealed between the application duration and heart-type fatty acid binding protein level.

Conclusion. Radiofrequency ablation is a safe method of treating arrhythmias in children and adolescents, since there is low volume of damaged myocardium. There was a slight increase in the level of biochemical markers after ablation (myoglobin, creatine phosphokinase-MB, fatty acid binding protein, MMP-9), incomparable with their rise in acute coronary syndrome, as well as the rapid decrease in the early postoperative period.

Keywords: radiofrequency ablation, myocardium, cardiac arrhythmias, myoglobin, fatty acid binding protein, metalloproteinase-9, ablation parameters.

*Corresponding author:
Olja095@gmail.com

Relationships and Activities: none.

Received: 04.11.2021 **Revision Received:** 01.12.2021 **Accepted:** 10.12.2021

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

Peregudina O. L.* ORCID: 0000-0002-2761-7209, Chueva K. A. ORCID: 0000-0002-5027-0565, Tatarsky R. B. ORCID: 0000-0001-6752-3306, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Kayumova E. E. ORCID: 0000-0002-0141-6986, Vasichkina E. S. ORCID: 0000-0001-7336-4102.

For citation: Peregudina O. L., Chueva K. A., Tatarsky R. B., Lebedev D. S., Vasilyeva E. Yu., Kayumova E. E., Vasichkina E. S. Markers of myocardial injury and inflammation after radiofrequency ablation in children and adolescents. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4756. doi:10.15829/1560-4071-2021-4756

Нарушения ритма сердца являются актуальной проблемой в педиатрии, кардиологии и кардиохирургии. Периодами наибольшего риска развития аритмий в детской популяции по данным разных авторов являются: период новорожденности, возраст 4-5 лет, 7-8 лет и 12-13 лет. У детей встречаются разнообразные нарушения ритма. Некоторые проявляются яркой клинической симптоматикой: ощущение перебоев в сердце, боли в грудной клетке, головные боли, головокружения, одышка, синкопе и пресинкопе [1, 2]. Другие протекают скрыто и являются лишь находкой на электрокардиограмме. Иногда первым и последним проявлением нарушения ритма сердца является внезапная сердечная смерть ребенка [3-5]. Частота встречаемости тяжелых форм аритмий достигает 1:5000 детского населения, а жизнеугрожающих аритмий — 1:7000. Большую группу пациентов составляют дети с нарушениями ритма сердца после оперативной коррекции врожденных пороков сердца [6]. Определенная группа детей нуждается в устранении аритмий по социальным показаниям, например, спортсмены [7-9]. Ранее единственным видом лечения таких пациентов являлся подбор оптимальной антиаритмической терапии, которая улучшает симптоматику, но радикально не влияет на субстрат тахикардий. В настоящее время радиочастотная абляция (РЧА) является альтернативой медикаментозной терапии, и во многих случаях становится приоритетным направлением в устранении нарушений ритма сердца [10, 11]. Радиочастотное воздействие, с помощью которого осуществляют деструкцию очага аритмии, оказывает неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты. Литература содержит большое количество исследований, отражающих взаимосвязь между повреждением сердечной ткани в ходе процедуры и увеличением в крови уровня биохимических маркеров, степень повышения которых позволяет оценить степень деструкции ткани и эффективность процедуры. Однако преобладающая часть работ касается группы взрослых пациентов, подобных исследований в педиатрической практике крайне мало [12], а экстраполяция результатов исследований взрослой популяции на детское население не-

возможна ввиду того, что взрослые пациенты имеют коморбидные заболевания, наличие которых может повлиять на конечный результат исследования.

Целью нашего исследования была оценка повреждения миокарда при интервенционном лечении нарушений ритма сердца у детей и подростков при помощи динамической оценки маркеров повреждения и воспаления миокарда, а также исследование влияния различных параметров абляции, а также локализации аритмогенного очага и типа абляционного катетера на изменение концентрации биохимических маркеров.

Материал и методы

В исследование были включены 58 детей (24 девочки, 34 мальчика), которым выполнялась катетерная абляция с июля по октябрь 2019г. Возраст обследованных пациентов варьирует от 7 до 17 лет (средний возраст на момент операции 14,6 лет). Среди нозологических форм синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) диагностирован в 22 (37,9%) случаях, феномен WPW в 14 (24,1%), атриовентрикулярная узловая re-entry тахикардия в 11 (20,7%), желудочковая тахикардия в 5 (8,6%), предсердная тахикардия в 5 (8,6%). Пароксизмальное течение тахикардии отмечено у 39 (68%) человек, у 3 (5%) — постоянно-возвратное, у 3 (5%) — хроническое, у 13 (22%) присутствовал только феномен WPW. Средняя давность аритмического анамнеза составила 28,8 мес. (2 года 3 мес.). Всем детям при поступлении в стационар проведена оценка клинического статуса, выполнены стандартные клинико-лабораторные и диагностические процедуры, а также эндо-электрофизиологическое исследование, анализ крови для определения уровня биохимических маркеров, таких как миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ), интерлейкин-8 (ИЛ-8), С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), металлопротеиназа (ММП)-2, ММП-9, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (с-БСЖК) до абляции, через 2 ч после абляции, и на 5 сут. после оперативного вмешательства. Оперативное вмешательство проводилось под контролем рентгеноско-

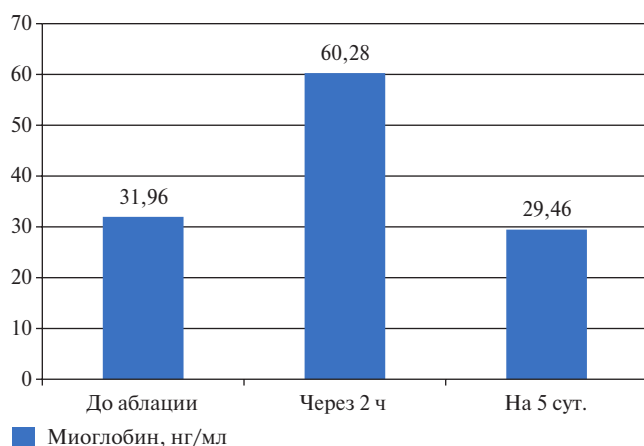


Рис. 1. Динамика миоглобина (нг/мл) в ходе исследования.

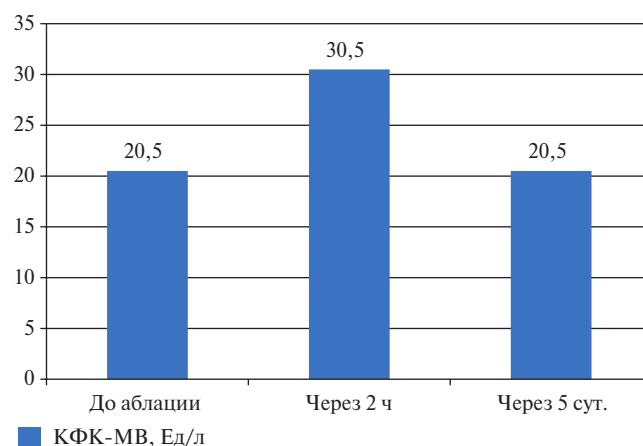


Рис. 2. Динамика КФК-МВ (Ед/л) в ходе исследования.

Сокращение: КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ.

пии (среднее время облучения 18,7 мин, средняя доза облучения 117,4 мГр = 494,8 мЗв). Доступ к сердцу осуществлялся через бедренную вену или артерию, у 8 пациентов имела место транссептальная пункция при оперативном вмешательстве в левых камерах сердца. В ходе РЧА использовались различные виды катетеров (в 37 случаях — неорошаемый, в 12 случаях с орошением, в 7 — комбинация неорошаемого катетера с орошаемым). В течение операции фиксировались следующие параметры аблации: температура, мощность, продолжительность выполнения аблации; также учитывались локализация аритмогенного очага (в предсердиях/в желудочках, в коронарном синусе, в синусах Вальсальвы, в треугольнике Коха), тип аблационного катетера и проводилось их сопоставление с динамикой маркеров повреждения и воспаления миокарда.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты исследования представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, медианы и проанализированы с использованием t-критерия независимых выборок. Для сравнения количественных данных использованы критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. Для данных с нормальным распределением использован коэффициент корреляции Пирсона, для данных с ненормальным распределением корреляционный анализ Спирмена. Выявленные результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика биохимических маркеров повреждения и воспаления миокарда через 2 ч после РЧА тахикардии у детей

Через 2 ч после операции, в сравнении с исходными показателями, наблюдалось достоверное повышение концентрации миоглобина ($p = 0,00003$) в 1,87 раза (на 28 нг/мл), КФК-МВ ($p = 0,000002$) в 1,5 раза (на 10 Ед/л), ММП-9 ($p = 0,00$) в 1,74 раза (на 80 нг/мл), с-БСЖК ($p = 0,000675$) в 1,28 раза (на 0,0429 нг/мл), снижение уровня СРБ ($p = 0,035029$) в 1,5 раза (на 0,23 мг/л) (рис. 1-5). Данных о статистическом достоверном изменении уровней ФНО- α , ИЛ-8, ММП-2 не получено.

Динамика биохимических маркеров повреждения и воспаления миокарда на 5 сут. после РЧА тахикардии у детей

На 5 сут. после катетерного лечения концентрации миоглобина, КФК-МВ, белка, связывающего жирные кислоты, вернулись к дооперационным значениям ($p < 0,05$). Уровень ММП-9 оставался повышенным, однако в сопоставлении с уровнем маркера через 2 ч после катетерного лечения снизился в 1,5 раза (на 59 нг/мл). Также отмечено повышение уровня СРБ в 4 раза (на 1,27 мг/л) (рис. 1-5).

Параметры РЧА и динамика биохимических маркеров повреждения и воспаления миокарда

В течение операции учитывались следующие параметры аблации:

- температура: максимальная 52,9° С, минимальная 39,5° С, средняя 45,9° С;
- мощность: максимальная 35,46 W, минимальная 26,4 W, средняя 31,78 W;
- продолжительность выполнения аблации (длительность аблационных аппликаций): максимальная 4402 сек (74 мин), минимальная 60 сек (1 мин), средняя 926 сек (15 мин). При оценке влияния параметров РЧА на изменение уровней маркеров поврежде-

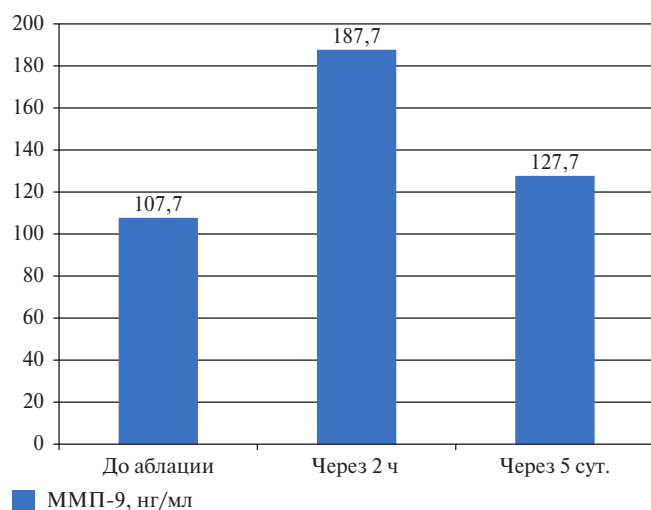


Рис. 3. Динамика ММП-9 (нг/мл) в ходе исследования.
Сокращение: ММП — металлопротеиназа.

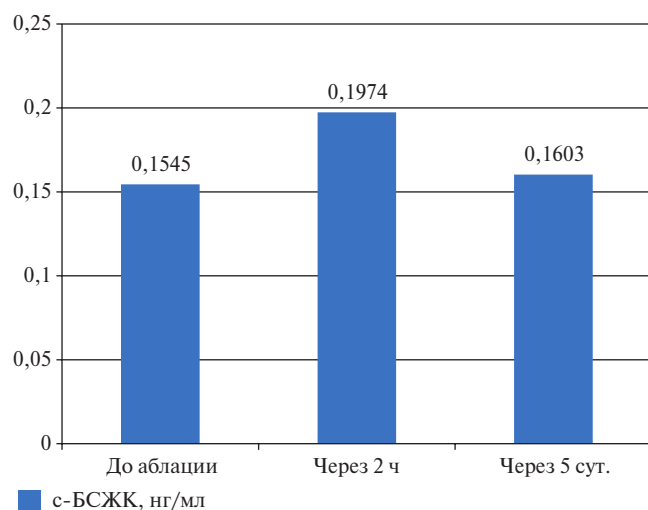


Рис. 4. Динамика с-БСЖК (нг/мл) в ходе исследования.
Сокращение: с-БСЖК — сердечная форма белка.

ния и воспаления миокарда через 2 ч после операции выявлена прямая взаимосвязь между длительностью аблации и уровнем с-БСЖК ($p < 0,05$). Чем продолжительнее были радиочастотные аппликации, тем выше был послеоперационный уровень с-БСЖК (рис. 6). Достоверной взаимосвязи с остальными маркерами не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Локализация аритмогенного очага и динамика биохимических маркеров повреждения и воспаления миокарда

Пациенты в нашем исследовании были разделены на группы в зависимости от локализации аритмогенного очага:

- в правых камерах сердца/в левых камерах сердца;
- в предсердиях/в желудочках/в коронарном синусе/в области перегородки.

При оценке влияния локализации аритмогенного очага на динамику маркеров повреждения и воспа-

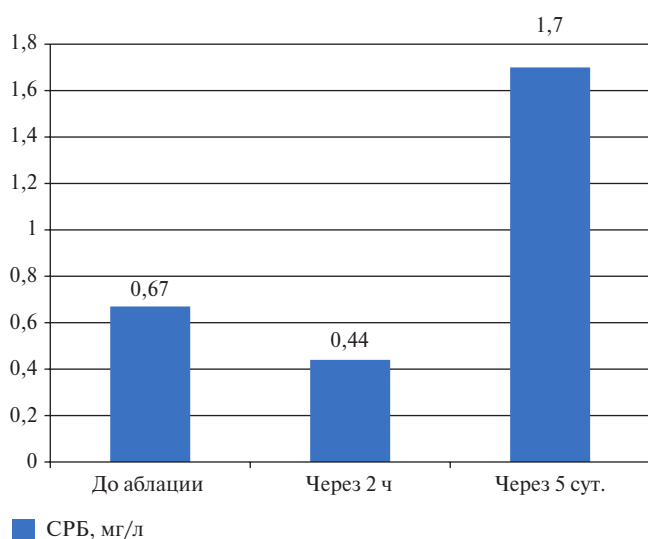


Рис. 5. Динамика СРБ (мг/л) в ходе исследования.
Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 1

Маркеры повреждения и воспаления миокарда после РЧА у детей и подростков

Биохимический маркер	После аблации	Энергия, Дж	Температура, °С	Продолжительность, сек	Тип катетера	Локализация аритмогенного очага
Миоглобин	↑	-	-	-	-	-
КФК-МВ	↑	-	-	-	-	-
с-БСЖК	↑	-	-	+	-	-
ММП-2	-	-	-	-	-	-
ММП-9	↑	-	-	-	-	-
СРБ	-	-	-	-	-	-
ИЛ-8	-	-	-	-	-	-
ФНО-α	-	-	-	-	-	-

Примечание: (↑) повышение маркера, (-) изменений маркера не выявлено; (+) положительная корреляция, (-) корреляции не обнаружено.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ММП — металлопротеиназа, с-БСЖК — сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

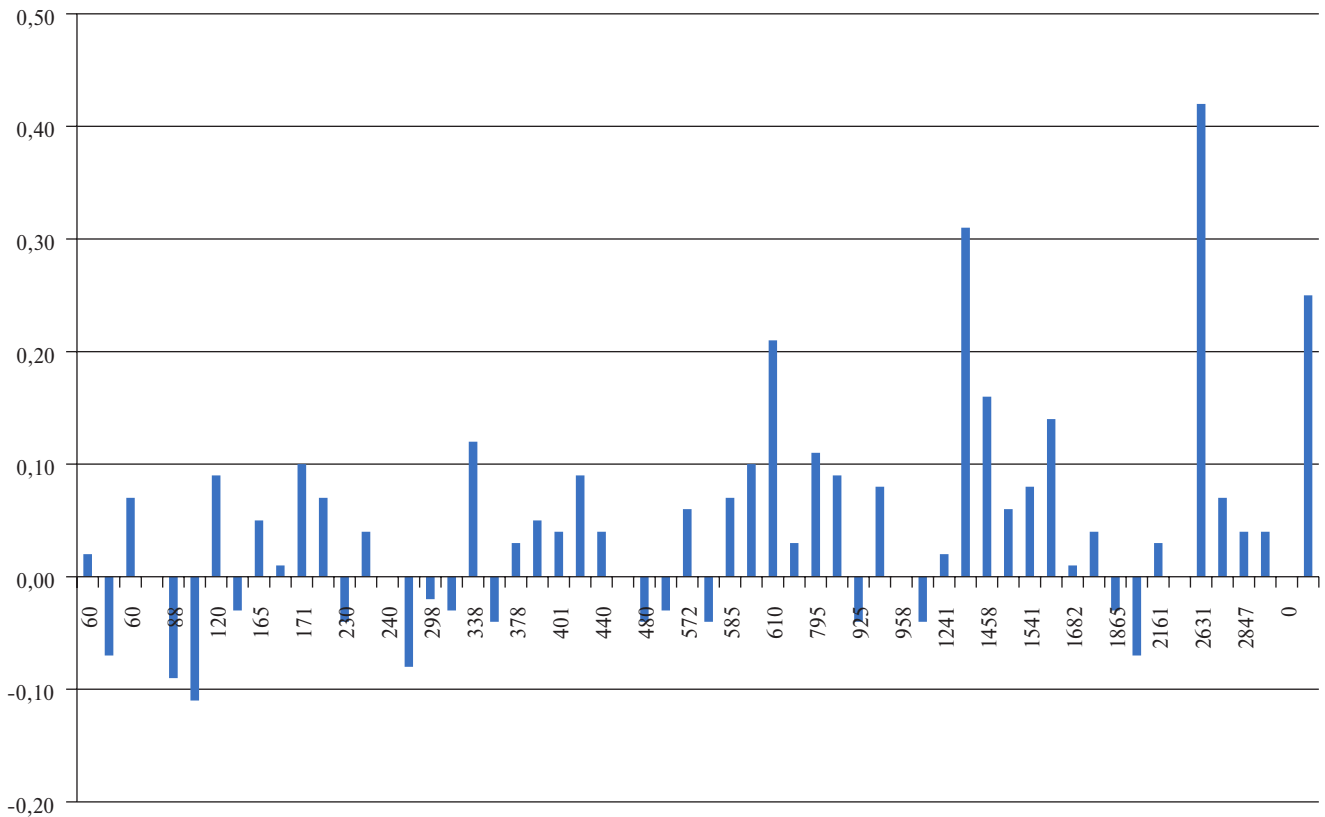


Рис. 6. Взаимосвязь между длительностью радиочастотных аппликаций и концентрацией с-БСЖК в ходе исследования.

ления миокарда статистически достоверной взаимосвязи не обнаружено ($p > 0,05$).

Тип абляционного катетера и динамика биохимических маркеров повреждения и воспаления миокарда

При оценке влияния типа используемого катетера (в 37 случаях неорошаемый, в 12 случаях с орошением, в 7 комбинация неорошаемого катетера с орошаемым) на динамику маркеров повреждения и воспаления статистически достоверной взаимосвязи не обнаружено ($p > 0,05$).

Обсуждение

С тех пор как РЧА внедрена в педиатрическую клиническую практику, накоплен достаточный опыт применения данного метода лечения нарушений ритма сердца у детей. Несмотря на это, выполнение абляции у данной категории пациентов сопряжено с определенными трудностями: маленькое сердце, небольшой калибр сосудов и размера треугольника Коха, измененная анатомия при врожденной сердечной патологии, возможность использования лишь небольшого количества электродов, а также их ограниченный выбор. Послеоперационных осложнений у пациентов в процессе нашего исследования не наблюдалось. Успешная абляция была отмечена у 49 (84,5%) детей, что подтверждает высокую эффективность данного метода лечения тахи-

аритмий. Общеизвестно, что повреждение кардиомиоцитов при интервенционном лечении приводит к формированию очага локального некроза и фиброза [13, 14]. Литературные источники сообщают, что вокруг некротической ткани могут наблюдаться острые воспалительные реакции, которые указывают на повреждение миокарда в пораженной области. Миоглобин, КФК-МВ, с-БСЖК являются составляющими клеток сердечной мышцы. Миоглобин — железосодержащий белок, обеспечивающий доставку кислорода к тканям. КФК-МВ — внутриклеточный фермент кардиомиоцита. С-БСЖК — белок цитоплазмы клеток миокарда. По данным большинства литературных источников показано повышение данных маркеров после РЧА как у взрослых, так и у детей [12], что также отмечено в нашей работе. В отношении динамики уровней воспалительных показателей после катетерного лечения, данные литературы противоречивы. Авторы демонстрируют увеличение высокочувствительного СРБ и ИЛ-6, в то время как концентрации ИЛ других групп и ФНО- α не меняются [15-17]. В нашей работе статистически значимого повышения уровней ФНО- α и ИЛ-8 после операции не выявлено. Выявлено повышение уровня СРБ изолированно на 5 сут. после абляции, что требует дальнейшего продолжения исследования. При проведении катетерной абляции у детей и подростков

воздействие радиочастотным током на кардиомиоциты точечное и крайне щадящее, учитывая возрастную категорию пациентов, поэтому полученные результаты, вероятно, объясняются тем, что РЧА вызвала в большей степени местную реакцию тканей на повреждение, что отразилось повышением специфических для повреждения миокарда маркеров (миоглобин, КФК-МВ, с-БСЖК), и никак не отразилось на системном воспалительном ответе организма пациента (ФНО- α , ИЛ-8).

Как известно, основная роль ММП-9 связана с морфогенезом, резорбцией и ремоделированием тканей. Повышение сывороточного маркера свидетельствует об активном процессе репарации межклеточного матрикса в раннем послеоперационном периоде, что подтверждает роль ММП-9 как маркера повреждения миокарда.

Среди параметров РЧА длительность радиочастотных аппликаций прямо коррелировала с динамикой концентрации с-БСЖК. С другими параметра-

ми катетерного лечения корреляции как с-БСЖК, так и других маркеров не обнаружено. Возможно, полученный результат связан с малой численностью исследуемой группы пациентов. Работа в этом направлении продолжается.

Заключение

РЧА является безопасным методом лечения аритмий у детей и подростков, т.к. объем поврежденного миокарда крайне мал, в связи с небольшим подъемом уровня биохимических маркеров после абляции (миоглобин, КФК-МВ, белок, связывающий жирные кислоты, ММП-9), несопоставимым с уровнем их подъема при остром коронарном синдроме, а также быстрой динамикой их снижения в раннем послеоперационном периоде.

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

Литература/References

- Salerno JC, Seslar SP. Supraventricular Tachycardia. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009;163(3):268-74. doi:10.1001/archpediatrics.2008.547.
- Lebedev DS, Vasichkina ES, Tatarskiy RB. Ventricular tachyarrhythmias in children. St. Petersburg: "Info-ra", 2018. 120p (In Russ.) Лебедев Д.С., Васичкина Е.С., Татарский Р.Б. Желудочковые тахикардии у детей. Санкт-Петербург: "Инфо-ра", 2018. 120 с. ISBN: 978-5-9907332-4-4.
- Chugh SS, Reinier K, Balaji S, et al. Population-based analysis of sudden death in children: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. Heart Rhythm. 2009;6(11):1618-22. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.046.
- Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, et al. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. Heart Rhythm. 2014;11(2):239-45.
- Wren C. Sudden death in children and adolescents. Heart. 2002;88(4):426-31. doi:10.1136/heart.88.4.426.
- Van Hare GF. Challenges in Ablation of Complex Congenital Heart Disease. Card Electrophysiol Clin. 2019;11(4):711-8. doi:10.1016/j.ccep.2019.08.002.
- Lai E, Chung EH. Management of Arrhythmias in Athletes: Atrial Fibrillation, Premature Ventricular Contractions, a16 and Ventricular Tachycardia. Curr Treat Options Cardio Med. 2017;19:86. doi:10.1007/s11936-017-0583-x.
- Heidbüchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, et al.; Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(4):475-84. doi:10.1097/01.hjr.0000216543.54066.72.
- Heidbüchel H, Corrado D, Biffi A, et al.; Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(5):676-86. doi:10.1097/01.hjr.0000239465.26132.29.
- Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al.; European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace. 2012;15(9):1337-82. doi:10.1093/europace/eut082.
- Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. Heart Rhythm. 2014;11(9):e55-78. doi:10.1016/j.hrthm.2014.05.010.
- Zayfrid OL, Chueva KA, Vasichkina ES, et al. Markers of myocardial injury in the interventional treatment of tachyarrhythmias. Patologiya Krovooobrascheniya i Kardiokhirurgiya. 2020;24(1):9 (In Russ.) Зайфрид О.Л., Чувеева К.А., Васичкина Е.С. и др. Маркеры повреждения миокарда при интервенционном лечении тахикардитов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(1):9. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-9-17.
- Zeng Q, Li X, Xu G. Evaluation of myocardial injury induced by different ablation approaches (radiofrequency ablation versus cryoablation) in atrial flutter patients: a meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(5):BSR20182251. doi:10.1042/BSR20182251.
- Bastani H, Drca N, Insulander P, et al. Cryothermal vs. radiofrequency ablation as atrial flutter therapy: a randomized comparison. Europace. 2012;15(3):420-8. doi:10.1093/europace/eus261.
- Antolic B, Pernat A, Cvijic M, et al. Radiofrequency catheter ablation versus balloon cryoablation of atrial fibrillation: markers of myocardial damage, inflammation, and thrombogenesis. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(13-14):480-7. doi:10.1007/s00508-016-1002-0.
- Stein A, Wessling G, Deisenhofer I, et al. Systemic inflammatory changes after pulmonary vein radiofrequency ablation do not alter stem cell mobilization. Europace. 2008;10(4):444-9. doi:10.1093/europace/eun041.
- Li C, Jia L, Wang Z, et al. The efficacy of radiofrequency ablation in the treatment of pediatric arrhythmia and its effects on serum IL-6 and hs-CRP. Exp Ther Med. 2017;14(4):3563-8. doi:10.3892/etm.2017.4960.

Анализ факторов, влияющих на точность результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой при подозрении на инфекционный эндокардит протезированного клапана

Асланиди И. П., Голухова Е. З., Пурсанова Д. М., Мухортова О. В., Шурупова И. В., Екаева И. В., Катунина Т. А., Трифонова Т. А.

Цель. Проанализировать факторы, влияющие на точность результатов совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой при подозрении на инфекционный эндокардит (ИЭ) протезированного клапана (ПК).

Материал и методы. Проанализированы результаты ПЭТ/КТ, выполненной 66 пациентам после протезирования клапанов сердца: 55 пациентам по поводу подозрения на ИЭ (≥ 3 мес. после операции) и 11 группы сравнения без наличия ИЭ (через 2 мес. после операции). В группе с подозрением на ИЭ ($n=55$) на момент исследования у 27% (15/55) была нормальная температура тела, у 85% (47/55) отсутствовал лейкоцитоз, у 16% (9/55) исследование выполнено в короткие сроки (от 3 до 6 мес.) после операции и у 67% (37/55) — на фоне длительной антибактериальной терапии (АБТ). Окончательный диагноз ИЭ поставлен на основании клинических (наблюдение в течение 6 ± 3 мес.), лабораторно-инструментальных, а также интраоперационных ($n=40$) данных: подтвержден у 37 и исключен у 29 больных. С целью определения влияния факторов на получение ложных результатов ПЭТ/КТ проводился расчет отношения шансов.

Результаты. В группе с подозрением на ИЭ ($n=55$) результаты ПЭТ/КТ позволили корректно диагностировать ИЭ у 92% (34/37) и исключить его наличие у 67% (12/18) больных. У 16% (9/55) получены ложные результаты — ложноположительные ($n=6$) и ложноотрицательные ($n=3$). Таким образом, чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ в диагностике ИЭ ПК составили 92%, 67% и 84%, соответственно; положительная и отрицательная прогностическая ценность — 85% и 80%. Анализ отношения шансов не выявил взаимосвязи между проанализированными факторами — низкой активностью воспалительного процесса, интервалом между операцией и проведением ПЭТ/КТ от 3 до 6 мес., а также длительной АБТ перед ПЭТ/КТ — и получением ложных результатов ПЭТ/КТ ($p>0,05$). В группе сравнения без ИЭ ПК ($n=11$) у 91% (10/11) получены ложноположительные результаты ПЭТ/КТ, у 1 пациента — истинно отрицательный результат.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой информативности ПЭТ/КТ в диагностике ИЭ ПК. Интервал >2 мес. между операцией ПК и выполнением ПЭТ/КТ существенно снижает точность результатов ПЭТ/КТ. Другие проанализированные факторы в представленной группе не повлияли на точность результатов ПЭТ/КТ.

Ключевые слова: эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, 18F-фтордезоксиглюкоза, протезированный клапан, инфекция, эндокардит.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Асланиди И. П. — д.м.н., профессор, зам. директора, зав. отделом ядерной диагностики, ORCID: 0000-0001-6386-2378, Голухова Е. З. — д.м.н., академик РАН, директор Центра, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Пурсанова Д. М.* — к.м.н., с.н.с. отдела ядерной диагностики, ORCID: 0000-0002-1846-0115, Мухортова О. В. — д.м.н., в.н.с. отдела ядерной диагностики, ORCID: 0000-0002-7716-5896, Шурупова И. В. — д.м.н., в.н.с. отдела ядерной диагностики, ORCID: 0000-0002-2154-474X, Екаева И. В. — к.х.н., зав. лабораторией радиохимии отдела ядерной диагностики, ORCID: 0000-0002-5396-604X, Катунина Т. А. — н.с. лаборатории радиохимии отдела ядерной диагностики, ORCID: 0000-0002-9375-9715, Трифонова Т. А. — к.м.н., зав. отделением радионуклидных методов исследования отдела ядерной диагностики, ORCID: 0000-0002-9727-4213.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dmpursanova@bakulev.ru

АБТ — антибактериальная терапия, ИЭ — инфекционный эндокардит, ОШ — отношение шансов, ПК — протезированный клапан, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза.

Рукопись получена 12.11.2021

Рецензия получена 25.11.2021

Принята к публикации 29.11.2021



Для цитирования: Асланиди И. П., Голухова Е. З., Пурсанова Д. М., Мухортова О. В., Шурупова И. В., Екаева И. В., Катунина Т. А., Трифонова Т. А. Анализ факторов, влияющих на точность результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой при подозрении на инфекционный эндокардит протезированного клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4764. doi:10.15829/1560-4071-2021-4764

Analysis of factors affecting the accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in case of suspected prosthetic valve infective endocarditis

Aslanidi I. P., Golukhova E. Z., Pursanova D. M., Mukhortova O. V., Shurupova I. V., Ekaeva I. V., Katunina T. A., Trifonova T. A.

Aim. To analyze the factors affecting the accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) in case of suspected prosthetic valve endocarditis (PVE).

Material and methods. The results of PET/CT performed in 66 patients after heart valve replacement were analyzed: 55 patients with suspected PVE (≥ 3 months after surgery) and 11 comparison groups without PVE (2 months after surgery). In the group with suspected PVE ($n=55$) at the time of the study, 27% (15/55) had a normal body temperature, 85% (47/55) — no leukocytosis. In 16% (9/55), the examination was performed from 3 to 6 months after surgery and in 67% (37/55) — against the background of long-term antibiotic therapy (ABT).

The final diagnosis of PVE was made on the basis of clinical (including 6 ± 3 follow-up), laboratory, instrumental, and intraoperative ($n=40$) data: confirmed — in 37 patients; ruled out — in 29 patients. In order to determine the influence of factors on obtaining false PET/CT results, the odds ratio was calculated.

Results. In the group with suspected PVE ($n=55$), the PET/CT results made it possible to establish and rule out PVE in 92% (34/37) and 67% (12/18) of patients, respectively. In 16% (9/55) of patients, false positive ($n=6$) and false negative ($n=3$) results. Thus, the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of PET/CT in the diagnosis of PVE were 92%, 67% and 84%, respectively; positive and negative predictive values — 85% and 80%. The analysis of the odds ratio did not reveal the

relationship of low inflammatory activity, the interval between surgery and PET/CT from 3 to 6 months, and long-term ABT before PET/CT with false PET/CT results ($p>0,05$). In the comparison group without PVE ($n=11$), 91% (10/11) received false positive PET/CT results, and one patient received a true negative result.

Conclusion. The data obtained indicate the high informative value of PET/CT in the diagnosis of PVE. Interval >2 months between surgery and PET/CT significantly reduces the accuracy of PET/CT results. Other factors analyzed in the presented group did not affect the accuracy of PET/CT results.

Keywords: emission tomography combined with computed tomography, 18F-fluorodeoxyglucose, prosthetic valve, infection, endocarditis.

Relationships and Activities: none.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Aslanidi I. P. ORCID: 0000-0001-6386-2378, Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Pursanova D. M.* ORCID: 0000-0002-1846-0115, Mukhortova O. V. ORCID: 0000-0002-7716-5896, Shurupova I. V. ORCID: 0000-0002-2154-474X, Ekaeva I. V. ORCID: 0000-0002-5396-604X, Katunina T. A. ORCID: 0000-0002-9375-9715, Trifonova T. A. ORCID: 0000-0002-9727-4213.

*Corresponding author: dmpursanova@bakulev.ru

Received: 12.11.2021 **Revision Received:** 25.11.2021 **Accepted:** 29.11.2021

For citation: Aslanidi I. P., Golukhova E. Z., Pursanova D. M., Mukhortova O. V., Shurupova I. V., Ekaeva I. V., Katunina T. A., Trifonova T. A. Analysis of factors affecting the accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in case of suspected prosthetic valve infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4764. doi:10.15829/1560-4071-2021-4764

Инфекционный эндокардит (ИЭ) протезированного клапана (ПК) относится к одним из наиболее опасных для жизни заболеваний. При этом показатели смертности за последние десятилетия не имеют тенденции к уменьшению; тяжесть состояния пациентов с ИЭ ПК в большинстве случаев связана с несвоевременной постановкой диагноза и поздним направлением на хирургическое лечение [1, 2]. Сложность выявления ИЭ ПК обусловлена тем, что заболевание зачастую протекает под “маской” других нозологий, а отрицательные результаты рутинно используемых лабораторно-инструментальных обследований не всегда исключают наличие инфекционного процесса. Более того, информативность традиционно используемых методов диагностики (эхокардиография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография) у пациентов после протезирования клапанов сердца существенно снижена — преимущественно за счет наличия в зонах интереса артефактов от высокоплотных структур и их колебаний [1, 2]. Все вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых методов диагностики.

Передовым и активно развивающимся методом диагностической визуализации является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). Это высокоинформативный гибридный диагностический метод, позволяющий одномоментно оценить различные функциональные и структурные изменения в организме. Принцип диагностики воспаления по данным ПЭТ/КТ основан на активном накоплении радиофармпрепарата 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) клетками воспаления. В последние годы появились данные о перспективности использования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для диагностики ИЭ ПК [2-5]. Однако в мировом сообществе радиологов нет единого мнения относительно ряда вопросов, касающихся информативности метода, показаний и методики проведения исследования [3, 6-8].

Целью данной статьи явилось проанализировать факторы, влияющие на точность результатов ПЭТ/КТ при подозрении на ИЭ ПК.

Материал и методы

В проспективный анализ включены результаты обследования 66 больных после протезирования клапанов сердца: 55 по поводу подозрения на ИЭ ПК, обследованы через ≥ 3 мес. после операции, а также 11 пациентов группы сравнения без наличия ИЭ ПК, обследованных через 2 мес. после операции.

Протокол исследования был одобрен на Ученом Совете ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

В группу с подозрением на ИЭ ПК ($n=55$) вошло 33 мужчины и 22 женщины; средний возраст составил 51 ± 16 (14-84) года. Интервал между предшествующим хирургическим лечением и проведением ПЭТ/КТ составил от 3 до 404 мес., медиана 32 [10; 63] мес.

Основной причиной обращения всех больных являлись жалобы на подъемы температуры тела до $38-41^\circ\text{C}$ на протяжении от 2 нед. до 13 мес., медиана 2,5 [1,5; 4] мес., без убедительной связи с диагностированными воспалительными или инфекционными процессами. У большинства пациентов — 37/55 (67%) данные эпизоды имели рецидивирующий характер и вызывали необходимость проведения повторных курсов антибактериальной терапии (АБТ); ее продолжительность составила от 2 нед. до 25 мес., медиана 3 [2; 5]. У 15 из 55 (27%) больных на момент выполнения ПЭТ/КТ температура тела была нормальной.

Общая характеристика больных с подозрением на ИЭ ПК представлена на рисунке 1.

У 40/55 (73%) пациентов в связи с высокой вероятностью ИЭ ПК по данным полного клинико-лабораторно-инструментального обследования, в т.ч. с учетом результатов ПЭТ/КТ, впоследствии прове-

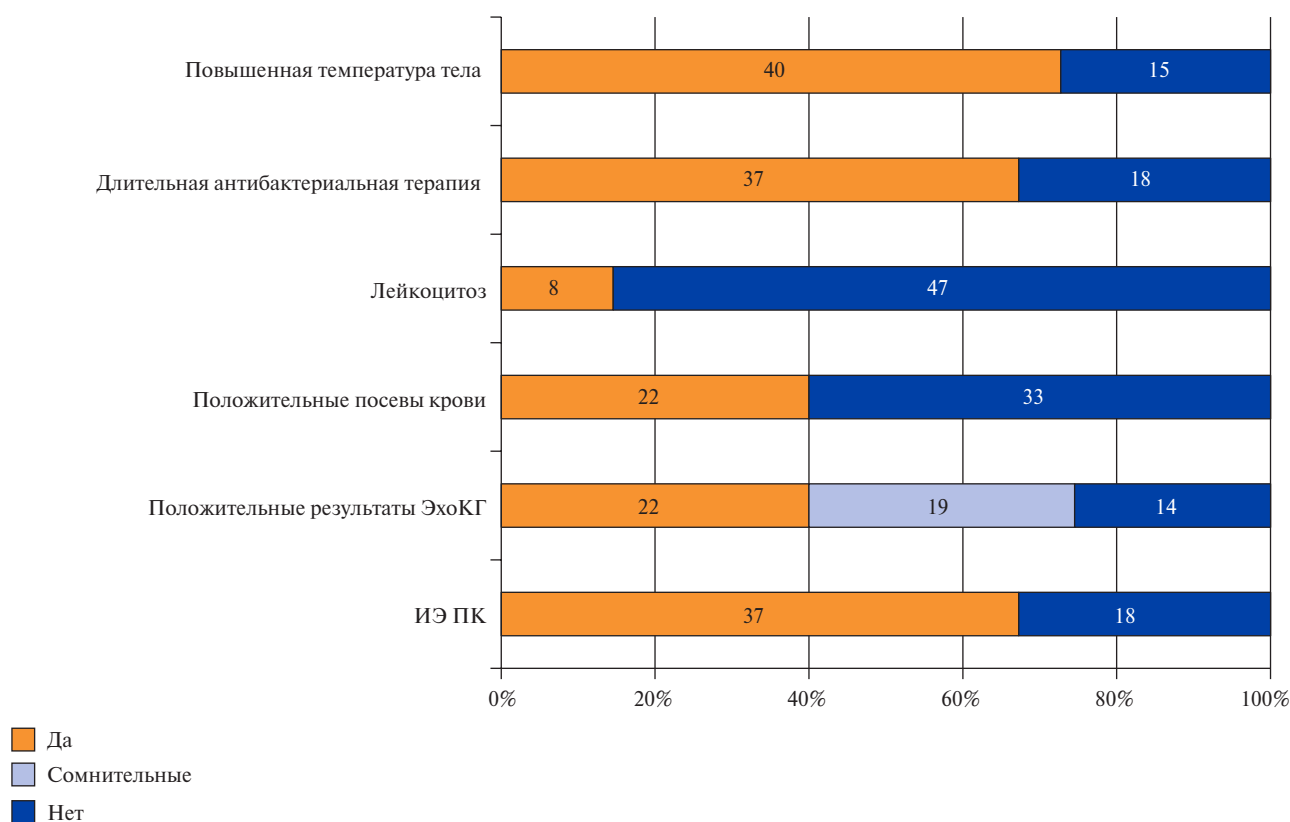


Рис. 1. Распределение пациентов с подозрением на ИЭ ПК (n=55) в зависимости от результатов клинично-лабораторно-инструментального обследования при ПЭТ/КТ.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ПК — протезированный клапан, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

дено хирургическое лечение. Временной интервал между выполнением ПЭТ/КТ и последующей операцией составил от 1 до 28 дней, медиана 9 [6; 12].

Согласно интраоперационным данным (визуальная оценка и/или результат посева интраоперационного материала) у 37 из 40 (92%) прооперированных больных диагноз ИЭ ПК был подтвержден, у 3 из 40 — исключен. Посевы интраоперационного материала были положительными у 28 из 37 (76%) прооперированных больных с подтвержденным ИЭ ПК, у 9 из 37 (24%) посевы были стерильными.

У остальных 15 из 55 (27%) больных анализируемой группы по результатам комплексного клинично-лабораторного и инструментального обследований, а также периода наблюдения в течение 6 ± 3 мес. диагноз ИЭ ПК был исключен.

Таким образом, в анализируемой группе с подозрением на ИЭ ПК (n=55) диагноз был подтвержден у 37 (67%) и исключен у 18 (33%) пациентов.

В группу сравнения включено 11 больных, обследованных через 2 мес. после протезирования клапанов сердца, без наличия ИЭ ПК: 6 мужчин и 5 женщин, средний возраст составил 54 ± 8 (40–68) лет.

Исследования выполнялись на гибридной системе ПЭТ/КТ (Siemens) через 90 мин. после внутри-

венного введения ^{18}F -ФДГ (175–200 МБк) по стандартному протоколу в режиме обследования “всего тела”: от уровня глазниц до уровня верхней трети бедра. Всем больным с целью уменьшения физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в миокарде проводилась специальная подготовка: строгая безуглеводная диета в течение 48 ч с периодом голодания не менее 15 ч перед исследованием.

Для выполнения статистических расчетов использовали программу SPSS. С целью определения влияния факторов на получение ложных результатов ПЭТ/КТ проводился расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал. Предполагаемый фактор риска считался значимым при $\text{ОШ} > 1$ и $p < 0,05$.

Результаты

Группа с подозрением на ИЭ ПК (n=55)

В группе с подозрением на ИЭ ПК положительные результаты ПЭТ/КТ, свидетельствовавшие о наличии инфекционного процесса, получены у 34 из 37 (92%) больных с подтвержденным диагнозом ИЭ ПК (рис. 2). Отрицательные результаты ПЭТ/КТ, свидетельствовавшие об отсутствии инфекционного процесса, получены у 12 из 18 (67%) пациентов с ис-

ключенным диагнозом ИЭ ПК. У 3/37 (8%) получены ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ, у 6/18 (33%) — ложноположительные.

Таким образом, чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ в диагностике ИЭ ПК составили 92%, 67%, 84%, соответственно; положительная и отрицательная прогностическая ценность — 85% и 80%.

Проанализированы факторы, предположительно влияющие на точность результатов ПЭТ/КТ: низкая активность воспалительного процесса на момент выполнения ПЭТ/КТ — нормальная температура тела и отсутствие лейкоцитоза, короткий интервал между предшествующим хирургическим лечением и проведением ПЭТ/КТ — от 3 до 6 мес., а также выполнение ПЭТ/КТ на фоне АБТ (табл. 1).

Среди пациентов с нормальной температурой тела при выполнении ПЭТ/КТ (n=15) ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ не получено; у 13/15 (87%) получены истинные результаты ПЭТ/КТ: истинно положительные у 7 и истинно отрицательные у 6 из 13 больных; у остальных 2/15 (13%) пациентов получены ложноположительные результаты ПЭТ/КТ.

У большинства пациентов анализируемой группы — 47 из 55 (85%) лейкоцитоз отсутствовал. Из них ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ получены только у 3/47 (6%) больных, тогда как у большинства — 38/47 (81%) получены истинные результаты — из них истинно положительные у 29 и истинно отрицательные у 9 пациентов; у 6/47 (13%) пациентов получены ложноположительные результаты ПЭТ/КТ.

Интервал между предшествующим хирургическим лечением и выполнением ПЭТ/КТ составлял от 3 до 6 мес. только у 9 из 55 (16%) пациентов. У 6 из 9 (67%) больных получены истинные результаты ПЭТ/КТ, из них истинно положительные у 4 и истинно отрицательные у 2 пациентов. Среди указанных больных интервал после операции составил 3 мес. только у 1 пациента — получен истинно по-

ложительный результат, у других 5 больных интервал составил от 5 до 6 мес. У остальных 3 из 9 (33%) больных с интервалом после операции от 3 до 6 мес. получены ложноположительные результаты ПЭТ/КТ: у 1 через 3 мес. и у 2 через 4 мес. (рис. 3).

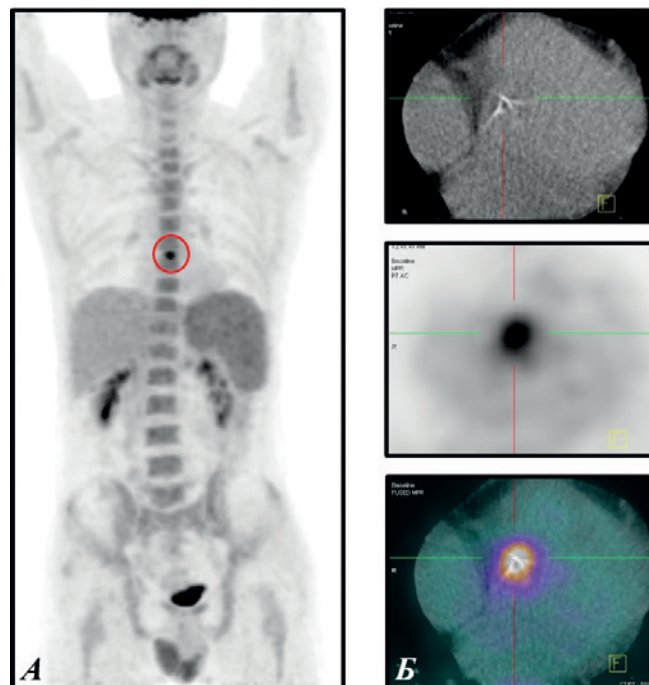


Рис. 2. Пример истинно положительного результата ПЭТ/КТ.

Примечание: пациент 30 лет, 108 мес. после многокомпонентной реконструкции аортального клапана с протезированием створки аутоперикардом; подъемы температуры тела до 39,0° С в течение 2 мес.; трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография: вегетация на правой коронарной створке; посевы крови стерильные, в процессе АБТ. При ПЭТ/КТ патологическое накопление 18F-ФДГ (красный круг) определяется в области протезированной створки. Интраоперационно: вегетация и абсцесс фиброзного кольца аортального клапана (посевы материала стерильные). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза.

Таблица 1

Распределение результатов ПЭТ/КТ в зависимости от факторов, предположительно влияющих на их точность (n=55)

Фактор	ИЭПК подтвержден (n=37)			ИЭПК исключен (n=18)			Всего (n=55)
	ИП (n=34)	ОШ, 95% ДИ, р	ЛО (n=3)	ИО (n=12)	ОШ, 95% ДИ, р	ЛП (n=6)	
Нормальная температура тела при ПЭТ/КТ, n	21% (7/34)	–	0	50% (6/12)	2,0 (0,1-15,4) >0,05	33% (2/6)	27% (15/55)
Отсутствие лейкоцитоза (<11*10 ⁹ /л), n	85% (29/34)	–	100% (3/3)	75% (9/12)	–	100% (6/6)	85% (47/55)
Интервал от 3 до 6 мес. после операции, n	12% (4/34)	–	0	17% (2/12)	0,2 (0,1-1,8) >0,05	50% (3/6)	16% (9/55)
АБТ при выполнении ПЭТ/КТ, n	62% (21/34)	–	100% (3/3)	67% (8/12)	0,4 (0,1-4,7) >0,05	83% (5/6)	67% (37/55)

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИП — истинно положительный, ИО — истинно отрицательный, ИЭПК — инфекционный эндокардит протезированного клапана, ЛО — ложноотрицательный, ЛП — ложноположительный, ОШ — отношение шансов, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

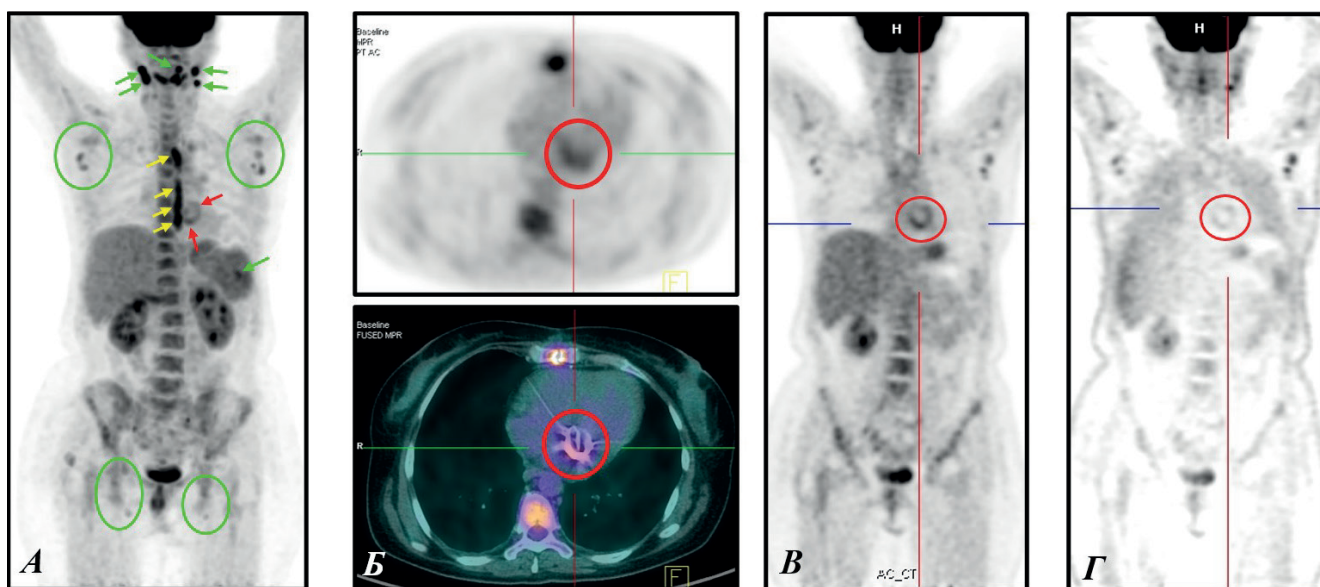


Рис. 3. Пример ложноположительного результата ПЭТ/КТ.

Примечание: пациентка 51 года, 4 мес. после протезирования митрального клапана (Sorin27); в анамнезе двусторонняя пневмония за 6 мес. до ПЭТ/КТ, АБТ в течение 6 нед.; повторные подъемы температуры тела до 38,5° С в течение мес.; чреспищеводная эхокардиография: вегетация (?); посевы крови стерильные; в процессе АБТ. При ПЭТ/КТ определяется патологическое накопление 18F-ФДГ (А-Г) циркулярное в области протеза митрального клапана, (А) диффузное интенсивное в постоперационно измененной грудине (желтые стрелки). Также выявлена лимфаденопатия с различным уровнем метаболизма, изменения в селезенке и левой небной миндалине (зеленые стрелки и круги) — заподозрено лимфопролиферативное заболевание, которое впоследствии было исключено. Через месяц температура тела нормализовалась, на основании динамического наблюдения в течение года ИЭ ПК исключен. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, ИЭ — инфекционный эндокардит, ПК — протезированный клапан, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза.

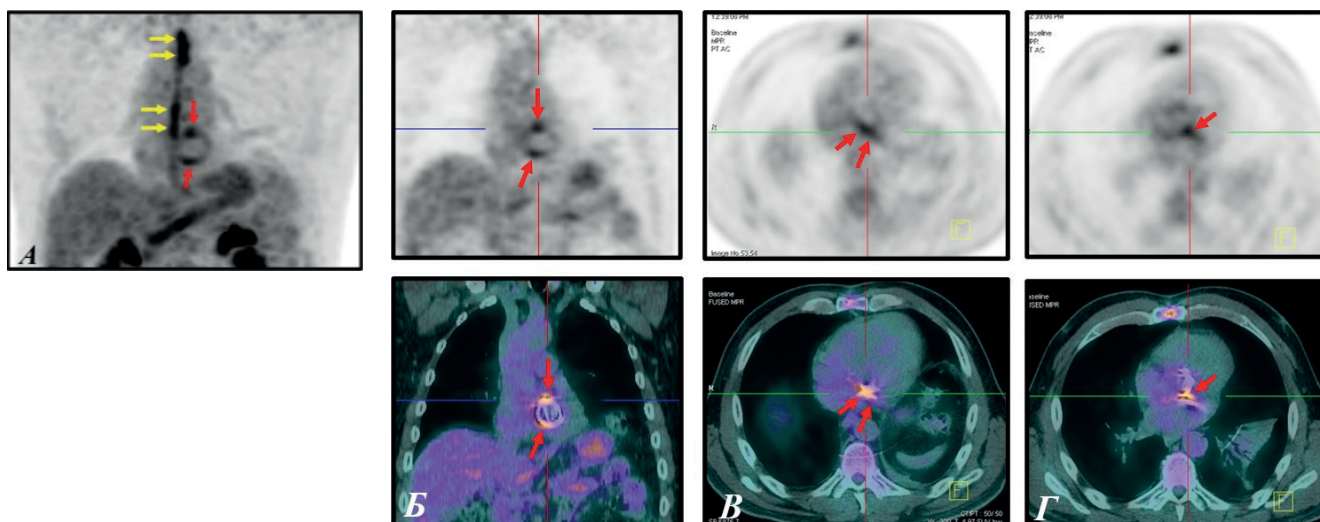


Рис. 4. Пример ложноположительного результата ПЭТ/КТ в группе сравнения.

Примечание: пациент 56 лет, обследован через 2 мес. после протезирования аортального и митрального клапанов механическими протезами. Патологическое накопление 18F-ФДГ (красные стрелки) определяется (А-В) в зоне митрального клапана, а также (Г) в области аортально-митрального контакта. Кроме того, повышенное накопление 18F-ФДГ определяется (А) в послеоперационно измененной грудине (желтые стрелки). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза.

Ложноотрицательных результатов в указанные сроки после операции получено не было.

Значительная часть пациентов анализируемой группы — 37/55 (67%) находились в процессе дл-

тельной АБТ на момент выполнения ПЭТ/КТ. Среди больных с подтвержденным ИЭ ПК (n=37) АБТ проводилась также более чем у половины — 24/37 (65%). Тем не менее, это не помешало корректно диагно-

стирывать инфекционный процесс в зоне ПК у 21 из 24 (88%) пациентов.

Таким образом, проанализированные факторы — низкая активность воспалительного процесса, интервал от 3 до 6 мес. между предшествующим хирургическим лечением и проведением ПЭТ/КТ, а также выполнение ПЭТ/КТ на фоне АБТ — в анализируемой группе не повлияли на точность результатов ПЭТ/КТ (табл. 1).

Группа сравнения — больные с ПК без наличия ИЭ, обследованные через 2 мес. после операции (n=11)

У 10 из 11 (91%) пациентов группы сравнения получены ложноположительные результаты ПЭТ/КТ: определялось патологическое накопление 18F-ФДГ в зоне ПК (рис. 4). У 1 (9%) пациента получен истинно отрицательный результат ПЭТ/КТ. В связи с высокой частотой получения ложноположительных результатов дальнейший набор в указанную группу был прекращен.

Обсуждение

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ находит все большее применение в мировой клинической практике при подозрении на ИЭ ПК [2-5]. Рекомендуется использование положительных результатов ПЭТ/КТ — патологического накопления 18F-ФДГ в зоне ПК — в качестве “большого” диагностического критерия при постановке диагноза ИЭ [2, 9]. Однако главной проблемой на сегодняшний день остается отсутствие стандартизированного подхода к использованию методики, включающего показания к выполнению исследования, методику его проведения и интерпретации результатов, от которых зависит информативность ПЭТ/КТ в диагностике ИЭ ПК [3-8].

В опубликованных исследованиях активно изучаются факторы, влияющие на точность результатов ПЭТ/КТ, такие как физиологическое накопление 18F-ФДГ в миокарде левого желудочка, сроки выполнения ПЭТ/КТ после протезирования клапанов сердца, проведение АБТ на момент исследования и др. [8-12].

Ранее нашей группой авторов установлено, что основными факторами, снижающими точность результатов ПЭТ/КТ при подозрении на ИЭ, являются интенсивное физиологическое накопление 18F-ФДГ в миокарде, а также некорректная интерпретация результатов ПЭТ/КТ [4, 6, 7]. Нами разработана специальная подготовка пациента к ПЭТ/КТ, направленная на снижение физиологического накопления 18F-ФДГ в миокарде, которая позволила достичь полной (90%) и частичной (10%) блокировки миокарда и, соответственно, оценить состояние интракардиально расположенных зон интереса у всех больных [6]. Также доказано, что использование разработанной методики интерпретации результатов ПЭТ/КТ, включающей визуальный и полуколиче-

ственный анализ, позволяет существенно повысить диагностические показатели метода при подозрении на ИЭ ПК [4, 7]. Установлено, что при визуальной оценке для инфекционного процесса в зоне ПК характерен фрагментарный тип накопления 18F-ФДГ высокой интенсивности, определяемый на изображениях с коррекцией и без коррекции аттенуации, а также доказано, что полуколичественный анализ с расчетом индекса накопления позволяет снизить число ложноположительных результатов [4].

Настоящее исследование посвящено анализу других факторов, которые могут повлиять на точность результатов ПЭТ/КТ: короткий интервал между предшествующим хирургическим лечением и выполнением ПЭТ/КТ (от 3 до 6 мес.), низкая активность воспалительного процесса (отсутствие лейкоцитоза и нормальная температура тела), а также проведение АБТ на момент исследования. Большинство из них активно обсуждается в мировой литературе [8-11].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015г), минимальный срок между протезированием клапана сердца и выполнением ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ должен составлять не менее 3 мес. [2]. В онкологической практике также рекомендовано соблюдать указанный интервал между хирургическим лечением и выполнением ПЭТ/КТ. Указанные рекомендации обоснованы возможным повышенным накоплением 18F-ФДГ в зоне так называемого “стерильного” послеоперационного воспалительного процесса и, соответственно, вероятностью получения ложноположительных результатов.

В наиболее крупном исследовании по данной тематике, опубликованном в 2013г до выхода вышеуказанных рекомендаций, минимальный срок между операцией и ПЭТ/КТ обследованием составил 1 мес., и при этом авторы не выявили ложноположительных результатов ПЭТ/КТ при выполнении исследования в сроки от 2 до 3 мес. после операции протезирования клапана [9].

В настоящем исследовании отдельно проанализирована перспективно набранная группа пациентов без подозрения на ИЭ ПК, которым ПЭТ/КТ выполнена через 2 мес. после протезирования клапана (n=11) — у 91% получены ложноположительные результаты ПЭТ/КТ. Другие авторы также опубликовали исследования, в которых ПЭТ/КТ выполнена в сроки до 3 мес., а в некоторых случаях — до 2 нед. после хирургического лечения [11-14]. При этом, у большинства также получены ложноположительные результаты, однако исследователи также сообщают о единичных случаях получения истинно отрицательных результатов ПЭТ/КТ [14, 15].

Проанализировано влияние фактора — выполнения ПЭТ/КТ в интервале от 3 до 6 мес. после операции — на получение ложноположительных результатов ПЭТ/КТ. В группе с подозрением на ИЭ ПК

($n=55$) интервал между предшествующим хирургическим лечением и выполнением ПЭТ/КТ составил от 3 до 6 мес. только у 9/55 (16%) пациентов. Из них у большинства (6/9) получены истинные результаты ПЭТ/КТ, причем интервал составлял 3 мес. только у 1 пациента — получен истинно положительный результат, тогда как у остальных интервал составил от 5 до 6 мес. У 3/9 (33%) больных с интервалом после операции от 3 до 6 мес. получены ложноположительные результаты ПЭТ/КТ: у 1 через 3 мес. и у 2 через 4 мес. Это дало основание предположить, что ложное патологическое накопление 18F-ФДГ за счет стерильного воспаления в области протезированного клапана может наблюдаться в сроки до 4 мес. после операции. Однако для обоснования данной гипотезы необходим анализ влияния указанного фактора на более крупной группе больных.

Таким образом, проведенный анализ показал, что интервал между протезированием клапана сердца и выполнением ПЭТ/КТ должен составлять не <2 мес.

В настоящем исследовании большинство пациентов — 69% (40/55) находились в процессе длительной АБТ. Среди пациентов с подтвержденным на конец периода наблюдения ИЭ ПК ($n=38$) данная категория составила 25/38 (66%), из них ложноотрицательные результаты получены у 4/25 (16%) больных. Мы полагаем, что это может быть связано со снижением активности воспалительного процесса в результате длительной АБТ. Другие исследователи также не исключают указанную взаимосвязь [9, 10, 12, 15].

Тем не менее у значительной части больных, которым обследование выполнено на фоне длительной АБТ, получены истинно положительные результаты ПЭТ/КТ — у 84% (21/25) пациентов. В других исследованиях преобладающему числу больных с подозрением на ИЭ ПК ПЭТ/КТ также выполнялась в процессе АБТ в различные сроки после ее начала, что не препятствовало получению высокого процента истинно положительных результатов [9–12].

Таким образом, мы считаем, что прерывание АБТ для выполнения ПЭТ/КТ при подозрении на ИЭ ПК не требуется.

В ряде исследований проанализированы лабораторные показатели активности воспалительного процесса — лейкоцитоз и уровень С-реактивного белка [9, 10]. По данным Swart L, et al., значение

С-реактивного белка <40 мг/л явилось значимым предиктором получения ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ [10]. Saby L, et al. сообщают, что уровень С-реактивного белка был выше в группе с положительными результатами ПЭТ/КТ и составил 64 мг/л vs 56 мг/л, однако статистически достоверно не различался ($p=0,43$) [9].

В настоящем исследовании преобладали больные с клиническими проявлениями воспалительного процесса: повышенная температура тела была у 73% (40/55), тогда как лейкоцитоз — только у 15% (8/55). Анализ ОШ не выявил взаимосвязи между низкой активностью воспалительного процесса на момент выполнения ПЭТ/КТ — нормальной температурой тела и отсутствием лейкоцитоза — и получением ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ ($p>0,05$).

Опубликованы единичные сообщения о получении ложноположительных результатов ПЭТ/КТ при использовании хирургического клея в процессе операции. В состав клея входят водный раствор бычьего сывороточного альбумина и глутаральдегид [8]. Некоторые авторы сообщают об интенсивном накоплении 18F-ФДГ в областях использования клея, которое может сохраняться без динамики в течение нескольких лет после операции [8, 9]. В настоящем исследовании согласно протоколам операции ни у одного из больных с подозрением на ИЭ ПК клей при протезировании не использовался.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой информативности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике ИЭ ПК. Интервал <2 мес. между операцией протезированного клапана и выполнением ПЭТ/КТ существенно снижает точность результатов ПЭТ/КТ. Другие факторы — низкая активность воспалительного процесса (нормальная температура тела и отсутствие лейкоцитоза), интервал между операцией и проведением ПЭТ/КТ от 3 до 6 мес., а также длительная АБТ перед проведением исследования — в анализируемой группе не повлияли на точность результатов ПЭТ/КТ.

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

Литература/References

- Muratov R, Babenko S. Recommendations for the prevention and treatment of infectious endocarditis. A.N. Bakulev NCSSh. Moscow. 2018. 32 p. (In Russ.) Муратов Р., Бабенко С. Рекомендации по профилактике и лечению инфекционного эндокардита. ННПССХ им. А. Н. Бакулева. Москва. 2018. 32 с.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015;36:3075–128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Jimenez-Ballve A, Perez-Castejon M, Delgado-Bolton R, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:2401–12. doi:10.1007/s00259-016-3463-9.
- Aslanidis I, Pursanova D, Mukhortova O, et al. Semiquantitative analysis of PET/CT results in patients with prosthetic valve infective endocarditis. REJR. 2021;11(1):125–36. (In Russ.) Асланидис И., Пурсанова Д., Мухортова О. и др. Использование полуквантитативной оценки при интерпретации результатов ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с инфекционным эндокардитом протезированного клапана. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2021;11(1):125–36. doi:10.21569/2222-7415-2021-11-1-125-136.
- Mahmood M, Kendi A, Ajmal S, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. J Nucl Cardiol. 2017;26(3):922–35. doi:10.1007/s12350-017-1092-8.

6. Aslanidis I, Pursanova D, Mukhortova O, et al. Special patient preparation for PET/CT in suspected cardiac and vascular infection. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(3):179-84. (In Russ.) Асланиди И., Пурсанова Д., Мухортова О. и др. Особенности подготовки к ПЭТ/КТ исследованию при подозрении на инфекционные процессы в сердце и сосудах. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(3):179-84. doi:10.17116/kardio202114031179.
7. Aslanidis I, Pursanova D, Mukhortova O, et al. Visual assessment of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT results in the diagnosis of infectious process in heart and vessels after cardiovascular interventions. *REJR*. 2020;10(4):120-30. (In Russ.) Асланиди И., Пурсанова Д., Мухортова О. и др. Особенности визуальной оценки результатов ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой при подозрении на инфекционные процессы в сердце и сосудах. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020;10(4):120-30. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-4-120-130.
8. Scholtens A, Swart L, Verberne H, et al. Confounders in FDG-PET/CT imaging of suspected prosthetic valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1462-5. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.024.
9. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2374-82. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.092.
10. Swart L, Gomes A, Scholtens A, et al. Improving the Diagnostic Performance of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography in Prosthetic Heart Valve Endocarditis. *Circulation*. 2018;138(14):1412-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035032.
11. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2014;28:219-24. doi:10.1016/j.ijid.2014.04.028.
12. Fagman E, vanEssen M, Freden-Lindqvist J, et al. 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;32:679-86. doi:10.1007/s10554-015-0814-8.
13. Pizzi M, L Dos-Subira, Roque A, et al. 18F-FDG-PET/CT-angiography in the diagnosis of infective endocarditis in and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material. *Int J Cardiol*. 2017;248:396-402. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.008.
14. Scholtens A, Swart L, Verberne H, et al. Dual-time-point FDG PET/CT imaging in prosthetic heart valve endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2017;25(6):1960-7. doi:10.1007/s12350-017-0902-3.
15. de Camargo R, Bitencourt M, Meneghetti J, et al. The role of 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of left-sided endocarditis: native vs. prosthetic valves endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2019;70(4):583-94. doi:10.1093/cid/ciz267.

Сывороточные уровни цитокинов у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий

Воробьева Д. А.¹, Кологривова И. В.¹, Суслова Т. Е.¹, Рябов В. В.^{1,2}

Цель. В сравнительном аспекте изучить концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном (ИМБОКА) и обструктивном поражении коронарных артерий (ИМОКА) в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 40 пациентов с инфарктом миокарда (19 пациентов в основной группе и 21 пациент в группе контроля), из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента с диагностированным острым миокардитом. Образцы крови брали при поступлении, на 2-е, 4-е и 7-е сут. от момента госпитализации, а также через 1 год наблюдения. Проанализировано 23 параметра с использованием мультиплексного анализа и системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), а также диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II.

Результаты. Согласно результатам мультиплексного анализа сыворотки крови исследуемых групп пациентов, было выявлено сопоставимое повышение провоспалительных цитокинов CCL-15, CCL-26, CCL-27 в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения, а также противовоспалительных и регенераторных цитокинов CXCL-12, TPO в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения. У пациентов ИМБОКА определялись более высокие концентрации следующих провоспалительных цитокинов: IL-16 при поступлении ($p=0,03$), IL-20 на 2-е и 4-е сут. раннего постинфарктного периода ($p=0,005$ и $p=0,03$), а также CCL-15 на 4 и 7 сут. ($p=0,05$ и $p=0,02$). Через 1 год наблюдения среди провоспалительных цитокинов было отмечено большее повышение CCL-21 ($p=0,02$) у пациентов основной группы. Также у пациентов ИМБОКА определялось большее повышение TPO при поступлении и на 2-е сут. ($p=0,02$ и $p=0,02$), SCF — на 7-е сут. и через 1 год наблюдения ($p=0,04$ и $p=0,04$), а цитокина LIF на 4-е сут. раннего постинфарктного периода ($p=0,007$). В противоположность этому у пациентов ИМОКА определялось большее повышение уровня CXCL-12 при поступлении ($p=0,04$). Вместе с тем у пациентов ИМБОКА выявлен более высокий уровень С-реактивного белка в 1-е сут. от начала заболевания, а через 1 год наблюдения более высокое относительное содержание моноцитов.

Заключение. Несмотря на сопоставимое повышение у пациентов обеих групп цитокинов CCL-8, CCL-13, CCL-26, CCL-27, у пациентов ИМБОКА определялось большее повышение провоспалительных цитокинов IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, а также CXCL-12, LIF, TPO, SCF, которые обладают противовоспалительной и регенераторной активностью. Через 1 год наблюдения у пациентов ИМБОКА отмечалось значимое повышение CCL-21 и SCF при сопоставимом повышении других провоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп. Большее повышение провоспалительных цитокинов у пациентов ИМБОКА может говорить о более агрессивном течении атеросклероза и приводить к дестабилизации бляшек с последующим развитием ишемического события.

Ключевые слова: необструктивный атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, воспаление, цитокины.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-315-90106.

ID исследования: ClinicalTrials.gov под номером NCT03572023.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;
²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.

Воробьева Д. А.* — м.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6425-8949, Кологривова И. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Суслова Т. Е. — к.м.н., в.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

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

иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМ — инфаркт миокарда, ИМБОКА — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СРБ — С-реактивный белок, CCL-1 — цитокин человека I-309, CCL-8 — хемокиновый лиганд 8, CCL-13 — хемокиновый лиганд 13, CCL-15 — лейкотаксин-1, CCL-17 — хемокин лиганда 17, CCL-21 — вторичный хемокин лимфоидной ткани 21, CCL-24 — зотаксин-2, CCL-26 — зотаксин-3, CCL-27 — кожный хемоаттрактант Т-клеток, IL — интерлейкин, LIF — лейкоз-ингибирующий фактор, SCF — растворимый фактор стволовых клеток, CXCL-5 — эпителиальный активирующий нейтрофилы пептид 78, CXCL-12 — хемокин лиганда 12, CXCL-13 — хемоаттрактант В-лимфоцитов 1, TPO — тромбопоэтин.

Рукопись получена 08.08.2021

Рецензия получена 23.08.2021

Принята к публикации 02.12.2021



Для цитирования: Воробьева Д. А., Кологривова И. В., Суслова Т. Е., Рябов В. В. Сывороточные уровни цитокинов у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4633. doi:10.15829/1560-4071-2021-4633

Serum cytokines levels in patients with myocardial infarction with non-obstructive and obstructive coronary arteries

Vorobyova D. A.¹, Kologrivova I. V.¹, Suslova T. E.¹, Ryabov V. V.^{1,2}

Aim. To compare the concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with myocardial infarction with non-obstructive (MINOCA) and obstructive coronary arteries (MIOCA) in the early postinfarction period and after 1-year follow-up.

Material and methods. The study included 40 patients with myocardial infarction (experimental group, 19 patients; control group, 21 patients). Three (15,7%)

patients with diagnosed acute myocarditis were excluded from the final analysis. Blood samples were taken upon admission, on the 2nd, 4th and 7th days from hospitalization, and also after 1-year follow-up. Twenty-three parameters were analyzed using multiplex analysis and the Multiplex Instrument FLEXMAP 3D system (Luminex Corporation), as well as the MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II.

Results. According to multiplex analysis of blood serum of the studied groups, a comparable increase in proinflammatory cytokines CCL-15, CCL-26, CCL-27 in the early postinfarction period and after 1-year follow-up, as well as anti-inflammatory and regenerative cytokines CXCL-12, TPO in the early postinfarction period and after 1-year follow-up. In patients with MINOCA, higher concentrations of the following proinflammatory cytokines were determined: IL-16 upon admission ($p=0,03$), IL-20 on days 2 and 4 of the early postinfarction period ($p=0,005$ and $p=0,03$), as well as CCL-15 on days 4 and 7 ($p=0,05$ and $p=0,02$). After 1-year follow-up, among the proinflammatory cytokines, a greater increase in CCL-21 ($p=0,02$) was noted in the patients of experimental group. Also, in patients with MINOCA, a greater increase in TPO was determined upon admission and on the 2nd day ($p=0,02$ and $p=0,02$), SCF — on the 7th day and after 1-year follow-up ($p=0,04$ and $p=0,04$), and LIF on the 4th day of early postinfarction period ($p=0,007$). In contrast, MINOCA patients showed a greater increase in CXCL-12 levels upon admission ($p=0,04$). At the same time, patients with MINOCA showed a higher level of C-reactive protein on the 1st day, as well as a higher relative monocyte count after 1-year follow-up.

Conclusion. Despite a comparable increase in the cytokines CCL-8, CCL-13, CCL-26, CCL-27 in patients of both groups, in patients with MINOCA there was a greater increase in proinflammatory cytokines IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, and also CXCL-12, LIF, TPO, SCF, which have anti-inflammatory and regenerative activity. After 1 year follow-up, MINOCA patients showed a significant increase in CCL-21 and SCF, with a comparable increase in other proinflammatory cytokines in patients of both groups. A greater increase in proinflammatory cytokines in patients with MINOCA may indicate a more aggressive atherosclerosis course and lead to plaque destabilization followed by ischemic event.

Инфаркт миокарда (ИМ) с необструктивным поражением коронарных артерий (акронимы: MINOCA, ИМБОКА) является важной и, как стало понятно после внедрения в рутинную практику инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ), нередкой клинической проблемой. По данным крупных регистров острого ИМ (ОИМ) частота встречаемости патологии соответствует 5-15% [1, 2]. Пациенты с ИМБОКА, в отличие от пациентов с ОИМ при обструктивном поражении коронарных артерий (ИМОКА), представляют гетерогенную группу больных, что обусловлено множеством механизмов развития ишемического события [2, 3]. Одним из таких механизмов является разрыв атеросклеротической бляшки, который приводит к развитию ОИМ 1 типа [3].

Njort M, et al. (2019) показали, что пациенты ИМБОКА могут характеризоваться большей провоспалительной предрасположенностью, чем пациенты ИМОКА, что отражается в изменении концентрации циркулирующих биомаркеров [4]. Однако анализ цитокинов в этом исследовании проводился лишь через 3 мес. от ишемического события, когда пациентам уже было назначено медикаментозное лечение согласно национальным рекомендациям по острому коронарному синдрому, что могло способствовать уменьшению выраженности асептического воспаления. В другом исследовании Lopez-Pais J, et al. (2020) выявили, что пациенты ИМБОКА характеризуются повышенной хронической провоспалительной активностью, что проявляется в высокой распространенности таких состояний, как аллергия, аутоиммунные заболевания и заболевания соединительной ткани [5].

Keywords: non-obstructive coronary artery atherosclerosis, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, inflammation, cytokines.

Relationships and Activities. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant № 19-315-90106.

Trial ID: NCT03572023 (ClinicalTrials.gov).

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Vorobeva D. A.* ORCID: 0000-0001-6425-8949, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author:

darya.lipnyagova@yandex.ru

Received: 08.08.2021 **Revision Received:** 23.08.2021 **Accepted:** 02.12.2021

For citation: Vorobyova D. A., Kologrivova I. V., Suslova T. E., Ryabov V. V. Serum cytokines levels in patients with myocardial infarction with non-obstructive and obstructive coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4633. doi:10.15829/1560-4071-2021-4633

Simsek EC, et al. (2021) обнаружили выраженную эндотелиальную дисфункцию у пациентов ИМБОКА в сравнении со стабильными пациентами при необструктивном поражении коронарных артерий, что также свидетельствует в пользу наличия хронического воспаления в стенке коронарных сосудов [6].

Воспаление дестабилизирует атеросклеротические бляшки и увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. В двух независимых исследованиях с применением внутрисосудистого ультразвукового метода выявлено, что ~40% пациентов с разрывом бляшек являются пациенты ИМБОКА [7]. Стало понятно, что степень стеноза не является показателем, позволяющим судить о риске развития неблагоприятных коронарных событий, а решающее значение приобретает структурный состав бляшек. Изучение патофизиологических процессов, в частности, воспалительной активности при атеросклерозе, будет способствовать идентификации больных, которые относятся к группе повышенного риска и нуждаются в более интенсивном лечении факторов риска атеросклероза [8]. Клетки, участвующие в патогенезе атеросклероза, активируются цитокинами, которые влияют на развитие и течение заболевания. Провоспалительные цитокины способствуют прогрессированию атеросклероза, а противовоспалительные цитокины — стабилизации бляшек [9]. Следует заметить, что эти закономерности, в большинстве своем, установлены для больных со стенозирующим поражением коронарных артерий.

Вместе с тем, отсутствуют данные, посвященные изучению про- и противовоспалительных марке-

ров, в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ИМБОКА и через 1 год наблюдения у этой группы больных. Можно предположить, что пациенты ИМБОКА в период ОИМ будут иметь более выраженное повышение провоспалительных цитокинов в сравнении с пациентами ИМОКА, поэтому данная гипотеза была проверена в настоящей работе.

Цель исследования: в сравнительном аспекте изучить концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ИМ при ИМБОКА и ИМОКА в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения.

Материал и методы

Выполнено нерандомизированное открытое контролируемое исследование, которое зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под номером NCT03572023. Исследование разрешено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 164 от 23.11.2017г. Все пациенты, последовательно поступающие и включенные в исследование в 2017–2018гг, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения для основной группы (ИМБОКА):

- 1) Пациенты старше 18 лет с диагнозом первичного ОИМ. Диагноз ОИМ устанавливался согласно Третьему универсальному определению ИМ [10];
- 2) Умеренный и высокий сердечно-сосудистый риск осложнений по шкале GRACE;
- 3) Проведение иКАГ в течение 24 ч от начала заболевания;
- 4) Необструктивный коронарный атеросклероз по данным иКАГ (стеноз <50%).

Критерии включения для группы сравнения (ИМОКА):

- 1) Пациенты старше 18 лет с диагнозом первичного ОИМ. Диагноз ОИМ устанавливался согласно Третьему универсальному определению ИМ [8];
- 2) Проведение иКАГ в течение 24 ч от начала заболевания;
- 3) Умеренный и высокий сердечно-сосудистый риск согласно шкале GRACE;
- 4) Стенозирующий атеросклероз одной коронарной артерии. Эндоваскулярная реваскуляризация (стентирование) одной коронарной артерии (стеноз $\geq 75\%$), проведенная в течение 24 ч от развития ишемического события.

Критерии исключения для основной и контрольной групп:

- 1) Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе (стентирование, аортокоронарное шунтирование).

В исследование включено 40 пациентов с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST (19 пациентов в основной группе и 21 пациент в группе срав-

нения). После проведения дифференциального диагноза из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента, у которых был диагностирован острый миокардит, подтвержденный с помощью магнитно-резонансной томографии сердца и эндомиокардиальной биопсии. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Все пациенты в стационаре получали терапию острого коронарного синдрома согласно национальным рекомендациям: двойная дезагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота; клопидогрел/тикагрелор), низкомолекулярные гепарины, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны.

Проведение расширенного мультиплексного анализа выполнялось в сыворотке крови. Образцы периферической венозной крови собирали при поступлении, на 2-е, 4-е и 7-е сут. от момента госпитализации, а также через 1 год наблюдения. Образцы сывороток крови хранились при -40°C до окончательного анализа. В сыворотке крови было определено содержание следующих показателей: вторичный хемокин лимфоидной ткани 21 (CCL-21), хемоаттрактант В-лимфоцитов 1 (CXCL-13), кожный хемоаттрактант Т-клеток (CCL-27), эпителиальный активирующий нейтрофилы пептид 78 (CXCL-5), eotaxin-2 (CCL-24), eotaxin-3 (CCL-26), цитокин человека I-309 (CCL-1), интерлейкин 16 (IL-16), IL-20, IL-21, IL-23, IL-28A, IL-33, лейкоз-ингибирующий фактор (LIF), хемокиновый лиганд 8 (CCL-8), хемокиновый лиганд 13 (CCL-13), лейкотактин-1 (CCL-15), растворимый фактор стволовых клеток (SCF), хемокин лиганда 12 (SDF-1/CXCL-12), хемокин лиганда 17 (CCL-17), тромбopoэтин (TPO). Суммарно проанализировано 23 параметра с использованием системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (Merck KGaA, Milliplex, Германия).

Исследование также включало проведение общего анализа крови, оценку содержания С-реактивного белка (СРБ), тропонина I, липидного спектра. Анализ липидного спектра проводился в сыворотке крови при поступлении с использованием энзимно-колориметрического метода («Диакон», Россия).

Анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA 10.0, а также StatTech v. 2.1.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Проверка гипотезы нормального распределения исследуемых параметров осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q25; Q75)). Для качественных показателей указывали n (%), где n — абсолютное число, % — относительная

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
Мужчины, n (%)	7 (43,7)	17 (80,9)	0,02
Возраст, Ме (Q25; Q75)	66,0 (54; 71)	60 (56; 68)	0,33
Гипертоническая болезнь, n (%)	13 (81,3)	16 (76,1)	0,71
Дислипидемия, n (%)	14 (87,5)	17 (80,9)	0,89
Ожирение, n (%)	4 (25)	11 (52,3)	0,15
Наследственность*	7 (43,7)	13 (61,9)	0,27
Курение, n (%)	5 (31,3)	11 (52,3)	0,26
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	0	4 (19,0)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q25; Q75)	71,5 (54,0; 80,0)	79,0 (65,0; 89,0)	0,20
Стенокардия в анамнезе, n (%)	10 (62,5)	6 (28,5)	0,04
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (5,2)	2 (9,5)	0,71
Периферический атеросклероз, n (%)	4 (25)	7 (33,3)	0,58
Время поступления в стационар, мин, Ме (Q25; Q75)	390 (146,5; 870)	180 (98; 240)	0,02
STEMI, n (%)	10 (62,5)	19 (90,4)	0,01
Риск по шкале GRACE, Ме (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 3,5)	2,3 (2,0; 5,0)	0,26
ТЛТ на ДГЭ, проведена/эффективная	3 (18,7/18,7)	11 (52,3)/7 (33,3)	0,007
ЗКК по данным иКАГ (TIMI II), n (%)	9 (56,3)	1 (4,7)	0,01
ИНЛС ЛЖ, баллы	1,0 (1,0; 1,2)	1,2 (1,2; 1,5)	0,04
ФВ ЛЖ, %	60,0 (45,0; 60,0)	56,0 (50,0; 60,0)	0,51

Примечание: * — отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

Сокращения: ДГЭ — догоспитальный этап, ЗКК — замедление коронарного кровотока, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМБОКА — инфаркт миокарда с не obstructивным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с obstructивным поражением коронарных артерий, ИНЛС ЛЖ — индекс нарушения локального сокращения левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, STEMI — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

величина в процентах. Номинативные данные были проанализированы с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера (при ожидаемых частотах <5). В связи с тем, что изучаемые величины не подчинялись нормальному закону распределения, для оценки различий в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена использовали для оценки взаимосвязи между признаками. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты

Согласно результатам мультиплексного анализа сыворотки крови исследуемых групп пациентов, было выявлено сопоставимое повышение провоспалительных цитокинов CCL-15, CCL-26, CCL-27 в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения, а также противовоспалительных и регенераторных цитокинов CXCL-12, TPO в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения. В таблице 2 представлены результаты мультиплексного анализа сыворотки крови для тех параметров, по ко-

Таблица 2

Мультиплексный анализ сыворотки крови пациентов исследуемых групп

Показатель (норма)	Сутки	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
CCL-8, пг/мл (20,8-43,1)	1	45,9 (41,2; 56,9)	44,3 (28,3; 47,1)	0,49
	2	47,7 (43,1; 53,8)	42,5 (36,1; 45,2)	0,06
	4	44,9 (40,8; 56,4)	44,8 (39,6; 47,5)	0,49
	7	39,8 (27,1; 63,3)	48,9 (45,1; 54,4)	0,44
	1 год	50,8 (40,8; 64,4)	49,5 (40,3; 52,3)	0,54
CCL-13, пг/мл (19,3-52,2)	1	53,3 (37,6; 103,1)	70,5 (35,8; 90,6)	0,92
	2	57,4 (50,0; 93,3)	50,3 (35,9; 63,1)	0,19
	4	63,0 (49,2; 82,8)	65,3 (47,6; 78,3)	0,97
	7	67,9 (61,3; 131,5)	64,6 (49,1; 79,2)	0,31
	1 год	61,6 (42,2; 86,3)	48,3 (39,4; 70,8)	0,48

Таблица 2. Продолжение

Показатель (норма)	Сутки	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
CCL-15, пг/мл (720,5-1285,0)	1	4931,0 (3317,5; 7496,5)	3022,5 (2006,0; 4574,0)	0,12
	2	5683,5 (3284,0; 7168,0)	3500,0 (2901,0; 4098,0)	0,19
	4	5261,0 (3355,0; 6171,0)	2606,0 (2389,0; 3851,0)	0,05
	7	4906,5 (4199,5; 5733,5)	3732,0 (2653,0; 3951,0)	0,02
	1 год	3694,0 (2623,5; 5428,0)	2657,0 (2154,0; 3319,0)	0,19
CCL-21, пг/мл (134,5-311,5)	1	96,9 (38,4; 192,9)	193,8 (165,1; 200,9)	0,08
	2	171,0 (144,7; 221,3)	154,9 (73,3; 174,9)	0,18
	4	161,0 (84,0; 231,4)	152,9 (143,3; 261,4)	0,97
	7	210,7 (113,7; 275,6)	110,2 (84,5; 196,2)	0,26
	1 год	184,7 (135,4; 267,0)	90,5 (4,0; 148,9)	0,02
CCL-26, пг/мл (7,0-15,5)	1	64,4 (58,5; 73,6)	66,1 (58,6; 98,8)	0,57
	2	70,1 (65,3; 78,3)	58,9 (55,2; 68,9)	0,08
	4	75,5 (61,8; 92,1)	67,3 (60,1; 72,2)	0,35
	7	70,3 (63,9; 79,7)	62,6 (58,5; 79,2)	0,14
	1 год	76,1 (67,4; 93,8)	66,4 (60,2; 74,7)	0,07
CCL-27, пг/мл (407,5-717,5)	1	799,5 (427,7; 1327,0)	877,6 (670,3; 1800,0)	0,62
	2	962,9 (722,8; 1267,5)	1033,8 (654,9; 1502,1)	0,71
	4	888,5 (650,6; 1192,1)	1021,9 (716,5; 1504,0)	0,53
	7	851,8 (746,1; 1193,0)	1004,7 (892,4; 1141,4)	0,16
	1 год	797,6 (422,6; 1114,1)	1000,4 (777,5; 1471,2)	0,22
CXCL-12, пг/мл (371,0-624,0)	1	3491,0 (2768,0; 4471,0)	4617,0 (3934,0; 5020,0)	0,04
	2	2979,5 (1682,0; 3731,5)	3164,0 (2037,0; 4591,0)	0,48
	4	3108,5 (1713,0; 4660,0)	3709,5 (2779,0; 4421,0)	0,56
	7	4013,0 (2278,0; 5006,0)	4080,0 (2974,0; 4604,0)	0,74
	1 год	3473,0 (2809,5; 4486,0)	3538,0 (2806,0; 4700,0)	0,97
IL-16, пг/мл (12,5-102,0)	1	10,2 (1,2; 14,9)	2,3 (1,2; 6,7)	0,03
	2	5,6 (1,1; 14,9)	5,4 (1,2; 12,0)	0,48
	4	5,8 (1,5; 23,9)	5,3 (2,8; 12,7)	0,48
	7	2,5 (0,1; 3,6)	2,1 (1,1; 4,5)	0,23
	1 год	2,2 (0,1; 9,3)	0,1 (1,9; 3,4)	0,40
IL-20, пг/мл (7,3-102,0)	1	59,2 (46,8; 84,1)	48,9 (48,1; 60,8)	0,25
	2	63,5 (50,5; 90,2)	40,0 (28,8; 48,9)	0,005
	4	54,3 (45,0; 70,5)	43,5 (41,7; 51,1)	0,03
	7	57,9 (45,7; 73,3)	55,3 (38,9; 58,8)	0,34
	1 год	58,2 (43,7; 76,6)	56,9 (42,6; 69,6)	0,92
LIF, пг/мл (14,4-102,0)	1	24,2 (20,3; 28,0)	21,6 (20,3; 22,7)	0,35
	2	24,0 (19,9; 26,5)	22,0 (19,1; 24,5)	0,50
	4	24,4 (22,4; 34,2)	21,2 (18,6; 22,2)	0,007
	7	20,7 (20,1; 25,4)	19,9 (18,2; 24,1)	0,26
	1 год	22,2 (20,3; 28,6)	19,7 (17,4; 20,9)	0,11
TPO, пг/мл (102,0-177,0)	1	558,8 (401,3; 668,4)	392,3 (277,8; 442,8)	0,02
	2	457,0 (405,1; 710,2)	362,2 (300,7; 437,4)	0,02
	4	450,8 (392,1; 514,4)	366,9 (292,5; 513,3)	0,24
	7	442,5 (406,9; 563,8)	413,7 (282,0; 495,9)	0,14
	1 год	403,7 (324,9; 495,15)	345,5 (303,7; 427,6)	0,34
SCF, пг/мл (45,1-102,0)	1	14,6 (6,8; 21,7)	10,2 (2,9; 21,1)	0,48
	2	16,8 (8,4; 27,5)	7,2 (4,2; 20,5)	0,18
	4	15,4 (2,2; 49,5)	8,5 (2,9; 14,3)	0,18
	7	24,7 (11,3; 47,5)	7,2 (5,1; 14,5)	0,04
	1 год	20,7 (8,4; 35,1)	7,7 (3,6; 18,9)	0,04

Сокращения: ИМБОКА — инфаркт миокарда с неструктурным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, CCL-8 — хемокиновый лиганд 8, CCL-13 — хемокиновый лиганд 13, CCL-15 — лейкоцитин-1, CCL-21 — вторичный хемокин лимфоидной ткани 21, CCL-26 — эутоксин-3, CCL-27 — кожный хемоаттрактант Т-клеток, CXCL-12 — хемокин лиганда 12, LIF — лейкоингибирующий фактор, TPO — тромбопоэтин, SCF — растворимый фактор стволовых клеток, IL — интерлейкин.

Таблица 3

Лабораторные показатели крови

Показатель (норма)	Сутки	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
Тропонин I, нг/мл (0,00-0,040)	2	0,5 (0,11; 8,3)	4,9 (1,0; 25,2)	0,02
	4	0,4 (0,07; 1,7)	0,7 (0,5; 4,4)	0,04
	7	0,08 (0,02; 0,2)	0,4 (0,2; 0,9)	0,0003
	1 год	0,01 (0,01; 0,02)	0,01 (0,01; 0,02)	0,50
Лейкоциты *10Е9/л (4,0-9,0)	1	9,4 (6,8; 11,0)	10,3 (8,8; 12,5)	0,30
	2	8,6 (6,6; 9,4)	9,0 (7,4; 10,5)	0,27
	4	7,5 (6,9; 9,0)	8,1 (6,1; 10,2)	0,74
	7	7,7 (6,8; 8,5)	8,0 (6,1; 9,8)	0,87
	1 год	6,0 (4,6; 7,4)	6,3 (5,8; 7,9)	0,43
Лимфоциты, % (19,0-40,0)	1	22,00 (18,0; 28,0)	19,1 (16,3; 31,6)	0,92
	2	31,0 (24,0; 36,0)	24,6 (19,5; 30,4)	0,09
	4	29,5 (24,2; 34,5)	28,0 (20,8; 35,4)	0,61
	7	30,2 (19,8; 34,0)	31,0 (23,7; 38,0)	0,24
	1 год	33,6 (29,9; 39,3)	30,0 (28,2; 35,0)	0,58
Моноциты, % (3,0-11,0)	1	7,9 (5,8; 11,0)	6,7 (4,7; 7,8)	0,12
	2	9,3 (7,3; 12,2)	7,6 (5,7; 8,6)	0,07
	4	10,1 (8,0; 11,1)	8,6 (7,1; 10,0)	0,06
	7	8,5 (7,1; 10,5)	10,0 (8,3; 11,0)	0,37
	1 год	11,5 (8,1; 12,5)	8,0 (7,1; 10,1)	0,02
Нейтрофилы, % (47,0-72,0)	1	61,3 (56,0; 71,7)	72,1 (57,9; 76,6)	0,23
	2	57,0 (47,7; 72,0)	68,6 (56,4; 70,2)	0,17
	4	52,5 (48,3; 68,0)	62,6 (54,5; 66,3)	0,32
	7	51,9 (47,1; 58,1)	56,7 (50,1; 62,0)	0,28
	1 год	50,6 (45,6; 54,8)	55,7 (48,8; 58,0)	0,13
Тромбоциты *10Е9/л (180-350)	1	259,5 (200,8; 289,0)	228,0 (193,0; 264,0)	0,20
	2	244,5 (224; 279,5)	212,0 (180,0; 240,0)	0,03
	4	267,5 (236,5; 289,0)	224 (193,0; 239,0)	0,01
	7	241,5 (212,0; 283,0)	224,0 (198,5; 261,5)	0,22
	1 год	249,2 (198,0; 289,0)	227,0 (192,0; 262,0)	0,42
Холестерин, ммоль/л	1	4,8 (4,2; 6,2)	4,5 (3,9; 4,9)	0,17
	1 год	4,4 (3,6; 5,7)	3,6 (2,9; 4,3)	0,01
Триглицериды, ммоль/л	1	1,4 (0,9; 2,5)	1,7 (1,1; 2,0)	0,88
	1 год	1,1 (0,7; 1,7)	1,2 (0,7; 1,6)	0,84
ХС-ЛВП, ммоль/л	1	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (1,1; 1,3)	0,58
	1 год	1,4 (1,2; 1,8)	1,1 (0,9; 1,2)	0,01
ХС-ЛНП, ммоль/л	1	2,7 (2,3; 4,0)	2,6 (2,2; 2,8)	0,23
	1 год	2,4 (1,5; 3,8)	1,5 (1,3; 2,1)	0,12
ЛНП/ЛВП	1	2,8 (1,6; 3,0)	2,1 (1,8; 2,3)	0,39
	1 год	1,7 (0,78; 2,6)	1,48 (0,9; 2,3)	0,82
СРБ, мг/л	1	16,5 (3,8; 30,0)	4,4 (3,8; 5,0)	0,05
	4	14,0 (4,8; 18,7)	4,7 (3,9; 12,8)	0,11
	7	5,3 (3,3; 10,0)	4,0 (3,5; 13,1)	0,84
	1 год	3,7 (2,8; 10,1)	3,1 (2,0; 4,0)	0,23

Сокращения: ИМБОКА — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, СРБ — С-реактивный белок, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

торым были обнаружены изменения у пациентов исследуемых групп.

При сравнительном анализе сывороточных уровней исследуемых цитокинов выявлено, что у пациентов ИМБОКА определялись более высокие концен-

трации следующих провоспалительных цитокинов: IL-16 при поступлении ($p=0,03$), IL-20 на 2-е и 4-е сут. раннего постинфарктного периода ($p=0,005$ и $p=0,03$), а также CCL-15 на 4-е и 7-е сут. ($p=0,05$ и $p=0,02$). Через 1 год наблюдения среди провос-

Таблица 4

Корреляционный анализ взаимосвязей сывороточного уровня LIF и тропонина I у пациентов ИМБОКА

	Тропонин 2 сут.	Тропонин 4 сут.	Тропонин 7 сут.
LIF при поступлении	-0,42*	-0,57	-0,62
LIF (2 сут.)	-0,71	-0,66	-0,93
LIF (4 сут.)	-0,67	-0,60	-0,55*
LIF (7 сут.)	-0,93	-0,53*	-0,62*
LIF (через 1 год)	-0,68	-0,63	-0,52

Примечание: * — корреляционная взаимосвязь статистически не значима, $p > 0,05$.

Сокращение: LIF — лейкоз-ингибирующий фактор.

палительных цитокинов было отмечено более выраженное повышение CCL-21 ($p=0,02$) у пациентов основной группы. По прочим провоспалительным цитокинам различий не выявлено (табл. 2).

Согласно анализу противовоспалительных и регенераторных цитокинов у пациентов ИМБОКА определялось более выраженное повышение ТРО при поступлении и на 2-е сут. ($p=0,02$ и $p=0,02$), SCF — на 7-е сут. и через 1 год наблюдения ($p=0,04$ и $p=0,04$), а цитокина LIF — на 4-е сут. раннего постинфарктного периода ($p=0,007$). В противоположность этому у пациентов ИМОКА определялось большее повышение уровня CXCL-12 при поступлении ($p=0,04$). По прочим противовоспалительным цитокинам различий не выявлено (табл. 2).

При изучении лабораторных данных сыворотки крови выявлено, что пациенты ИМБОКА имели сывороточный уровень тропонина I на 2-е, 4-е и 7-е сут. статистически ниже, чем у пациентов ИМОКА, что связано с меньшим размером ОИМ. Анализ липидного спектра показал, что в раннем постинфарктном периоде различий не выявлено, однако через 1 год наблюдения пациенты основной группы не достигли целевых значений содержания холестерина на липопротеинов низкой плотности и имели более высокие значения общего холестерина и холестерина на липопротеинов высокой плотности в сравнении с контрольной группой. Вместе с тем у пациентов ИМБОКА выявлен более высокий уровень СРБ в 1-е сут. от начала заболевания, а через 1 год наблюдения более высокое относительное содержание моноцитов. По прочим исследуемым биомаркерам различий выявлено не было. Лабораторные показатели крови представлены в таблице 3.

При проведении корреляционного анализа лабораторных данных и результатов мультиплексного исследования сыворотки крови у пациентов ИМБОКА выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь IL-16 с уровнем нейтрофилов при поступлении ($r=0,60$, $p=0,04$) и через 1 год наблюдения ($r=-0,58$, $p=0,04$), а также с уровнем лейкоцитов через 1 год ($r=-0,82$, $p=0,004$). Кроме того, уровень СРБ через 1 год наблюдения отрицательно коррелировал с уровнем

IL-16 при поступлении ($r=-0,72$, $p=0,04$), на 2-е ($r=-0,79$, $p=0,02$) и 4-е сут. ($r=-0,79$, $p=0,02$). Уровень цитокина ТРО коррелировал с уровнем нейтрофилов при поступлении ($r=0,75$, $p=0,005$). Также выявлены многочисленные отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем LIF и содержанием тропонина I как в раннем постинфарктном периоде, так и через 1 год наблюдения (табл. 4).

Обсуждение

В нашей работе впервые было проведено расширенное комплексное исследование цитокинов и хемокинов в раннем и отдаленном постинфарктных периодах у пациентов ИМБОКА в сравнении с пациентами ИМОКА и показано более выраженное изменение цитокинового профиля именно при отсутствии стенозирующего поражения коронарных сосудов. Мы выявили сопоставимое повышение содержания цитокинов CCL-26, CCL-27, которые обладают провоспалительной активностью, что, вероятно, может говорить о схожих механизмах, протекающих при атеросклерозе. Однако статистически значимые межгрупповые различия мы выявили только по следующим цитокинам: IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, ТРО, SCF, CXCL-12, LIF. Наиболее вероятно, именно они вовлечены в модуляцию воспаления при ИМБОКА.

Известно, что провоспалительный цитокин IL-16 является мощным хемоаттрактантом для периферических иммунных клеток, а также индуцирует экспрессию провоспалительных факторов [11]. Данные о роли IL-16 у пациентов с ОИМ в целом, и с ИМБОКА в частности, ограничены. Однако, согласно источникам литературы, данный цитокин коррелирует с уровнем СРБ, лейкоцитами, нейтрофилами, а увеличение его концентрации может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор [12]. В нашем исследовании мы подтвердили вовлеченность IL-16 в развитие воспаления в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ИМБОКА, показав наличие положительной корреляционной взаимосвязи между его концентрацией и относительным содержанием нейтрофилов.

Выявленная отрицательная взаимосвязь с уровнем СРБ и нейтрофилов через 1 год наблюдения может объясняться тем, что хемоаттрактантные свойства IL-16 в отдаленные сроки после ИМБОКА могут быть направлены на Т-регуляторные лимфоциты (Treg), которые оказывают широкий спектр иммуносупрессорных эффектов, таким образом, подавляя развитие воспаления [13].

IL-20, как и IL-16, является провоспалительным цитокином, который обладает атерогенным эффектом, вызывая микроваскулярные поражения, за счет индукции ангиогенеза в гипоксической ткани, а при ОИМ способствует апоптозу кардиомиоцитов и усиливает реперфузионное повреждение миокарда [14, 15].

Имеются сведения, что некроз кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде способствует высвобождению провоспалительных цитокинов [16]. Учитывая, что концентрация тропонина I и, соответственно, размер поражения миокарда были выше в группе ИМОКА, возникает противоречие между выявленной гиперпродукцией IL-16, IL-20 и более низким уровнем некроза у пациентов с ИМБОКА. На наш взгляд, одним из возможных объяснений данного феномена можно рассматривать более высокую продукцию провоспалительных цитокинов у пациентов с ИМБОКА за счет более активно протекающих процессов воспаления в атеросклеротической бляшке или стенке сосуда.

Кроме того, мы выявили увеличение содержания хемокина CCL-21 (6Ckine/Exodus-2), обладающего провоспалительной активностью, у пациентов ИМБОКА. CCL-21, в отличие от IL-16 и IL-20, не отражает степень повреждения миокарда, а является индикатором прогрессирования и нестабильности бляшек [17, 18]. Согласно нашим данным (табл. 2), содержание CCL-21 было в пределах референсных значений. Вероятно, это связано с тем, что основное количество CCL-21 находилось в тканях локализации воспалительного процесса (миокарде). Более высокое повышение CCL-21 через 1 год наблюдения может говорить о продолжающемся воспалении в стенках сосудов пациентов с ИМБОКА. В пользу данной гипотезы свидетельствует и тот факт, что у пациентов ИМБОКА также наблюдалось большее повышение относительного содержания моноцитов и не были достигнуты целевые значения липидного спектра, в отличие от контрольной группы (табл. 3).

CCL-15 является провоспалительным хемокином, который ускоряет рекрутирование макрофагов в бляшки, усиливает продукцию металлопротеазы-9 из макрофагов и тем самым ускоряет дестабилизацию и разрыв фиброзной покрышки бляшки [19, 20]. С учетом большего повышения CCL-15 у пациентов ИМБОКА в сравнении с контрольной группой, он может способствовать прогрессированию воспале-

ния и дестабилизации бляшки у этой группы больных. Кроме того, данный цитокин также увеличивает протромботическую активность, индуцируя экспрессию тканевого фактора [20], что может объяснять природу увеличения протромботической активности у пациентов ИМБОКА [21].

Кроме провоспалительных цитокинов, у пациентов ИМБОКА было выявлено также повышение противовоспалительных и регенераторных цитокинов. Один из таких цитокинов — LIF, который является критическим модулятором восстановления тканей, способствует уменьшению зоны ОИМ, а также индуцирует регенерацию миокарда [22, 23]. В нашем исследовании мы впервые провели изучение содержания LIF у пациентов с ОИМ. Неожиданным оказалось увеличение уровня LIF именно у пациентов ИМБОКА. Учитывая выявленные отрицательные корреляционные связи содержания LIF с уровнем тропонина I в данной группе пациентов (табл. 4), повышение выработки его продукции можно рассматривать в качестве протективного механизма, направленного на ограничение зоны инфаркта.

Еще одним противовоспалительным цитокином, содержание которого было выше у пациентов основной группы, является цитокин ТРО, ответственный за созревание мегакариоцитов, а также стимуляцию гемопоэза других кроветворных ростков [24]. Ранее было выявлено, что пациенты ИМБОКА характеризуются большей протромботической активностью, по сравнению с больными с ИМОКА [21]. Однако в нашем исследовании мы не обнаружили взаимосвязи между уровнем ТРО и содержанием тромбоцитов. В небольшой работе Liu L, et al. (2017г) показали, что уровень ТРО был выше у пациентов с острыми травмами и пневмонией, по сравнению с пациентами с ОИМ. Сердечно-сосудистое событие авторы отнесли к заболеваниям с низким уровнем воспаления и выявили, что ТРО коррелирует с уровнем лейкоцитов, но не тромбоцитов [25]. Это согласуется с нашими данными, в соответствии с которыми концентрация ТРО коррелировала с уровнем лейкоцитов при поступлении. Кроме того, ТРО также может способствовать уменьшению повреждения миокарда в результате ишемии/реперфузии миокарда как *in vitro*, так и *in vivo*, что проявляется в уменьшении зоны некроза и ускорении восстановления функции желудочков после ишемии [26]. Поэтому повышение содержания ТРО у пациентов основной группы также может носить протективный характер, подобно увеличению уровня LIF.

SCF является хемоаттрактантом, который мобилизует стволовые клетки костного мозга и улучшает восстановление сердца после ОИМ. Он обнаруживается в периферической крови у пациентов в раннем постинфарктном периоде, однако его высвобождение не связано с острым повреждением миокарда,

т.к. согласно данным литературы SCF обнаруживается на всех стадиях ИБС [27]. Можно предположить, что SCF также обладает кардиопротективным свойством при ИМБОКА, однако патофизиологический эффект его увеличения в данной когорте больных пока не описан и требует дальнейшего изучения. Кроме того, повышение SCF как в раннем постинфарктном периоде, так и через 1 год наблюдения, может также говорить о противовоспалительных механизмах, направленных на ограничение хронического воспаления у пациентов ИМБОКА.

CXCL-12, также известный как SDF-1, является противовоспалительным цитокином, который обладает кардиопротекторным свойством, способствуя уменьшению рубцовой ткани, улучшению функции сердца и увеличению ангиогенеза [24, 28]. Вероятно, более высокие значения данного цитокина у пациентов ИМБОКА связаны с большим повреждением миокарда.

Кроме того, для пациентов с ИМБОКА наличие хронического воспаления было показано ранее [4, 6]. При этом очагами воспаления у пациентов с ИМБОКА могут являться как нестенозирующие атеросклеротические бляшки, так и дисфункциональное микрососудистое русло [4-6]. Так, было выявлено повышение концентрации СРБ, снижение резерва коронарного кровотока и взаимосвязь с хроническим воспалением у пациентов со стабильной стенокардией без стенозирующего атеросклероза [29]. Наличие микрососудистой дисфункции не исключалось у пациентов ИМБОКА с повышенными провоспалительными цитокинами через 3 мес. от индексного события и обсуждалось в позиционном документе по коронарной микрососудистой дисфункции [5, 30].

На данном этапе нашей работы представляется затруднительным разграничить два типа воспаления (в результате атеросклероза или микроваскулярной дисфункции), т.к. для установления диагноза микроваскулярной дисфункции необходимо дополнительное неинвазивное обследование. Однако с учетом того, что 56% пациентов с ИМБОКА имели замедление коронарного кровотока по данным иКАГ (TIMI 2) отвергать гипотезу развития воспаления на фоне микроваскулярной дисфункции нельзя. Кроме того, повышение противовоспалительных цитокинов как в раннем постинфарктном периоде, так и через 1 год наблюдения может быть также объяснено противовоспалительными механизмами, направленными на уменьшение воспаления при микрососудистой и эндотелиальной дисфункции. Нельзя исключить, что структурно измененные бляшки и изменения в ми-

кроциркуляторном русле оказывают комплексное влияние на возникновение и поддержание провоспалительного фона при ИМБОКА.

Таким образом, на небольшой выборке больных нам удалось выявить более высокое содержание провоспалительных, ряда противовоспалительных и регенераторных цитокинов у пациентов ИМБОКА в острый период ОИМ и через 1 год наблюдения, что может указывать на наличие хронического воспаления в данной когорте больных, способствовать неблагоприятному течению атеросклероза, а также усугублять состояние микроваскулярной дисфункции. Проспективные исследования, посвященные лечению пациентов ИМБОКА, ранее не проводились. Однако полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения данного вопроса, поскольку пациентам с ИМБОКА может потребоваться более агрессивное лечение, в т.ч. направленное на подавление воспалительного процесса. Необходимо проведение исследования большей мощности для фенотипирования воспаления при ИМБОКА и выявления ключевых цитокинов, ответственных за дестабилизацию бляшек у этих больных.

Ограничения исследования. Небольшая выборка больных. Пациентам не приводилась оптическая когерентная томография.

Заключение

По результатам исследования у пациентов с ИМ при необструктивном и обструктивном поражениях коронарных артерий выявлены различия в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ранний постинфарктный период и через 1 год наблюдения. Несмотря на сопоставимое повышение у пациентов обеих групп цитокинов CCL-8, CCL-13, CCL-26, CCL-27, у пациентов ИМБОКА определялось более выраженное повышение провоспалительных цитокинов IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, а также CXCL-12, LIF, TPO, SCF, которые обладают противовоспалительной и регенераторной активностью. Через 1 год наблюдения у пациентов ИМБОКА отмечалось значимое повышение CCL-21 и SCF при сопоставимом повышении других провоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп. Более выраженное повышение провоспалительных цитокинов у пациентов ИМБОКА может говорить о более агрессивном течении атеросклероза и приводить к дестабилизации бляшек с последующим развитием ишемического события.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-315-90106.

Литература/References

- Pasupathy S, Air TM, Dreyer RP, et al. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Hjort M, Eggers KM, Lindhagen L, et al. Increased inflammatory activity in patients 3 months after myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Clin Chem*. 2019;65:1023-30. doi:10.1373/clinchem.2018.301085.
- Lopez-Pais J, Coronel BI, Gil DG. Clinical characteristics and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): A prospective single-center study. *Cardiol J*. 2020. doi:10.5603/CJ.a2020.0146.
- Simsek EC, Sar C, Kucukokur M, et al. Endothelial dysfunction in patients with myocardial ischemia or infarction and nonobstructive coronary arteries. *J Clin Ultrasound*. 2021;49(4):334-40. doi:10.1002/jcu.22902.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
- Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(1):39-46. doi:10.5551/jat.34884.
- Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)*. 2016;81(11):1358-70. doi:10.1134/S0006297916110134.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
- Gotshal D, Azrad M, Hamo Z, et al. IL-16 and BCA-1 Serum Levels Are Associated with Disease Severity of C. difficile Infection. *Pathogens*. 2021;10(5):631. doi:10.3390/pathogens10050631.
- Schernthaner C, Paar V, Wernly B, et al. Elevated plasma levels of interleukin-16 in patients with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8396. doi:10.1097/MD.00000000000008396.
- Richmond J, Tuzova M, Cruikshank W, Center D. Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol*. 2014;229(2):139-47. doi:10.1002/jcp.24441.
- Angeles-Martinez J, Posadas-Sánchez R, Bravo-Flores E, et al. Common Variants in IL-20 Gene are Associated with Subclinical Atherosclerosis, Cardiovascular Risk Factors and IL-20 Levels in the Cohort of the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. *Biomolecules*. 2020;10(1):75. doi:10.3390/biom10010075.
- Tsai KL, Hsieh PL, Chou WC, et al. IL-20 promotes hypoxia/reoxygenation-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in cardiomyocytes by upregulating oxidative stress by activating the PKC/NADPH oxidase pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(5):165684. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165684.
- Neri M, Fineschi V, Di Paolo M. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(1):26-36. doi:10.2174/1570161113119990003.
- Akhavanpoor M, Gleissner CA, Gorbatsch S, et al. CCL19 and CCL21 modulate the inflammatory milieu in atherosclerotic lesions. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2359-71. doi:10.2147/DDDT.S72394.
- Ueland T, Aukrust P, Caidahl K. CCL21 and prognosis in acute coronary syndrome Aging (Albany NY). 2019;11(21):9225-6. doi:10.18632/aging.102443.
- Dieden A, Malan L, Mels CMC, et al. Exploring biomarkers associated with deteriorating vascular health using a targeted proteomics chip: The SABPA study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e25936. doi:10.1097/MD.00000000000025936.
- Hyung Park K, Hoon Lee T, Woo Kim C, Kim J. Enhancement of CCL15 Expression and Monocyte Adhesion to Endothelial Cells (ECs) after Hypoxia/Reoxygenation and Induction of ICAM-1 Expression by CCL15 via the JAK2/STAT3 Pathway in ECs. *J Immunol*. 2013;190(12):6550-8. doi:10.4049/jimmunol.1202284.
- Vorobieva DA, Lugacheva YuG, Kapilevich NA, Ryabov VV. Comparative analysis of prothrombotic activity in patients with myocardial infarction with and without obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):3939. (In Russ.) Воробьева Д.А., Лугачева Ю.Г., Каплевич Н.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при неструктурном и обструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):3939. doi:10.15829/1560-4071-2021-3939.
- Zouein FA, Kurdi M, Booz GW. LIF and the heart: just another brick in the wall? *Eur Cytokine Netw*. 2013;24(1):11-9. doi:10.1684/ecr.2013.0335.
- Kanda M, Nagai T, Takahashi T, et al. Leukemia Inhibitory Factor Enhances Endogenous Cardiomyocyte Regeneration after Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156562. doi:10.1371/journal.pone.0156562.
- de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle*. 2011;10(10):1582-9. doi:10.4161/cc.10.10.15619.
- Liu L, Xu WH, Zhou LX, Yang M. Changes of Thrombopoietin Levels in Patients with Acute Inflammatory Disease and Its Significance. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;25(3):860-5. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.041.
- Wu W, Zhong W, Lang B, et al. Tang Thrombopoietin could protect cerebral tissue against ischemia-reperfusion injury by suppressing NF-κB and MMP-9 expression in rats. *Int J Med Sci*. 2018;15(12):1341-8. doi:10.7150/ijms.27543.
- Geng X, Ye J, Yeghiazarians Y, et al. Myocardial Production and Release of Stem Cell Factor Following Myocardial Infarction. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 2017;7(1):77-82. doi:10.1166/jbt.2017.1543.
- Wang X, Chen Y, Kuang D, et al. The cardioprotective effects of erythropoietin in myocardial ischemic injury via upregulation of SDF-1 by JAK2/STAT3. *Int J Cardiol*. 2012;156(3):320-2. doi:10.1016/j.ijcard.2012.01.102.
- Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):660-7. doi:10.1016/j.jcmg.2012.12.011.
- Padro T, Manfrini O, Bugiardi R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):741-55. doi:10.1093/cvr/cvaa003.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации на основе цистатина С после чрескожного коронарного вмешательства в прогнозе госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда

Протасов К. В.¹, Донирова О. С.², Батунова Е. В.¹

Цель. Оценить значимость динамической оценки расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF) на основе цистатина С (ЦисС) в прогнозировании госпитальной летальности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы. У 133 пациентов с ИМнST определяли креатинин сыворотки крови (сКр) и ЦисС в крови, рассчитывали клиренс креатинина (ККр) по Cockcroft-Gault, pCKF на основе сКр по уравнениям MDRD (pCKF_{кр_MDRD}) и CKD-EPI 2009 (pCKF_{кр_CKD-EPI}), pCKF на основе ЦисС (pCKF_{цис}) и комбинации сКр и ЦисС (pCKF_{кр-цис}) по уравнениям CKD-EPI 2012 при поступлении и через 24–48 ч после ЧКВ. В группах умерших и выживших сравнивали изучаемые показатели. Оценивали их взаимосвязи с госпитальной летальностью посредством логистической регрессии с поправкой на острое повреждение почек (ОПП) и риск по GRACE. Для оценки информативности выявленных независимых предикторов проводили ROC-анализ.

Результаты. После ЧКВ уровень сКр возрос на 9,8%, ЦисС — на 38,2%. ККр снизился на 9,0%, pCKF_{кр_MDRD} — на 10,2%, pCKF_{кр_CKD-EPI} — на 5,2%, pCKF_{цис} — на 29,5%, pCKF_{кр-цис} — на 19,3%. ОПП диагностировано у 21 человека (15,8%). Среди умерших пациентов (n=12), по сравнению с выжившими, уровень сКр был выше исходно и после ЧКВ, ЦисС — после ЧКВ, pCKF была ниже при любом способе расчета, чаще развивалось ОПП. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами наступления конечной точки явились pCKF_{кр-цис} после ЧКВ и риск по GRACE. Площадь под ROC-кривой для pCKF_{кр-цис} после ЧКВ составила 0,835 (0,712–0,958), порог отсечения — 38 мл/мин/1,73 м², ниже которого отношение шансов развития смертельного исхода составляет 22,2 при 95% доверительном интервале 5,7–86,8.

Заключение. pCKF, определенная через 24–48 ч после ЧКВ на основе комбинации ЦисС и сКр по уравнению CKD-EPI 2012, явилась независимым предиктором госпитальной летальности при ИМнST. Установлен пороговый уровень данного показателя, равный 38 мл/мин/1,73 м², ниже которого риск смертельного исхода существенно возрастает. Результаты указывают на целесообразность внедрения новых методов оценки функции почек на основе ЦисС для улучшения качества прогноза при ИМнST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, цистатин С, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, чрескожное коронарное вмешательство, госпитальная летальность.

Отношения и деятельность: нет.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; ²ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, Россия.

Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Донирова О. С. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Батунова Е. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

k.v.protasov@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронарная ангиография, ККр — клиренс креатинина, Ме — медиана, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, ОШ — отношение шансов, pCKF — расчетная скорость клубочковой фильтрации, pCKF_{кр_MDRD} — pCKF по MDRD, pCKF_{кр_CKD-EPI} — pCKF на основе сКр по CKD-EPI, pCKF_{цис} — pCKF на основе ЦисС, pCKF_{кр-цис} — pCKF на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — площадь под кривой (area under curve), CKD-EPI — сотрудничество по эпидемиологии хронического заболевания почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), MDRD — Modification of Diet in Renal Disease.

Рукопись получена 21.08.2021

Рецензия получена 13.10.2021

Принята к публикации 15.10.2021



Для цитирования: Протасов К. В., Донирова О. С., Батунова Е. В. Расчетная скорость клубочковой фильтрации на основе цистатина С после чрескожного коронарного вмешательства в прогнозе госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4642. doi:10.15829/1560-4071-2021-4642

Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate after percutaneous coronary intervention in the prediction of inhospital mortality in acute myocardial infarction

Protasov K. V.¹, Donirova O. S.², Batunova E. V.¹

Aim. To assess the significance of changes cystatin C-based estimated glomerular filtration rate (eGFR_{cys}) in predicting inhospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. In 133 patients with STEMI, serum creatinine and cystatin C were determined. Creatinine clearance (CrCl) was estimated according to Cockcroft-Gault equation. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate (eGFR_{cr}) was assessed using the MDRD (eGFR_{cr_MDRD}) and CKD-EPI 2009 (eGFR_{cr_CKD-EPI}). In addition, eGFR_{cys} and a combination of serum creatinine and cystatin C (eGFR_{cr-cys}) was assessed using the CKD-EPI 2012 equation at admission and 24–48 hours after PCI. In the groups of deceased patients and survivors, the studied parameters were compared. Their relationship with

inhospital mortality was assessed by logistic regression adjusted for acute kidney injury (AKI) and GRACE risk. To assess the informativeness of identified independent predictors, an ROC analysis was performed.

Results. After PCI, serum creatinine level increased by 9,8%, cystatin C — by 38,2%. CrCl decreased by 9,0%, eGFR_{cr_MDRD} — by 10,2%, eGFR_{cr_CKD-EPI} — by 5,2%, eGFR_{cys} — by 29,5%, eGFR_{cr-cys} — by 19,3%. AKI was diagnosed in 21 people (15,8%). Among the deceased patients (n=12), compared with the survivors, serum creatinine level was higher at baseline and after PCI, cystatin C — after PCI, eGFR of any calculation method was lower, while AKI developed more often. According to multivariate regression analysis, the eGFR_{cr-cys} after PCI and the GRACE risk score were independent predictors of the endpoint. The area under the ROC curve for eGFR_{cr-cys} after PCI was 0,835 [0,712–0,958],

while the cut-off point was 38 ml/min/1,73 m², below which the odds ratio of developing a fatal outcome was 22,2 with a 95% confidence interval of 5,7-86,8.

Conclusion. Estimated GFR determined 24-48 h after PCI based on the combination of serum creatinine and cystatin C using the CKD-EPI 2012 equation was an independent predictor of in-hospital mortality in STEMI. The cut-off point of this parameter was 38 ml/min/1,73 m², below which the death risk increases significantly. The results indicate the viability of introducing novel methods for assessing renal function based on cystatin C to improve the quality of prediction in STEMI.

Keywords: myocardial infarction, cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate, percutaneous coronary intervention, in-hospital mortality.

Relationships and Activities: none.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; ²N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia.

Protasov K. V.* ORCID: 0000-0002-6516-3180, Donirova O. S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Batunova E. V. ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Corresponding author: k.v.protasov@gmail.com

Received: 21.08.2021 **Revision Received:** 13.10.2021 **Accepted:** 15.10.2021

For citation: Protasov K. V., Donirova O. S., Batunova E. V. Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate after percutaneous coronary intervention in the prediction of in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4642. doi:10.15829/1560-4071-2021-4642

Почечная дисфункция часто сопутствует острому коронарному синдрому (ОКС) и ассоциирована с ухудшением краткосрочного и долгосрочного прогноза [1-3]. По этой причине функция почек учитывается в системах стратификации риска неблагоприятных исходов, например, в шкале GRACE [4], и должна определяться у всех пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) для оценки вероятности развития ишемических и геморрагических событий [5]. Для оценки функции почек при ОКС в клинической практике наиболее широко используется креатинин сыворотки крови (сКр) и рассчитанные на его основе скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) или клиренс креатинина (ККр).

Цистатин С (ЦисС) — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа — беспрепятственно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках и не секретируется проксимальными почечными канальцами. Данный биомаркер более точно, чем сКр, отражает истинные значения СКФ, меньше зависит от возраста, мышечной массы и диеты [6]. Кроме того, ЦисС явился лучшим в сравнении с сКр предиктором смертности и кардиоваскулярных событий при ОКС [7]. В 2012г экспертами Сотрудничества по эпидемиологии хронического заболевания почек (CKD-EPI) были предложены формулы расчета рСКФ с использованием ЦисС и комбинации сКр и ЦисС [8]. Новые уравнения позволяют более точно, чем уравнения Cockcroft-Gault или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), оценивать почечную функцию [9]. Однако рекомендации рутинного использования ЦисС на сегодняшний день отсутствуют.

Динамические изменения почечной функции также влияют на прогноз при ОКС. Прежде всего это относится к острому повреждению почек (ОПП), вызванному введением контрастного вещества во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Контраст-индуцированное ОПП может воз-

никать у 5-27% пациентов и ассоциировано с повышением потребности в диализе, увеличением частоты ишемических событий и смертности больных ИМпСТ [10, 11]. В качестве критерия диагностики ОПП после ЧКВ традиционно используется абсолютный ($\geq 0,3$ или $\geq 0,5$ мг/дл) или относительный ($\geq 50\%$ или $\geq 25\%$) прирост сКр [10]. Значимость динамики других биомаркеров почечной функции, в т.ч. ЦисС, в прогнозе неблагоприятных исходов ИМпСТ изучалась в единичных исследованиях [12, 13]. Предикторное значение динамики рСКФ, рассчитанной по новым уравнениям СКД-EPI с использованием ЦисС, у пациентов с ИМпСТ не установлено. Это и определило цель данного исследования: оценить значимость динамической оценки рСКФ на основе ЦисС в прогнозировании госпитальной летальности пациентов с ИМпСТ, подвергшихся первичному ЧКВ.

Материал и методы

В исследование последовательно включено 133 пациента с острым ИМпСТ, поступивших в период с октября 2019г по март 2020г в ГАУЗ “Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко”. Средний возраст составил 64,7 (58;73) года, мужчин было 89 (66,9%). Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, верифицированный ИМпСТ, первые 24 ч от появления симптомов. Критерии исключения: отсутствие коронарной ангиографии (КАГ), длительность ИМ > 24 ч, наступление смерти в первые 24 ч, рСКФ при поступлении < 15 мл/мин/1,73 м². Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГАУЗ “РКБ им. Н.А. Семашко”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Диагноз ИМпСТ верифицировали по стандартным критериям [5]. Всем пациентам проведены экстренная КАГ, эхокардиография, повторная электрокардиография. В качестве контрастного вещества

Таблица 1

Показатели почечной функции
у пациентов с ИмпСТ до и после ЧКВ

Показатель	При поступлении	После ЧКВ
сКр, мкмоль/л	78,0 (67;94)	86 (70;104)
ЦисС, мг/дл	0,96 (0,8;1,3)	1,33 (1,0;1,8)
ККр, мл/мин	85,0 (59;111)	78,0 (56;100)
рСКФ _{кр_МДРД} , мл/мин/1,73 м ²	83,0 (68;102)	80,0 (59;93)
рСКФ _{кр_СКД-ЕРІ} , мл/мин/1,73 м ²	84,2 (65;97)	79,5 (57;92)
рСКФ _{цисс} , мл/мин/1,73 м ²	79,5 (54;107)	51,1 (36;75)
рСКФ _{кр-цисс} , мл/мин/1,73 м ²	75,3 (59;102)	61,0 (48;80)

Примечание: данные представлены в виде Ме (ИР); все $p < 0,001$.

Сокращения: ККр — клиренс креатинина, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр_МДРД} — рСКФ по МДРД, рСКФ_{кр_СКД-ЕРІ} — рСКФ на основе сКр по СКД-ЕРІ, рСКФ_{цисс} — рСКФ на основе ЦисС, рСКФ_{кр-цисс} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

при проведении коронарной ангиографии использовали йогексол. Принимали во внимание локализацию ИМ, способ реваскуляризации, данные КАГ, уровень сердечного тропонина Т в крови, фракцию выброса левого желудочка, антропометрические данные. Учитывали случаи острой сердечной недостаточности II, III или IV класса по Killip. Рассчитывали риск госпитальной летальности по шкале GRACE [4]. Конечная точка была определена как смерть от любой причины в период госпитализации. Медиана (Ме) периода наблюдения (длительности госпитализации) составила 12,0 (10;12) сут., времени до наступления конечной точки — 3,0 (2;4) сут.

Всем пациентам при поступлении и через 24–48 ч после ЧКВ определяли уровни сКр (метод Яффе, набор реагентов CREJ2/Creatinine Jaffe Gen.2, анализатор Cobas 8000 c702, Roche Diagnostics GmbH, Германия) и ЦисС (метод иммуноферментного анализа, набор реагентов Human Cystatin C, BioVendor, Чехия, планшетный фотометр Multiscan EX, Thermo Electron Corporation, Финляндия). ККр определяли по формуле Cockcroft-Gault. рСКФ рассчитывали следующими способами: на основе сКр по формулам МДРД (рСКФ_{кр_МДРД}) и СКД-ЕРІ 2009 (рСКФ_{кр_СКД-ЕРІ}), на основе ЦисС (рСКФ_{цисс}), на основе сКр и ЦисС (рСКФ_{кр-цисс}) [8]. Вычисляли динамику вышеперечисленных показателей после ЧКВ в %. ОПП диагностировали при увеличении исходного уровня сКр в пределах 48 ч после ЧКВ $\geq 0,3$ мг/дл (26,4 мкмоль/л) или $\geq 50\%$ [10].

Сравнивали средние значения или встречаемость признака в подгруппах умерших и выживших пациентов. Взаимоотношения показателей функции почек и ее динамики с госпитальной летальностью анализировали с помощью логистической регрессии. Зависимым признаком было развитие летального исхода. В качестве ковариат (независимых перемен-

ных) в анализ включали изучаемые параметры без поправки (однофакторная модель 1), с поправкой на риск по GRACE и ОПП (многофакторная модель 2). Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) развития летального исхода. Для выявления совокупности предикторов госпитальной летальности проводили многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали показатели, ассоциированные с летальным исходом по результатам однофакторной регрессии (многофакторная модель 3). Оценивали чувствительность и специфичность полученной модели.

Для выявленных независимых предикторов неблагоприятного исхода ИмпСТ строили ROC — кривые, рассчитывали площадь под кривой (AUC — area under curve) и ее 95% ДИ, определяли порог отсека с помощью ROC-анализа. Вычисляли чувствительность и специфичность полученного значения, а также ОШ (95% ДИ) развития исхода у пациентов с уровнем показателя ниже порогового.

Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ИР). Значимость различий в выборках оценивали по критериям Манна-Уитни, Хи-квадрат, Фишера. Применяли пакеты прикладных программ “Statistica 12.0”, “IBM SPSS 23”.

Результаты

Из 133 включенных в анализ пациентов стентирование инфарктсвязанной артерии произведено у 126 (94,7%), баллонная ангиопластика без имплантации стента — у 7 (5,3%), тромболизис в рамках фармакоинвазивного подхода — у 19 (14,3%). На момент забора крови все пациенты получали двойную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, 129 (97,0%) — статины, 96 (72,2%) — блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 92 (69,2%) — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 86 (64,7%) — бета-адреноблокаторы, 19 человек (14,3%) находились на инотропной поддержке допамином.

В таблице 1 представлены показатели почечной функции у пациентов общей группы.

Как видно, уровни сКр и ЦисС крови после вмешательства существенно увеличились в среднем на 9,8 (–5;+25)% и 38,2 (–5;+84)%. Соответственно, уменьшились расчетные показатели: ККр — в среднем на 9,0 (–20;+5)%, рСКФ_{кр_МДРД} — на 10,2 (–22,4;+5,9)%, рСКФ_{кр_СКД-ЕРІ} — на 5,2 (–19,5;+3,8)%, рСКФ_{цисс} — на 29,5 (–51,9;+5,3)%, рСКФ_{кр-цисс} — на 19,3 (–37,2;+1,1)%. ОПП диагностировано у 21 человека (15,8%). За период госпитализации летальный исход развился у 12 человек (9,0%). В таблице 2 приведены клиническая характеристика и показатели почечной функции у выживших и умерших пациентов с ИмпСТ.

Таблица 2

Клиническая характеристика и показатели функции почек пациентов с ИМпСТ в зависимости от исхода

Показатель	Выжившие, n=121	Умершие, n=12
Демографическая характеристика		
Возраст, лет	65,0 (57;72)	69,0 (64;79)
Мужчин/женщин	7/5	82/39
ИМТ, кг/м ²	27,3 (24,0;30,4)	27,7 (22,7;30,0)
Характеристика ИМ		
сТрТ, нг/мл	1,13 (0,2;12,8)	0,93 (0,2;2,3)
Класс по Killip при поступлении	1,0 (1,0;1,0)	4,0 (2,0;4,0) [§]
ОСН	40 (33,1%)	12 (100%) [§]
ФВ, %	53,0 (46;57)	46,0 (43;50)*
Передний, переднебоковой ИМ	41 (33,9%)	5 (41,0%)
Нижний, задний ИМ	71 (53,4%)	2 (16,7%) [†]
Циркулярный ИМ	9 (7,4%)	5 (41,7%) [†]
Стентирование ПНА	39 (32,2%)	5 (41,7%)
Стентирование ПКА, ОА	58 (47,9%)	4 (33,3%)
Многососудистое поражение	52 (43,0%)	6 (50,0%)
Балл по GRACE	144 (134;167)	225 (157;235) [§]
Характеристика почечной функции		
<i>При поступлении</i>		
сКр, мкмоль/л	78,0 (67;92)	93,5 (69;147)*
ЦисС, мг/дл	0,96 (0,7;1,3)	1,37 (0,8;2,4)
ККр, мл/мин	89,0 (61;114)	59,0 (44;85)*
рСКФ _{кр_MDRD} , мл/мин/1,73 м ²	85,0 (69;103)	67,5 (46;86)*
рСКФ _{кр_CKD-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	85,8 (67;98)	62,7 (44;80)*
рСКФ _{цис} , мл/мин/1,73 м ²	81,1 (55;107)	50,1 (26;89)*
рСКФ _{кр-цис} , мл/мин/1,73 м ²	78,7 (60;103)	58,5 (31;82)*
<i>После ЧКВ</i>		
сКр, мкмоль/л	86,0 (70;97)	144,5 (69;374)*
ЦисС, мг/дл	1,28 (1,0;1,7)	1,79 (1,5;4,1) [†]
ККр, мл/мин	82,0 (57;101)	42,0 (19;69) [†]
рСКФ _{кр_MDRD} , мл/мин/1,73 м ²	81,0 (62;94)	42,0 (15;92)*
рСКФ _{кр_CKD-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	81,0 (59;92)	40,6 (14;81) [†]
рСКФ _{цис} , мл/мин/1,73 м ²	53,8 (38;77)	34,4 (12;40) [§]
рСКФ _{кр-цис} , мл/мин/1,73 м ²	63,8 (50;80)	29,3 (15;56) [§]
Динамика почечной функции		
ОПП	14 (11,6%)	7 (58,3%) [§]
ККр, %	-6,0 (-18;+6)	-26,5 (-50;-7) [†]
рСКФ _{кр_MDRD} , %	-7,2 (-20;+7)	-29,7 (-54;-8) [†]
рСКФ _{кр_CKD-EPI} , %	-4,6 (-19;+4)	-30,8 (-56;-5) [†]
рСКФ _{цис} , %	-28,6 (-52;+6)	-36,9 (-66;-11)
рСКФ _{кр-цис} , %	-19,2 (-36;+1,6)	-30,0 (-68;-5)

Примечание: данные представлены в виде Me (ИР) или абсолютного количества (n) и доли в %; * — p<0,05; † — p<0,01; § — p<0,001.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ККр — клиренс креатинина, ОА — огибающая артерия, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр_MDRD} — рСКФ по MDRD, рСКФ_{кр_CKD-EPI} — рСКФ на основе сКр по CKD-EPI, рСКФ_{цис} — рСКФ на основе ЦисС, рСКФ_{кр-цис} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, сТрТ — сердечный тропонин Т, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЦисС — цистатин С.

Как следует из таблицы, сравниваемые подгруппы не различались по полу, возрасту и индексу массы тела. Среди умерших пациентов, по сравнению с выжившими, чаще развивались циркулярный ИМ и острая сердечная недостаточность, реже — ИМ нижней или задней локализации. Фракция выброса

левого желудочка была ниже, в то время как средний класс по Killip и балл по GRACE были выше. В группе умерших выявлены более высокие уровни сКр исходно и после ЧКВ, ЦисС после ЧКВ, рСКФ была ниже независимо от времени определения и способа расчета, более выраженной была степень падения

рСКФ_{кр_MDRD} и рСКФ_{кр_CKD-EPI}, статистически значимо чаще развивалось ОПП.

В таблице 3 представлены результаты логистического регрессионного анализа отношений неблагоприятного исхода ИМпСТ с показателями функции почек без коррекции на влияние других предикторов (однофакторная модель 1), с поправкой на риск по GRACE и ОПП (многофакторная модель 2).

Таким образом, по результатам однофакторной регрессии все показатели почечной функции, за исклю-

чением рСКФ_{MDRD_кр} и динамики рСКФ_{СКД-EPI_цисс}, были связаны с развитием летального исхода. После коррекции на риск по GRACE и ОПП ассоциация с конечной точкой выявлялась только для рСКФ_{цисс} и рСКФ_{кр-цисс}, определенных после ЧКВ. Указанные переменные, а также риск по GRACE и ОПП мы включили в многофакторный регрессионный анализ. В результате анализа независимыми предикторами, обеспечивающими в совокупности наибольшую точность прогноза госпитальной летальности, явились рСКФ_{кр-цисс} и балл по GRACE (табл. 4).

Для оценки прогностической информативности и определения точки отсечения рСКФ_{кр-цисс} был проведен ROC-анализ. Результаты отображены на рисунке 1.

Порог отсечения рСКФ_{кр-цисс} после ЧКВ составил 38 мл/мин/1,73 м², его чувствительность и специфичность — 66,7% и 91,7%. ОШ развития смертельного исхода у пациентов с уровнем рСКФ_{кр-цисс} после ЧКВ <38 мл/мин/1,73 м² составило 22,2 при 95% ДИ 5,7-86,8.

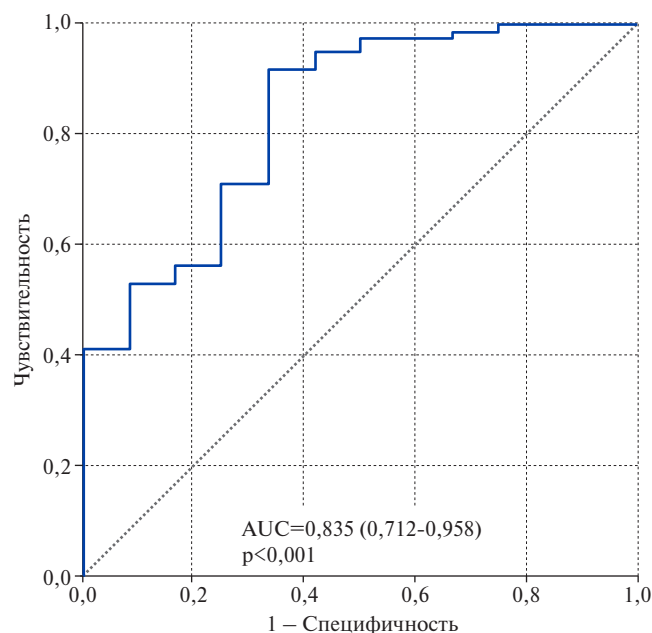


Рис. 1. ROC-кривая оценки эффективности рСКФ_{кр-цисс} после ЧКВ в прогнозировании госпитальной летальности пациентов с ИМпСТ.

Таблица 3

ОШ развития летального исхода в зависимости от функции почек у пациентов с ИМпСТ до и после ЧКВ

Показатель	ОШ (95% ДИ)	
	Однофакторная модель 1	Многофакторная модель 2
При поступлении		
ККр	0,98 (0,96-0,997)*	0,99 (0,97-1,01)
рСКФ _{кр_MDRD}	0,98 (0,96-1,004)	1,0 (0,98-1,02)
рСКФ _{кр_CKD-EPI}	0,97 (0,95-0,99)*	0,99 (0,96-1,02)
рСКФ _{цисс}	0,98 (0,96-0,997)*	0,99 (0,97-1,01)
рСКФ _{кр-цисс}	0,97 (0,95-0,99)*	0,99 (0,96-1,01)
После ЧКВ		
ККр	0,95 (0,93-0,98)§	0,98 (0,95-1,01)
рСКФ _{кр_MDRD}	0,97 (0,94-0,99)†	1,0 (0,97-1,03)
рСКФ _{кр_CKD-EPI}	0,95 (0,92-0,98)§	0,98 (0,94-1,01)
рСКФ _{цисс}	0,94 (0,90-0,98)§	0,93 (0,89-0,98)†
рСКФ _{кр-цисс}	0,93 (0,89-0,96)§	0,94 (0,90-0,98)†
Динамика почечной функции		
ККр	1,05 (1,02-1,08)†	1,02 (0,98-1,06)
рСКФ _{кр_MDRD}	1,04 (1,01-1,07)†	1,02 (0,99-1,06)
рСКФ _{кр_CKD-EPI}	1,05 (1,02-1,09)§	1,03 (0,99-1,08)
рСКФ _{цисс}	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (1,0-1,03)
рСКФ _{кр-цисс}	1,03 (1,0-1,05)*	1,03 (1,0-1,05)

Примечание: ОШ рассчитаны для ККр на каждый 1 мл/мин, для рСКФ на каждый 1 мл/мин/1,73 м², для динамики функции почек на каждый 1% снижения от исходного уровня; * — $p < 0,05$; † — $p < 0,01$; § — $p < 0,001$.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ККр — клиренс креатинина, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр_MDRD} — рСКФ по MDRD, рСКФ_{кр_CKD-EPI} — рСКФ на основе сКр по СКД-EPI, рСКФ_{цисс} — рСКФ на основе ЦисС, рСКФ_{кр-цисс} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

Независимые предикторы госпитальной летальности при ИМпСТ по результатам пошаговой логистической регрессии (многофакторная модель 3)

Предиктор	B(S.E.)	Критерий Вальда	ОШ (95% ДИ)	p
рСКФ _{кр-цисс} после ЧКВ	-0,069 (0,021)	11,104	0,934 (0,90-0,97)*	0,001
Балл по GRACE	0,028 (0,01)	8,540	1,03 (1,01-1,05)	0,003

Примечание: константа -3,894, коэффициент детерминации Nagelkerke $R^2=0,468$, значение -2 Log likelihood=48,8, показатель Hosmer&Lemeshow=0,267, правильность оценки исхода 94,0%; * — на каждый 1 мл/мин/1,73 м²; B(S.E.) — коэффициент регрессии и стандартная ошибка, p — уровень значимости независимого предиктора по критерию Вальда.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр-цисс} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Обсуждение

В работе изучалась эффективность оценки рСКФ после ЧКВ с использованием ЦисС — современного биомаркера почечной функции — для улучшения качества прогноза исходов ИМпСТ. Результаты показали, что независимо от выбора биомаркера и способа расчета функция почек после ЧКВ ухудшается. Выявленный феномен хорошо известен и объясняется, прежде всего, воздействием контраста, повреждающего почечный и сосудистый эндотелий, нейрогуморальной активацией, воспалением, а также снижением почечного кровотока из-за ухудшения сократительной способности миокарда [11]. У 15,8% пациентов степень увеличения сКр достигла критерия ОПП, что соответствует данным литературы [10, 11]. Концентрация сКр выросла в среднем на 9,8%, ЦисС — на 38,2%. Близкие к нашим значения (14% и 83%) были получены Fuad M, et al. (2013) [14]. Таким образом, реакция ЦисС на вмешательство более выражена, чем сКр.

Среди умерших пациентов, по сравнению с выжившими, наряду с закономерно более тяжелым течением ИМпСТ, исходные уровни сКр и ЦисС были выше, а рСКФ — ниже независимо от способа расчета, что еще раз подтверждает наличие чрезвычайно тесных патогенетических и клинико-прогностических взаимосвязей функции почек и сердечно-сосудистых событий в рамках единого кардиоренального континуума [7]. После ЧКВ различия в группах выявлены для сКр и расчетных показателей на основе сКр. Соответственно, в группе умерших ОПП развивалось в 5 раз чаще, чем среди выживших. Эти факты подтверждают данные литературы о негативном влиянии прироста сКр и развития ОПП после ЧКВ на прогноз ИМпСТ [10, 11]. В некоторых работах изучалась роль динамических изменений “новых” почечных биомаркеров при ИМпСТ. Барбараш О.Л. и др. (2017) было показано, что уровни ЦисС $\geq 1,9$ мг/л и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, $\geq 1,25$ нг/мл на 12-14 день госпитализации по поводу ИМпСТ, были ассоциированы, соответственно, с 1,9- и 2,9-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий в течение трех лет наблюдения [13]. По другим данным магнитуа прироста ЦисС после ЧКВ по поводу ИМпСТ явилась независимым предиктором больших сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес. [12].

Расчетная СКФ как предиктор неблагоприятного прогноза ИМпСТ также была предметом ряда исследований. При оценке различных вариантов рСКФ на основе сКр оказалось, что уравнения MDRD и CKD-EPI не обеспечивали более точный прогноз сердечно-сосудистых событий, большого кровотечения и общей смертности при ОКС, по сравнению с ККр по Cockcroft-Gault [1, 15]. По другим данным уравнение CKD-EPI превосходило форму-

лу MDRD в стратификации риска пациентов с ОКС [16]. Недавние исследования показали, что использование ЦисС вместо сКр в расчете рСКФ улучшает точность прогноза общей смертности при ОКС [2, 3]. Напротив, Akerblom A, et al. (2012) на большой когорте исследования PLATO не удалось продемонстрировать преимущества основанного на ЦисС уравнения рСКФ для долгосрочного прогноза смертности [17].

Как видно, на сегодняшний день нет единого мнения об оптимальном способе расчета рСКФ для прогнозирования исходов ОКС. Кроме того, в указанные исследования включалось только однократное измерение рСКФ при поступлении. Нами впервые изучены возможности динамической оценки рСКФ по ЦисС у больных ИМпСТ на фоне первичного ЧКВ. Результаты однофакторной регрессии показали, что чем ниже ККр и рСКФ, тем выше шанс развития летального исхода независимо от способа подсчета (на 2-3% на каждый 1 мл/мин до и на 4-8% — после ЧКВ). При этом сила взаимосвязи после вмешательства увеличивается. После коррекции на риск по GRACE и ОПП — общепризнанные предикторы неблагоприятного прогноза, учитывающие почечную функцию, — и проведения многофакторного регрессионного анализа статистически значимая взаимосвязь с конечной точкой сохранилась только для рСКФ_{кр-цис} после ЧКВ. ROC-анализ подтвердил хорошее качество модели с данным показателем (AUC=0,835) и позволил с приемлемой чувствительностью и специфичностью рассчитать его порог отсечения, ниже которого шанс развития летального исхода у пациентов с ИМпСТ возрастает в 22,2 раза. Наши результаты согласуются с вышеприведенными работами о превосходстве рСКФ на основе ЦисС в прогнозировании летальности при ОКС [2, 3]. Отличие заключается в том, что данное исследование было сфокусировано на оценке функции почек после ЧКВ.

Каковы же причины того, что использование ЦисС после ЧКВ в расчете рСКФ позволяет точнее определять прогноз при ИМпСТ? Помимо более высокой информативности в оценке функции почек [6], известны независимые от нее взаимосвязи ЦисС с прогрессированием атеросклероза и процессами воспаления при ИМ [2, 18]. Кроме того, ЦисС относится к семейству ингибиторов лизосомных протеаз. Его гиперпродукция, направленная на восстановление баланса между цистеиновыми протеазами и их ингибитором, может косвенно отражать тяжесть поражения миокарда при ИМ [18]. Следует подчеркнуть, что наибольшей прогностической точностью обладал показатель, медиана которого среди умерших была наименьшей (29,3 мл/мин/1,73 м²), по сравнению с рассчитанными только по сКр. Этот факт подтверждает мнение других авторов о том,

что использование традиционных способов расчета рСКФ в когортах тяжелых пациентов приводит к переоценке функции почек и недооценке риска смерти, тем самым снижая точность прогноза [3]. Эффективность использования одновременно двух биомаркеров почечной функции может явиться дополнительным обоснованием мультимаркерной концепции прогнозирования осложнений ИМпСТ.

Неясным остается, почему состояние функции почек после ЧКВ более тесно связано с летальностью, учитывая отсутствие в нашей выборке случаев смерти непосредственно от острой почечной недостаточности. Связующим звеном здесь может быть развитие синдрома реперфузии миокарда после реваскуляризации, которое, с одной стороны, ухудшает исходы ИМ, с другой — может повреждать почки за счет продукции активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, что предполагает проведение специально спланированных исследований на эту тему.

Литература/References

- Bataille Y, Costerousse O, Bertrand OF, et al. One-year mortality of patients with ST-Elevation myocardial infarction: Prognostic impact of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0199773. doi:10.1371/journal.pone.0199773.
- Flores-Blanco PJ, López-Cuenca Á, Januzzi JL, et al. Comparison of Risk Prediction With the CKD-EPI and MDRD Equations in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol*. 2016;39(9):507-15. doi:10.1002/clc.22556.
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Riveiro-Cruz A, et al. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in acute myocardial infarction: a disparity in estimating renal function and in mortality risk prediction. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4300-1. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.194.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295-300. doi:10.1097/MNH.0000000000000115.
- Sun Y, Lu Q, Cheng B, Tao X. Prognostic value of cystatin C in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(3):e13440. doi:10.1111/eci.13440.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.48.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9. doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO AKI guidelines. *Kidney Int*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1.
- McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1465-73. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.099.
- Dropa M, Desch S, Blase P, et al. Impact of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy defined by cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(11):1037-43. doi:10.1007/s00392-011-0338-8.
- Barbarash OL, Bykova IS, Kashtalov VV, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin has an advantage over serum cystatin C and glomerular filtration rate in prediction of adverse cardiovascular outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):1-7. doi:10.1186/s12872-017-0514-5.
- Fouad M, Boraie M. Cystatin C as an early marker of acute kidney injury and predictor of mortality in the intensive care unit after acute myocardial infarction. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(1):21-6.
- Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, et al. Disparities in the Estimation of Glomerular Filtration Rate According to Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease-4, and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations and Relation With Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(9):e008725. doi:10.1161/JAHA.118.008725.
- Ballo P, Chechi T, Spaziani G, et al. Prognostic comparison between creatinine-based glomerular filtration rate formulas for the prediction of 10-year outcome in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(8):689-702. doi:10.1177/2048872617697452.
- Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes study. *Clin Chem*. 2012;58:190-9. doi:10.1373/clinchem.2011.171520.
- Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2005;51(2):321-7. doi:10.1373/clinchem.2004.041889.

Ограничениями работы могут явиться одноцентровый характер исследования и относительно небольшая по размеру выборка пациентов с ИМпСТ.

Заключение

Расчетная СКФ, определенная через 24-48 ч после ЧКВ на основе комбинации ЦисС и сКр по уравнению СКД-EPI 2012, явилась независимым предиктором госпитальной летальности при ИМпСТ. Установлен пороговый уровень данного показателя, равный 38 мл/мин/1,73 м², ниже которого риск смертельного исхода существенно возрастает. Результаты указывают на целесообразность внедрения новых методов оценки функции почек на основе ЦисС для улучшения качества прогноза при ИМпСТ.

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

Исследование влияния характеристик эпикардиальной жировой ткани и симпатической иннервации миокарда на развитие поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции

Варламова Ю. В.¹, Сазонова С. И.¹, Попов Е. В.¹, Баталов Р. Е.¹, Московских Т. В.¹, Попов С. В.¹, Минин С. М.², Романов А. Б.²

Цель. Исследовать взаимосвязь между рентгенологическими характеристиками эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и симпатической активностью миокарда, а также изучить их ассоциацию с развитием поздних рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после радиочастотной абляции (РЧА).

Материал и методы. В исследование проспективно было включено 26 человек с персистирующей и длительно персистирующей ФП, которым планировалось интервенционное лечение ФП. Перед процедурой РЧА всем пациентам проводили скintiграфию миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-МИБГ) для оценки симпатической иннервации миокарда и мультиспиральную компьютерную томографию сердца с внутривенным болюсным контрастированием для оценки анатомии легочных вен, объема левого предсердия, объема ЭЖТ. Клиническое наблюдение, включая мониторинг ритма с использованием электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ, осуществлялось через 3, 6 и 12 мес. после РЧА.

Результаты. После окончания наблюдения пациенты были разделены на две группы: с рецидивом ФП (группа 1, n=8) и без рецидива ФП (группа 2, n=18). По данным многофакторного логистического анализа установлено, что только показатель глобальной симпатической активности — скорость вымывания ¹²³I-МИБГ (отношение шансов 1,0943; 95% доверительный интервал 1,0138–1,1812) проявил себя как независимый предиктор развития поздних рецидивов ФП после РЧА. На основании ROC-анализа было установлено, что значенные скорости вымывания ¹²³I-МИБГ >21% с чувствительностью 75% и специфичностью 83,3% (AUC=0,844; p<0,001) позволяет прогнозировать развитие поздних рецидивов ФП после РЧА.

Заключение. Параметры глобальной симпатической активности сердца, оцененные посредством скintiграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ, связаны с развитием поздних рецидивов ФП после РЧА у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. Достоверных данных, доказывающих наличие ассоциаций между параметрами симпатической иннервации миокарда и рентгенологическими показателями ЭЖТ, а также влияние последних на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА, получено не было.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ¹²³I-метайодбензилгуанидин, симпатическая иннервация миокарда, эпикардиальная жировая ткань, радиочастотная абляция.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-20118-п.

¹НИИ кардиологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБУ Национальный ме-

дицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Варламова Ю. В.* — врач-радиолог лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-0193-9453, Сазонова С. И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Попов Е. В. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0772-6042, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Московских Т. В. — аспирант, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8689-8493, Попов С. В. — д.м.н., академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Минин С. М. — к.м.н., врач-радиолог, зав. отделением радиоизотопной диагностики отдела лучевой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6626-6408, Романов А. Б. — д.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6958-6690.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jul13@bk.ru

ИМТ — индекс массы тела, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РФП — радиофармпрепарат, РЧА — радиочастотная абляция, СА — симпатическая активность, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭКГ — электрокардиография, Н/М — Heart-to-mediastinum ratio (индекс Сердце/Средостение), ¹²³I-МИБГ — метайодбензилгуанидин, SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Рукопись получена 24.11.2021

Рецензия получена 03.12.2021

Принята к публикации 10.12.2021



Для цитирования: Варламова Ю. В., Сазонова С. И., Попов Е. В., Баталов Р. Е., Московских Т. В., Попов С. В., Минин С. М., Романов А. Б. Исследование влияния характеристик эпикардиальной жировой ткани и симпатической иннервации миокарда на развитие поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4788. doi:10.15829/1560-4071-2021-4788

Influence of characteristics of epicardial adipose tissue and myocardial sympathetic innervation on the development of late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation

Varlamova Yu. V.¹, Sazonova S. I.¹, Popov E. V.¹, Batalov R. E.¹, Moskovskikh T. V.¹, Popov S. V.¹, Minin S. M.², Romanov A. B.²

Aim. To investigate the relationship between radiological characteristics of epicardial adipose tissue (EAT) and myocardial sympathetic activity, as well as to study their association with late recurrence of atrial fibrillation (AF) after radiofrequency ablation (RFA).

Material and methods. This prospective study included 26 people with persistent and long-standing persistent AF scheduled for interventional AF treatment. Before the RFA procedure, all patients underwent cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine

(¹²³I-MIBG) scintigraphy to assess the myocardial sympathetic innervation and contrast-enhanced cardiac multislice computed tomography to assess pulmonary vein anatomy, left atrial volume, and EAT volume. Clinical follow-up, including 12-lead electrocardiography (ECG) and 24-hour ECG monitoring, was carried out 3, 6 and 12 months after RFA.

Results. After the end of follow-up, the patients were divided into two groups: with AF recurrence (group 1, n=8) and without AF recurrence (group 2, n=18).

Multivariate logistic analysis found that only the ^{123}I -MIBG washout rate (odds ratio, 1,0943; 95% confidence interval, 1,0138-1,1812) proved to be an independent predictor of late AF recurrence after RFA. ROC analysis revealed that a ^{123}I -MIBG washout rate >21% with a sensitivity of 75% and a specificity of 83,3% (AUC=0,844; $p<0,001$) predicts late AF recurrence after RFA.

Conclusion. Parameters of myocardial sympathetic activity, assessed by ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy, are associated with late AF recurrence after RFA in patients with persistent and long-standing persistent AF. There were no reliable data confirming associations between myocardial sympathetic innervation and radiological EAT indicators, as well as the effect of the latter on the risk of AF recurrence after RFA.

Keywords: atrial fibrillation, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine, myocardial sympathetic innervation, epicardial adipose tissue, radiofrequency ablation.

Relationships and Activities. The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 17-75-20118-P.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Varlamova Yu. V.* ORCID: 0000-0002-0193-9453, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Popov E. V. ORCID: 0000-0003-0772-6042, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Moskovskikh T. V. ORCID: 0000-0002-8689-8493, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Minin S. M. ORCID: 0000-0001-6626-6408, Romanov A. B. ORCID: 0000-0002-6958-6690.

*Corresponding author: jul13@bk.ru

Received: 24.11.2021 **Revision Received:** 03.12.2021 **Accepted:** 10.12.2021

For citation: Varlamova Yu. V., Sazonova S. I., Popov E. V., Batalov R. E., Moskovskikh T. V., Popov S. V., Minin S. M., Romanov A. B. Influence of characteristics of epicardial adipose tissue and myocardial sympathetic innervation on the development of late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4788. doi:10.15829/1560-4071-2021-4788

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковой тахикардии [1]. Согласно современным рекомендациям, радиочастотная катетерная абляция (РЧА) устьев легочных вен (ЛВ) считается методом выбора лечения ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии. Однако эффективность данной процедуры не абсолютна [1, 2]. Потому актуален поиск дополнительных прогностических критериев эффективности РЧА.

Как известно, в патогенезе развития, прогрессирования и вероятности рецидива ФП после РЧА важное значение имеет дисбаланс вегетативной иннервации сердца [3-8]. При этом для визуальной и количественной оценки состояния симпатической активности (СА) сердца наиболее эффективно использование сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратом (РФП) метайодбензилгуанидином, меченным йодом-123 (^{123}I -МИБГ), который избирательно аккумулируется непосредственно в симпатических нервных терминалях миокарда [9].

Кроме того, показана прямая взаимосвязь между объемом эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и риском развития ФП [7, 10, 11]. Известно, что ЭЖТ содержит плотную сеть вегетативных ганглиев, которые играют решающую роль в развитии ФП. Предполагается, что повышенное содержание катехоламинов в ЭЖТ может воздействовать на вегетативные ганглии сердца, повышая риск развития рецидивов ФП [7, 10, 11]. В то же время влияние ЭЖТ на СА сердца и ее роль в патогенезе ФП остается мало изученной [7].

В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование взаимосвязи между рентгенологическими характеристиками ЭЖТ и СА миокарда по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, а также изучение их ассоциации с развитием поздних рецидивов ФП после РЧА.

Материал и методы

Пациенты и протокол исследования. В исследование проспективно было включено 26 пациентов старше 18 лет (средний возраст $56,3 \pm 7,1$ лет; 21 мужчина) с персистирующей [1] и длительно персистирующей ФП [1], планирующих на процедуру РЧА устьев ЛВ в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2019-2020 гг.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст <18 или >75 лет, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), наличие тяжелой сопутствующей патологии (системные заболевания, патология свертывающей системы крови, тиреотоксикоз и т.д.), наличие гемодинамически значимых пороков сердца, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) <50%, объем левого предсердия (ЛП) >150 мл по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда или острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, заболевания легких, наличие других аритмий (синдром слабости синусового узла, тахикардии, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), предшествующие хирургические вмешательства на сердце, наличие клинических и/или лабораторных признаков воспалительной реакции организма, больные с прогнозируемой продолжительностью жизни <6 мес., наличие показаний для реваскуляризации — стенозы коронарных артерий >50%, отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты прошли полное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, клиническое наблюдение, общеклиническое и биохимическое исследование крови, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточ-

ное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографию.

Перед процедурой РЧА всем пациентам проводили скintiграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ для оценки СА миокарда и МСКТ сердца с внутривенным болюсным контрастированием для оценки анатомии ЛВ, объема ЛП, объема ЭЖТ.

Скintiграфия сердца с ^{123}I -метайодбензилгуанидином. Скintiграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ проводили на томографической гамма-камере Forte (“Philips”, Nederland) по протоколу, описанному нами ранее [12]. Степень накопления РФП в миокарде ЛЖ определяли визуально на томосрезках, выполненных по короткой оси сердца, и выражали в баллах от 0 до 4. При этом за 0 баллов принимали нормальное накопление РФП в миокарде ЛЖ. Снижение аккумуляции ^{123}I -МИБГ в 1 балл соответствовало незначительному нарушению симпатической иннервации, 2 балла — умеренному нарушению, 3 балла — считали характерным для выраженного снижения накопления РФП. Скintiграфическая картина, когда миокард не визуализировался, оценивалась четырьмя баллами [9].

МСКТ сердца. Перед процедурой РЧА всем больным выполняли МСКТ сердца в качестве дополнительного метода исследования для изучения точной анатомии ЛП, ушка ЛП, вариантов впадения и размеров ЛВ, их скелетотопии и отношения к прилежащим структурам. МСКТ-исследование с внутривенным болюсным контрастированием выполнялось по стандартному протоколу на компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare) [13].

Объем ЭЖТ вычисляли в миллилитрах полуавтоматически на бесконтрастных компьютерных томографических изображениях сердца с использованием лицензированных программных пакетов 3D-Slicer и модулем Radiomics (версия 4.13.2). Выделение контура ЭЖТ производилось вручную от бифуркации легочного ствола до основания сердца с учетом плотности жировой ткани (от -190 до -30 НУ). Индексированный объем ЭЖТ рассчитывался как отношение объема ЭЖТ к индексу массы тела (ИМТ).

Лучевая нагрузка. Лучевая нагрузка на все тело при проведении скintiграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ составляла 2,2 мЗв, при выполнении МСКТ сердца — 5,5 мЗв.

Клиническое наблюдение. Средняя длительность периода наблюдения после РЧА составила $12 \pm 6,4$ мес. Мониторинг ритма с использованием ЭКГ в 12 отведениях и СМЭКГ, а также опрос относительно любых, связанных с аритмией, симптомов, осуществлялись через 3, 6 и 12 мес. после РЧА, а также при наличии жалоб у больного. Клиническая эффективность РЧА оценивалась после окончания так называемого “слепого периода”, длительностью 3 мес. [14]. Рецидивом аритмии считали возникший после про-

ведения аблации эпизод ФП/трепетания предсердий или предсердной тахикардии длительностью от 30 сек и более, зафиксированный на ЭКГ [14].

Первичной конечной точкой являлся возникший рецидив ФП между 3 и 12 мес. наблюдения после РЧА, вторичной конечной точкой — наступление серьезного неблагоприятного кардиоваскулярного события (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, клинически значимое кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium)).

Статистическая обработка. Статистический анализ материалов был проведен с использованием пакета программ SPSS 20.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$; Me (Q1; Q3); n (%). Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили согласно критерию Шапиро-Уилка. Проверку достоверности различий количественных данных осуществляли в соответствии с критерием Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали метод Спирмена. Для определения значимых предикторов рецидивов ФП применялся регрессионный логистический анализ. Для нахождения дифференциальной границы (cut-off value) показателей для прогнозирования высокого риска развития поздних рецидивов ФП после РЧА проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых. Изменения считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом (№ 196 от 08.04.2020). До включения в исследование у всех его участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн работы, сбор информации, проведение инструментальных методов исследования, анализ и интерпретация данных выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-20118-п.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов и результаты инструментальных методов исследования до РЧА представлены в таблице 1.

С целью медикаментозной терапии ФП, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца пациенты получали бета-блокаторы (35% пациентов), амиодарон (65% пациентов), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (63% пациентов), диуретики (20% пациентов), антагонисты кальция (19% пациентов).

По данным скintiграфии с ^{123}I -МИБГ средние значения раннего и отсроченного индексов Сердце/

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов
и результаты инструментальных методов исследования

Характеристика	Значение
Возраст, годы (M±SD)	56,3±7,1
Пол, % мужчин (n (%))	21 (81%)
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	28,8±4,5
Сахарный диабет (n (%))	1 (4%)
Гипертоническая болезнь (n (%))	26 (100%)
ФК ХСН по NYHA (1/2) (n (%))	13 (50%)/13 (50%)
Дислипидемия (n (%))	4 (15%)
Ишемическая болезнь сердца (n (%))	13 (50%)
Форма ФП (персистирующая/длительно персистирующая) (n (%))	16 (62%)/10 (38%)
Стаж ФП, годы (M±SD)	4,7±3,2
Эхокардиография	
ФВ ЛЖ, % (Me (Q1; Q3))	64 (55; 67)
КДО ЛЖ, мл (Me (Q1; Q3))	103 (91; 110)
КСО ЛЖ, мл (Me (Q1; Q3))	43 (41; 56)
Диаметр ЛП, мм (Me (Q1; Q3))	41 (40; 45)
Сцинтиграфия миокарда с ¹²³I-МИБГ	
H/M early (Me (Q1; Q3))	1,68 (1,56; 1,86)
H/M late (Me (Q1; Q3))	1,69 (1,53; 1,87)
WR, % (Me (Q1; Q3))	18,6 (8,9; 33,6)
SMS early (Me (Q1; Q3))	5 (2; 9,3)
SMS late (Me (Q1; Q3))	7 (5; 9)
Мультиспиральная компьютерная томография сердца	
Объем ЛП, см ³ (Me (Q1; Q3))	104,9 (93,9; 122,9)
Объем ЭЖТ, см ³ (Me (Q1; Q3))	123,6 (93; 154,7)
Объем ЭЖТ ЛП, см ³ (Me (Q1; Q3))	13,5 (10,6; 17)
Отношение ЭЖТ ЛП/ЭЖТ (Me (Q1; Q3))	10,4 (9,1; 12,8)
Индексированный объем ЭЖТ, см ³ /м ² (Me (Q1; Q3))	3,8 (3,4; 4,2)
Индексированный объем ЭЖТ ЛП, см ³ /м ² (Me (Q1; Q3))	0,4 (0,3; 0,6)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ¹²³I-МИБГ — метайодбензилгуанидин, H/M — heart-to-mediastinum ratio (индекс сердце/средостение), NYHA — New York Heart Association (классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца), SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Средостение (H/M) составили 1,68 (1,56; 1,86) и 1,69 (1,53; 1,87), соответственно. Среднее значение скорости вымывания (WR) ¹²³I-МИБГ было равным 18,6 (8,9; 33,6)%. У всех пациентов отмечалось незначительное или умеренное нарушение региональной СА: средние значения дефекта накопления ¹²³I-МИБГ (SMS) на ранних и отсроченных сцинтиграммах составили 5 (2; 9,3) и 7 (5; 9), соответственно.

По данным МСКТ сердца объем ЛП у всех пациентов не превышал 150 см³, объем ЭЖТ составил в среднем 123,6 (93; 154,7) см³, объем ЭЖТ ЛП — 13,5 (10,6; 17) см³. Среднее значение отношения ЭЖТ ЛП/ЭЖТ составило 10,4 (9,1; 12,8). Кроме того, нами были рассчитаны индексированные объемы ЭЖТ и ЭЖТ ЛП, которые составили в среднем по группе 3,8 (3,4; 4,2) см³/м² и 0,4 (0,3; 0,6) см³/м², соответственно.

Оценка взаимосвязи между результатами сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ и характеристиками ЭЖТ по данным МСКТ

С целью выявления взаимосвязей между рентгенологическими показателями ЭЖТ, результатами сцинтиграфии миокарда и факторами риска развития рецидива ФП был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Была получена прямая зависимость умеренной силы между объемом ЭЖТ и ИМТ ($r=0,489$, $p=0,021$), а также диаметром ЛП ($r=0,525$, $p=0,006$). Объем ЭЖТ ЛП достоверно коррелировал с объемом ЛП ($r=0,429$, $p=0,029$) и диаметром ЛП ($r=0,550$, $p=0,004$). Прямая зависимость умеренной силы была выявлена между индексированным объемом ЭЖТ и диаметром ЛП ($r=0,526$, $p=0,012$) и объемом ЛП ($r=0,450$, $p=0,036$). Диаметр ЛП достоверно коррелировал с ИМТ ($r=0,497$, $p=0,019$).

Таблица 2

**Клинико-инструментальные характеристики пациентов,
разделенных на группы в зависимости от наличия или отсутствия поздних рецидивов ФП после РЧА**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с рецидивом ФП) (n=8) Me (Q1; Q3)	Группа 2 (пациенты без рецидива ФП) (n=18) Me (Q1; Q3)	p
Клинические показатели			
Возраст, годы	55,37±7,5	56,78±7,03	0,798
ИМТ, кг/м ²	29 (27,78; 30,68)	28 (24,7; 32,5)	0,648
Стаж ФП, годы	4,75±3,88	4,72±2,9	0,721
Результаты сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ			
H/M early	1,66 (1,37; 1,85)	1,72 (1,56; 1,86)	0,443
H/M late	1,51 (1,3; 1,69)	1,82 (1,59; 1,93)	0,0001
WR, %	35,9 (23,02; 40,5)	11,7 (6,8; 20,9)	0,0001
SMS early	8 (2,75; 12,5)	3,5 (2; 8)	0,102
SMS late	9 (8; 11,5)	6 (4,75; 8)	0,0001
Результаты МСКТ сердца			
Объем ЛП, см ³	109,9 (97,7; 130,9)	123,6 (100,9; 138,1)	0,281
Объем ЭЖТ, см ³	122,8 (96,9; 144,3)	127,6 (87,1; 163,8)	0,746
Объем ЭЖТ ЛП, см ³	14,2 (12,65; 21,49)	13 (9,6; 16,1)	0,281
Отношение ЭЖТ ЛП/ЭЖТ	13 (11,4; 15,7)	9,6 (8,9; 10,5)	0,004
Индексированный объем ЭЖТ, см ³ /м ²	3,8 (3,0; 4,9)	3,9 (3,5; 5,3)	0,648
Индексированный объем ЭЖТ ЛП, см ³ /м ²	0,46 (0,37; 0,58)	0,4 (0,3; 0,6)	0,399
Результаты эхокардиографии			
Диаметр ЛП, мм	42,5 (39,3; 45,8)	41 (40; 44)	0,746

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ¹²³I-МИБГ — метайодбензилгуанидин, H/M — heart-to-mediastinum ratio (индекс сердце/средостение), SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Таблица 3

Результаты однофакторного и многофакторного логистического анализа клинических и сцинтиграфических показателей, данных МСКТ сердца и эхокардиографии в прогнозе развития поздних рецидивов ФП после РЧА

Характеристика	Результаты однофакторного анализа, ОШ (95% ДИ)	p	Результаты многофакторного анализа, ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, годы	1,412 (0,0828-1,3125)	0,3742		N.S.
ИМТ, кг/м ²	1,1709 (0,9361-3,1126)	0,1511		N.S.
Стаж ФП, годы	1,0029 (0,8295-1,2126)	0,9762		N.S.
H/M early	0,1172 (0,0053-2,5830)	0,1742		N.S.
H/M late	0,0007 (0,0000-0,1283)	0,0064		N.S.
WR, %	1,1063 (1,0341-1,1835)	0,0033	1,1168 (1,0131-1,2311)	0,0264
SMS early	1,1606 (1,0142-1,3280)	0,0604		N.S.
SMS late	1,9367 (1,2170-3,0823)	0,0053		N.S.
Объем ЛП, см ³	0,9975 (0,9843-1,0109)	0,7139		N.S.
Объем ЭЖТ, см ³	0,9975 (0,9788-1,0165)	0,7954		N.S.
Объем ЭЖТ ЛП, см ³	1,1294 (0,9940-1,2833)	0,0618		N.S.
Отношение ЭЖТ ЛП/ЭЖТ	1,2527 (1,0015-1,5668)	0,0485		N.S.
Индексированный объем ЭЖТ, см ³ /м ²	0,9888 (0,5951-1,6430)	0,9653		N.S.
Индексированный объем ЭЖТ ЛП, см ³ /м ²	6,7887 (0,1055-436,9127)	0,3674		N.S.
Диаметр ЛП, мм	1,0450 (0,8849-1,2340)	0,6039		N.S.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, H/M — heart-to-mediastinum ratio (индекс сердце/средостение), N.S. — статистически недостоверно (not significant); SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Корреляционных взаимосвязей между показателями ЭЖТ и показателями СА миокарда, возрастом, стажем ФП выявлено не было.

Анализ отдаленных результатов

Средняя длительность наблюдения пациентов после РЧА составила 12±6,4 мес. По данным СМЭКГ

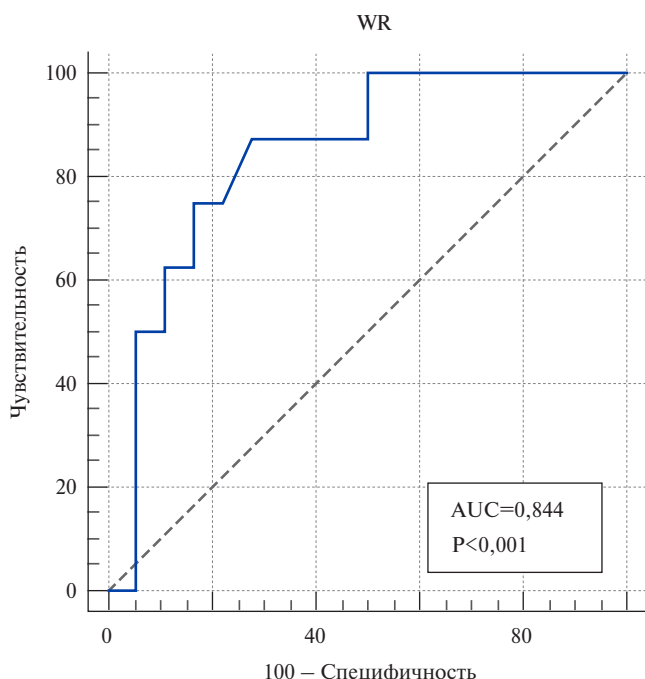


Рис. 1. ROC-кривая, полученная при использовании в качестве прогностического критерия эффективности РЧА скорости вымывания ^{123}I -МИБГ.

Сокращение: WR — washout rate (скорость вымывания).

рецидив ФП был зарегистрирован у 8 пациентов (31%). При этом в течение всего периода наблюдения в исследуемой выборке не было зарегистрировано основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

После окончания наблюдения мы разделили пациентов на две группы: с рецидивом ФП (группа 1, $n=8$) и без рецидива ФП (группа 2, $n=18$) и, с использованием U-теста, провели межгрупповой анализ изучаемых показателей (табл. 2).

Согласно нашим результатам, между 1-й и 2-й группами не было достоверных различий по возрасту пациентов, длительности ФП в анамнезе, ИМТ, диаметру и объему ЛП, объему ЭЖТ и ЭЖТ ЛП, индексированным объемам ЭЖТ и ЭЖТ ЛП. В то же время были выявлены достоверные различия между группами по параметрам глобальной (H/M late, WR) и региональной СА (SMS late), а также по отношению ЭЖТ ЛП/ЭЖТ.

Результаты логистического анализа

С целью прогнозирования высокого риска развития рецидивов ФП после РЧА нами был проведен регрессионный анализ и установлено, что все показатели, по которым группы достоверно различались, являлись статистически значимыми предик-

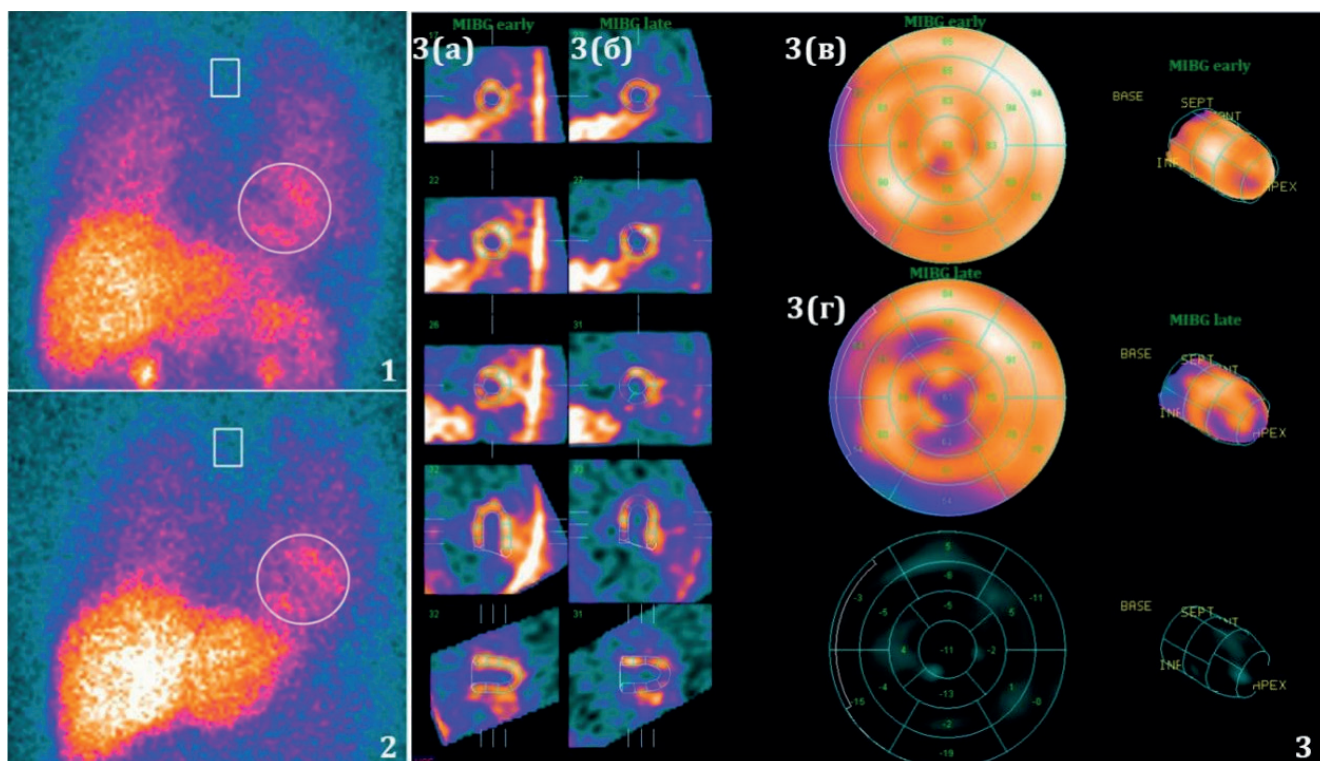


Рис. 2. Сцинтиграммы сердца с ^{123}I -МИБГ в планарном и томографическом режимах у пациента без рецидива ФП: 1 — планарная сцинтиграмма, полученная через 15 мин после введения РФП; 2 — планарная сцинтиграмма, полученная через 240 мин после введения РФП (где обведенная зона округлой формы — зона интереса с области сердца, зона прямоугольной формы — зона интереса с области средостения); 3а — томографические срезы, полученные через 15 мин после введения РФП; 3б — томографические срезы, полученные через 240 мин после введения РФП; 3в — полярная карта ЛЖ, полученная через 15 мин после введения РФП; 3г — полярная карта ЛЖ, полученная через 240 мин после введения РФП. Рассчитанный показатель WR составил 8,84%.

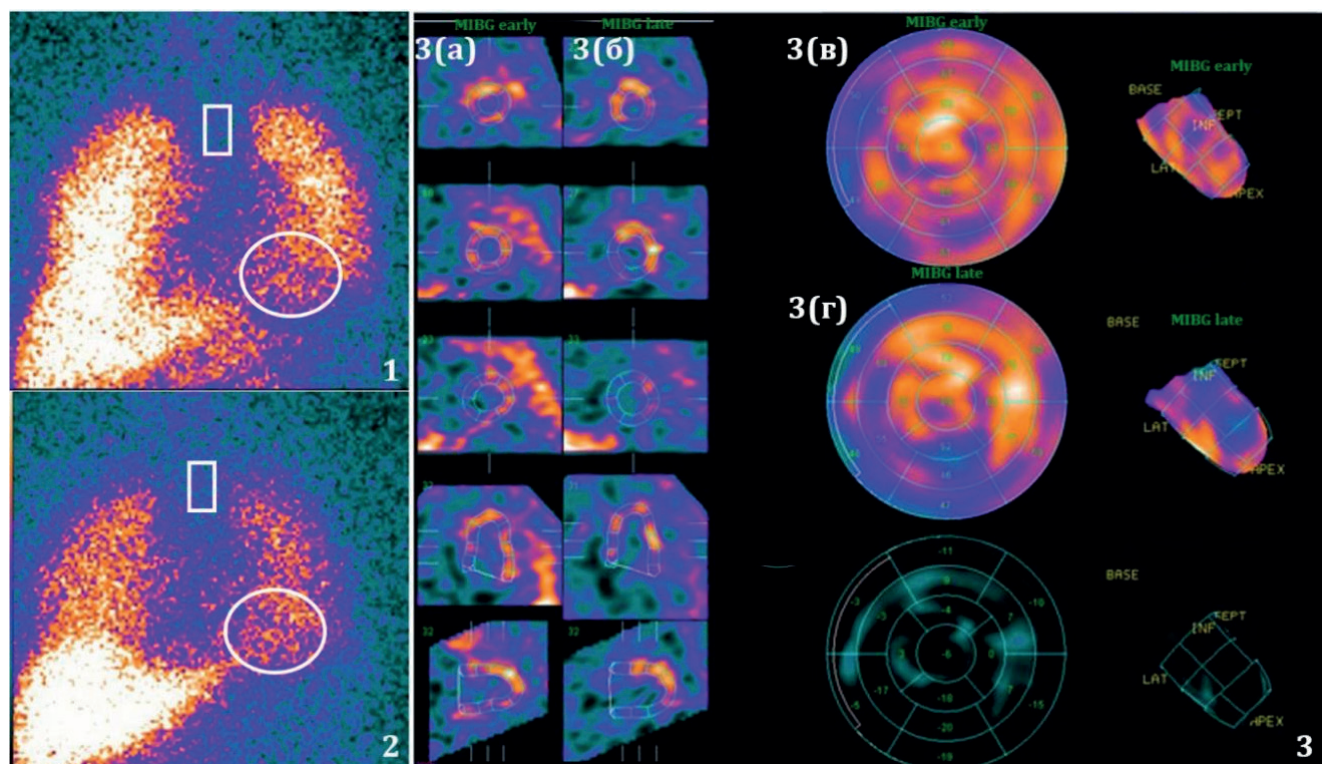


Рис. 3. Сцинтиграммы сердца с ^{123}I -МИБГ в планарном и томографическом режимах у пациента с рецидивом ФП: **1** — планарная сцинтиграмма, полученная через 15 мин после введения РФП; **2** — планарная сцинтиграмма, полученная через 240 мин после введения РФП (где обведенная зона округлой формы — зона интереса с области сердца, зона прямоугольной формы — зона интереса с области средостения); **3а** — томографические срезы, полученные через 15 мин после введения РФП; **3б** — томографические срезы, полученные через 240 мин после введения РФП; **3в** — полярная карта ЛЖ, полученная через 15 мин после введения РФП; **3г** — полярная карта ЛЖ, полученная через 240 мин после введения РФП. Рассчитанный показатель WR составил 22%.

торами развития поздних рецидивов ФП после РЧА (табл. 3).

На основании многофакторного логистического регрессионного анализа лишь показатель глобальной СА — $\text{WR } ^{123}\text{I}$ -МИБГ (отношение шансов 1,1168; 95% доверительный интервал 1,0131-1,2311) проявил себя как значимый независимый предиктор развития поздних рецидивов ФП после РЧА. По результатам ROC-анализа $\text{WR} > 21\%$ (чувствительность 75% и специфичность 83,3%; $\text{AUC}=0,844$; $p<0,001$) позволял прогнозировать развитие поздних рецидивов ФП после РЧА (рис. 1). Результаты сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП представлены на рисунках 2 и 3, соответственно.

Обсуждение

По результатам данного исследования установлено, что показатели глобальной СА миокарда по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ обладают прогностической значимостью в аспекте развития поздних рецидивов ФП после РЧА. Было подтверждено наличие корреляций между показателями ЭЖТ, диаметром ЛП и ИМТ. Однако взаимосвязей между показателями ЭЖТ и показателями СА миокарда, воз-

растом, стажем ФП выявлено не было. Достоверных данных, доказывающих влияние ЭЖТ на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА, нами получено не было.

В настоящее время взгляд большинства исследователей сосредоточен на изучении роли вегетативной нервной системы и ЭЖТ в качестве независимых факторов риска развития рецидивов ФП после РЧА, что обусловлено их тесной взаимосвязью [7, 10].

Так, в работе Wenning C, et al. (2013) [8] было показано, что наличие ФП оказывает влияние на региональную СА сердца, о чем свидетельствовало наличие дефектов накопления ^{123}I -МИБГ в миокарде ЛЖ у пациентов с пароксизмальной формой аритмии. Кроме того, непосредственно сама процедура изоляции ЛВ может способствовать появлению новых зон региональной симпатической денервации и повышать риск развития послеоперационных рецидивов аритмии. В отличие от нашего исследования, параметры глобальной СА, полученные Wenning C, et al. (2013), не имели прогностической ценности для прогнозирования риска развития рецидивов аритмии. В нашей работе региональный дефект накопления ^{123}I -МИБГ в многофакторной логистической модели не показал значимости в про-

гнозе рецидива ФП. Влияние РЧА на региональную иннервацию миокарда остается также предметом дальнейшего изучения.

Известно исследование Arimoto T, et al. (2011) [6], включавшее 88 человек с пароксизмальной и персистирующей ФП, которым была выполнена РЧА и последующая сцинтиграфия сердца с ^{123}I -МИБГ. В течение среднего периода наблюдения $13,5 \pm 2,2$ мес. после абляции у 25 пациентов (28%) были зарегистрированы рецидивы ФП. По данным многофакторного регрессионного анализа только WR ^{123}I -МИБГ оказалась независимым предиктором риска развития рецидива ФП после РЧА (значение $\leq 25,1\%$; чувствительность 64%; специфичность 80%). Следует отметить, что пороговое значение WR ^{123}I -МИБГ практически полностью совпадает с полученным в нашем исследовании, но с несколько меньшими чувствительностью (64% vs 75%) и специфичностью (80% vs 83,3%). Отличие данной работы от нашего исследования заключалось в том, что оценка с миокарда проводилась уже после интервенционного лечения ФП, в результате чего метод не может быть использован для дооперационного прогнозирования риска развития рецидива ФП.

В недавнем исследовании, опубликованном Kawasaki M, et al. (2020) [7], была исследована взаимосвязь между комбинацией показателей сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ и ЭЖТ, оцененной с помощью МСКТ, и развитием рецидива ФП через 3 мес. после РЧА. По результатам регрессионного анализа, проведенного через 11 ± 4 мес. наблюдения после проведенного интервенционного лечения пароксизмальной ФП, авторами было установлено, что предоперационные значения индекса Н/М и WR ^{123}I -МИБГ не имели прогностического значения для оценки риска развития позднего рецидива аритмии, а наиболее вероятными предикторами эффективности РЧА являются дельта WR ($\geq 6,9\%$), рассчитанная как разница между до и послеоперационными значениями, и отношение объема эпикардального жира ЛП к объему общей ЭЖТ ($\geq 17,1\%$). Полученные в нашей работе данные частично согласуются с результатами вышеописанного исследования. Так, нами было установлено, что группы с рецидивом ФП и без рецидива достоверно различались как по показателям, характеризующим общую и региональную СА миокарда, так и по отношению объема ЭЖТ ЛП к объему общей ЭЖТ. Однако прогностическая значимость последнего не

была подтверждена при проведении многофакторного логистического анализа.

В метаанализе Shamloo AS, et al. (2019) изучалось влияние ЭЖТ на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА [11]. Было показано, что объем ЭЖТ и объем эпикардального жира ЛП, а также толщина ЭЖТ были связаны с развитием постабляционного рецидива ФП.

Известно, что ЭЖТ содержит плотную сеть вегетативных ганглиев, состоящих преимущественно из парасимпатических нервных волокон. На сегодняшний день существуют литературные данные, в которых сообщается, что ЭЖТ может модулировать активность внутренней автономной нервной системы [10]. Thanassoulis G, et al. (2010) [10] предположили, что увеличение перикардального жира может локально влиять на вегетативные ганглии, повышая тонус блуждающего нерва и склонность к ФП. Особый интерес представляют исследования по модуляции ганглионарных сплетений в эпикардальных “жировых подушках” [15].

Таким образом, на сегодняшний день роль ЭЖТ в патогенезе ФП остается спорной, несмотря на многочисленные гипотезы. Анализируя вышеизложенное, роль вегетативной нервной системы и ЭЖТ в индукции, персистенции и прекращении ФП еще предстоит окончательно определить.

Заключение

В настоящем исследовании было показано, что параметры глобальной СА сердца, оцененные посредством сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, связаны с развитием поздних рецидивов ФП после РЧА у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. Достоверных данных, доказывающих наличие ассоциаций между показателями симпатической иннервации миокарда и рентгенологическими показателями ЭЖТ, а также влияние последних на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА, нами получено не было. Таким образом, оценка состояния симпатической иннервации сердца с использованием сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ перед проведением процедуры РЧА устьев ЛВ, с большой долей вероятности, позволяет прогнозировать исход интервенционного лечения ФП.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-20118-п.

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). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Online ahead of print.
- Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):20-6. doi:10.1093/eurheartj/ehw260.
- Fabritz L, Guasch E, Antoniadis C, et al. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):230-7.
- Teresińska A. I-123-MIBG cardiac innervation imaging in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(6):1951-4. doi:10.1007/s12350-019-01601-6.
- Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. Iodine-123 mIBG Imaging for Predicting the Development of Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):78-86. doi:10.1016/j.jcmg.2010.10.005.
- Arimoto T, Tada H, Igarashi M, et al. High washout rate of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(12):1297-304. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02123.x.
- Kawasaki M, Yamada T, Furukawa Y, et al. Are cardiac sympathetic nerve activity and epicardial adipose tissue associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients without heart failure? *Int J Cardiol*. 2020;303:41-8. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.092.
- Wenning C, Lange PS, Schülke C, et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with regional cardiac sympathetic denervation. *EJNMMI Res*. 2013;3(1):81. doi:10.1186/2191-219X-3-81.
- Flotats A, Carrio I, Agostini D, et al. Proposal for standardization of ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1802-12. doi:10.1007/s00259-010-1491-4.
- Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3:345-50. doi:10.1161/CIRCEP.109.912055.
- Shamloo AS, Dagres N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med*. 2019;57(2):99-109. doi:10.2478/rjim-2018-0045.
- Lishmanov YuB, Saushkina YuV, Minin SM, et al. Scintigraphic estimation of the sympathetic innervation of the heart and myocardial perfusion in patients with atrial fibrillation. *Russ J Cardiol*. 2014;(12):13-8. (In Russ.) Лишманов Ю. Б., Саушкина Ю. В., Минин С. М. и др. Сцинтиграфическая оценка состояния симпатической иннервации сердца и миокардиальной перфузии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(12):13-8. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-13-18.
- Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3(3):190-204. doi:10.1016/j.jcct.2009.03.004.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace*. 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
- Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(22):2774-80. doi:10.1161/01.cir.102.22.2774.

Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами

Кушнарева Е. А.¹, Шугинова Т. Н.^{1,2}

Цель. Проанализировать спектр онкологических нозологий и исходную сердечно-сосудистую коморбидность у пациентов, получающих терапию Checkpoint-ингибиторами.

Материал и методы. Ретроспективный анализ историй болезни 112 онкологических пациентов (55 мужчин и 57 женщин), получавших терапию Checkpoint-ингибиторами в стационарах Санкт-Петербурга. Выполнен анализ первичных опухолевых локализаций, характера получаемой иммунотерапии и исходного коморбидного статуса пациентов.

Результаты. Средний возраст пациентов на момент старта противоопухолевой терапии составил 59,7±12,1 лет для мужчин, 57,7±14,1 лет для женщин (p=0,249). Наиболее часто показанием для назначения иммунотерапии были следующие: меланома (34,8%), опухоли легких (21,4%) и опухоли мочевыделительной системы (12,5%). Среди женщин, получавших Checkpoint-ингибиторы, с одинаковой частотой встречались опухоли легких и женской половой системы (по 17,5%). Подавляющее большинство пациентов (85,7%) получало терапию препаратами из группы анти-PD-1, комбинацию анти-CTLA4+анти-PD-1 получали всего 8,6% больных, монотерапию анти-PD-L1 — 5,7%. У 69,6% больных до старта противоопухолевого лечения имелись известные сердечно-сосудистые заболевания и/или факторы риска в анамнезе. Среди наиболее часто встречающихся коморбидных состояний были: артериальная гипертензия — 58,9%, ишемическая болезнь сердца — 36,6%, хроническая сердечная недостаточность — 24,1%. При этом у мужчин в сравнении с женщинами чаще имел место анамнез перенесенного нарушения мозгового кровообращения (12,7% vs 1,75%, соответственно, p=0,024). Иных достоверных гендерных различий между встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было.

Заключение. На основании существующих на сегодняшний день публикаций, описывающих потенциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений иммунной противоопухолевой терапии Checkpoint-ингибиторами, среди включенных в данное исследование пациентов к группе возможного повышенного риска развития осложнений можно отнести 87,5% больных.

Ключевые слова: кардиотоксичность, кардиоонкология, Checkpoint-ингибиторы, иммунотерапия, факторы риска.

Отношения и деятельность. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия.

Кушнарева Е. А.* — м.н.с., аспирант, ORCID: 0000-0002-8723-2765, Шугинова Т. Н. — н.с., ORCID: 0000-0003-4428-8045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Kushnareva.cardio@gmail.com

СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, Checkpoint-ингибиторы — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, PD-1 — белок, программирующий клеточную гибель, PD-L1 — лиганд к белку, программирующему клеточную гибель.

Рукопись получена 19.09.2021

Рецензия получена 28.09.2021

Принята к публикации 15.10.2021



Для цитирования: Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н. Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4697. doi:10.15829/1560-4071-2021-4697

Evaluation of cardiovascular comorbidity in cancer patients and analysis of potential risk factors for cardiovascular complications of checkpoint inhibitor therapy

Kushnareva E. A.¹, Shuginova T. N.^{1,2}

Aim. To analyze the spectrum of cancer types and baseline cardiovascular comorbidity in patients receiving checkpoint inhibitor therapy.

Material and methods. We performed retrospective analysis of case records of 112 cancer patients (55 men and 57 women) who received checkpoint inhibitor therapy in St. Petersburg hospitals. We analyzed primary tumor localizations, received immunotherapy and the initial comorbid conditions in patients.

Results. The mean age of patients at the time of anticancer therapy initiation was 59,7±12,1 years for men, 57,7±14,1 years for women (p=0,249). The most common indications for immunotherapy were the following localizations: melanoma (34,8%), lungs (21,4%) and urinary system (12,5%). Among women who received checkpoint inhibitors, the lung and gynecologic cancer had the same prevalence (17,5%). The vast majority of patients (85,7%) received anti-PD-1 agents, while the anti-CTLA4+anti-PD-1 combination was received by only 8,6% of patients, anti-PD-L1 monotherapy — 5,7%. Before anticancer therapy initiation, 69,6% of patients had prior CVD and/or risk factors. There were following most common comorbid conditions: hypertension — 58,9%, coronary artery disease — 36,6%, heart failure — 24,1%. At the same time, men in

comparison with women were more likely to have prior stroke (12,7% vs 1,75%, respectively, p=0,024). There were no other significant sex differences between the incidence of cardiovascular diseases.

Conclusion. Based on current publications describing potential risk factors for cardiovascular complications of cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors, among the patients included in this study, 87,5% of patients can be attributed to the high-risk group.

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, checkpoint inhibitors, immunotherapy, risk factors.

Relationships and Activities. Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-901).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, Russia.

Kushnareva E. A.* ORCID: 0000-0002-8723-2765, Shuginova T. N. ORCID: 0000-0003-4428-8045.

*Corresponding author: Kushnareva.cardio@gmail.com

Received: 19.09.2021 Revision Received: 28.09.2021 Accepted: 15.10.2021

For citation: Kushnareva E. A., Shuginova T. N. Evaluation of cardiovascular comorbidity in cancer patients and analysis of potential risk factors for cardiovascular complications of checkpoint inhibitor therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4697. doi:10.15829/1560-4071-2021-4697

На протяжении последнего десятилетия произошел значительный прогресс в развитии противоопухолевой терапии. Большой вклад в улучшение прогноза онкологических пациентов внесло внедрение в онкологическую практику иммунотерапии, основанной на блокаде контрольных точек иммунного ответа: цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), белка, программирующего клеточную гибель (PD-1) и лиганда к рецепторам PD-1 (PD-L1). Благодаря своему механизму действия, ингибиторы контрольных точек (Checkpoint-ингибиторы) блокируют механизмы ускользания опухолевых клеток от противоопухолевого иммунного контроля.

Каждый год результаты новых исследований расширяют показания для назначения препаратов из группы Checkpoint-ингибиторов, как в варианте монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. Только за 2020г FDA были одобрены новые показания для использования шести анти-PD-1 и анти-PD-L1 Checkpoint-ингибиторов (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, цимиплимаб) в лечении 19 видов опухолей [1]. В 2020 и 2021г сразу несколько исследований продемонстрировали преимущество использования анти-PD-L1 Checkpoint-ингибиторов (пембролизумаб и атезолизумаб) в комбинации с химиотерапией у пациенток с трижды негативным раком молочной железы [2-4].

Наравне с изучением преимуществ ингибиторов контрольных точек в лечении онкологических заболеваний продолжается изучение и их потенциальной кардиотоксичности. Ранее считалось, что частота развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами не превышает 6% [5-7]. В 2021г опубликовано крупное ретроспективное исследование, включившее 12187 пациентов, получавших терапию Checkpoint-ингибиторами на территории США на протяжении 8 лет. Результаты исследования продемонстрировали следующую частоту развития клинически значимых ССО: инсульты — 4,6%, сердечная недостаточность (СН) — 3,5%, фибрилляция предсердий (ФП) — 2,1%, нарушения проводимости — 1,5%, инфаркты миокарда — 0,9%, перикардиты — 0,2%, миокардиты — 0,05%, васкулиты — 0,05% [8].

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные, позволяющие стратифицировать пациентов

на группы высокого и низкого риска развития ССО терапии ингибиторами контрольных точек. Однако результаты ряда исследований дают основания предполагать, что наличие исходной сердечно-сосудистой патологии или факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), повышают вероятность развития Checkpoint-ассоциированных миокардитов [7, 9], а также увеличивают частоту развития СН [8]. Помимо этого, подтверждена связь между локализацией первичного опухолевого очага и вероятностью развития ССО. Так, пациенты с раком легкого, почечно-клеточной карциномой и меланомой имели больший риск развития СН, ФП и инсультов в сравнении с опухолями других локализаций [8].

Цель настоящего исследования — охарактеризовать спектр онкологических нозологий и исходную сердечно-сосудистую патологию у пациентов, получающих терапию Checkpoint-ингибиторами.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 112 пациентов (55 мужчин и 57 женщин), получавших терапию Checkpoint-ингибиторами с 2019 по 2021гг в стационарах Санкт-Петербурга. Средний возраст пациентов на момент старта противоопухолевой терапии составил $59,7 \pm 12,1$ лет для мужчин, $57,7 \pm 14,1$ лет для женщин ($p=0,249$). Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, наличие показаний для назначения монотерапии или комбинации нескольких Checkpoint-ингибиторов, а также наличие доступной медицинской документации, позволяющей провести оценку изучаемых параметров. Критерии невключения: терапия Checkpoint-ингибиторами в комбинации с химио- или таргетной терапией. У всех пациентов выполнен анализ спектра первичных опухолевых очагов, характера терапии Checkpoint-ингибиторами и частоты встречаемости исходных ССЗ и ФР ССЗ, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, СН, ФП/трепетание предсердий, сахарный диабет, ожирение.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Statistica 12. Для количественных переменных были рассчитаны средние арифметические значения и стандартные отклонения ($m \pm SD$). Для сравнения количественных переменных в случае нормального распределения использовался *t* критерий Стьюдента. Проверка нормальности распределения выполнялась при помощи критерия Шапиро-Уилка.

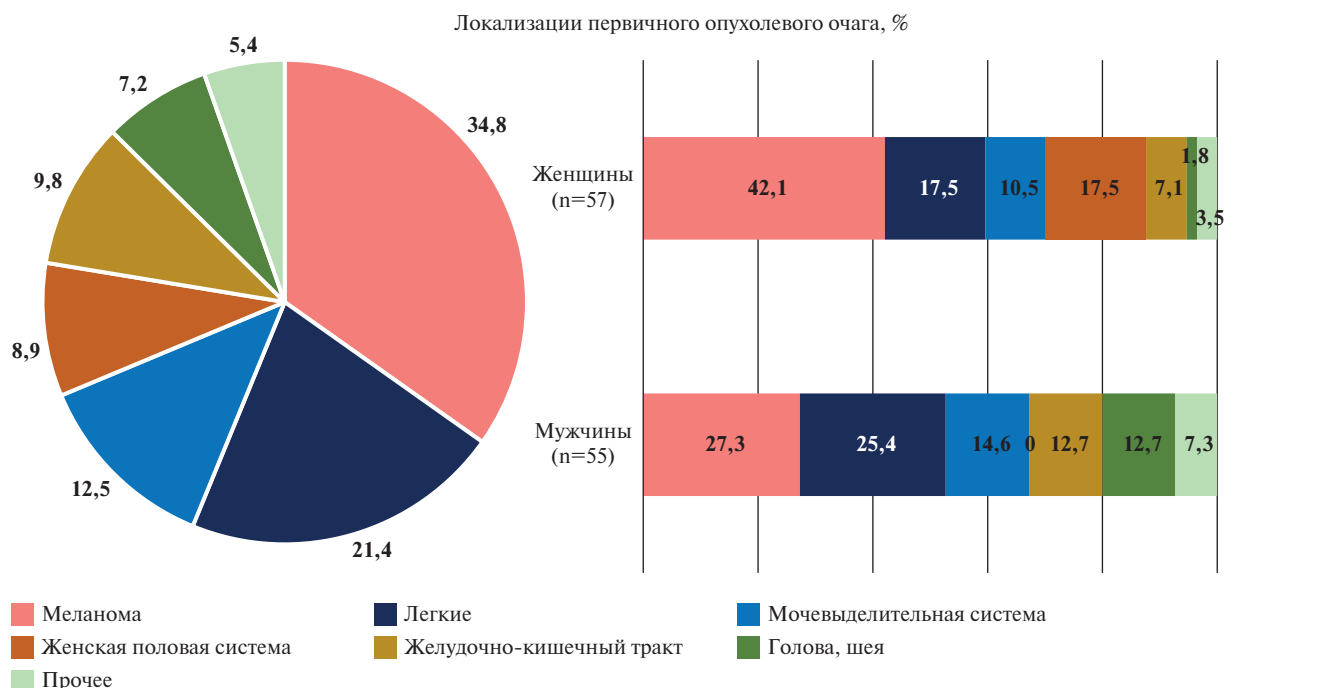


Рис. 1. Анализ спектра первичных опухолевых очагов у пациентов, получавших иммунную противоопухолевую терапию Checkpoint-ингибиторами.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

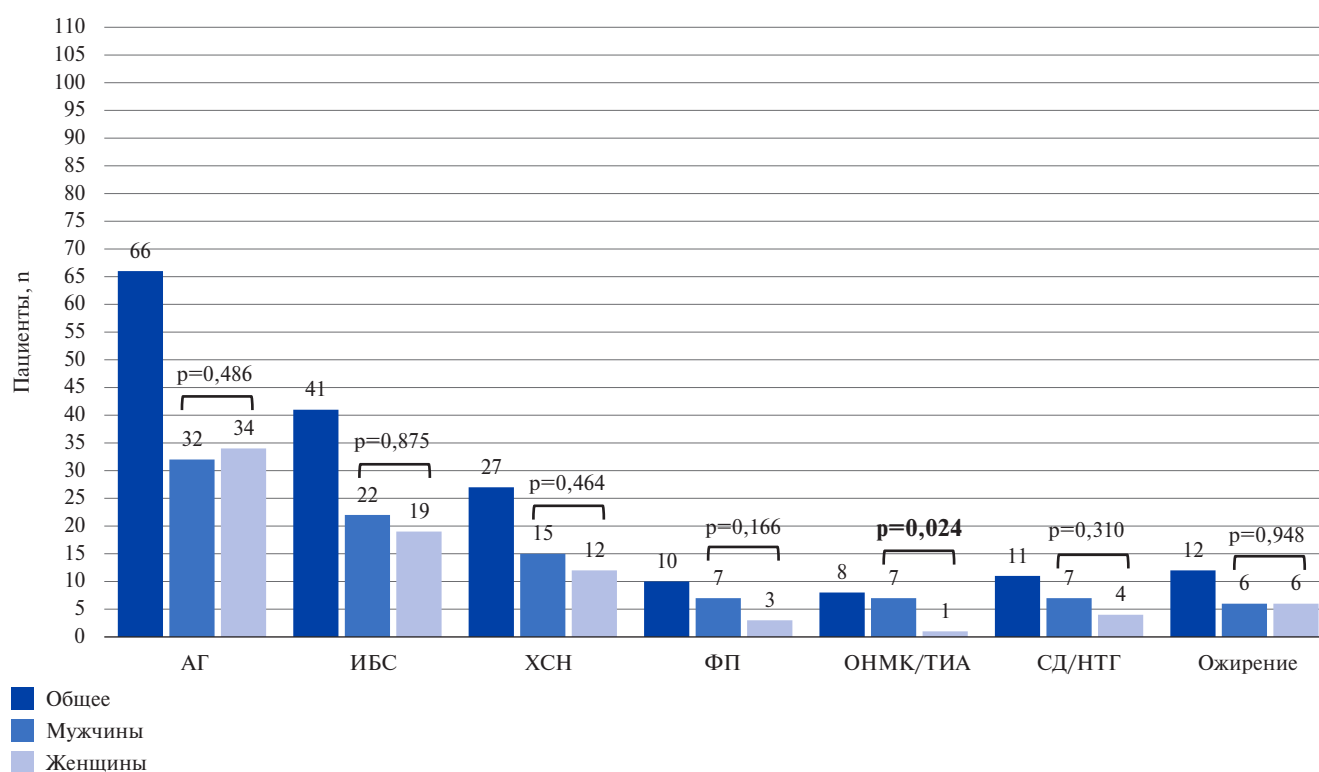


Рис. 2. Исходная сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов, получавших иммунную противоопухолевую терапию Checkpoint-ингибиторами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Сравнение частот бинарных переменных проводилось с использованием критерия Пирсона (χ^2). За уровень статистической значимости был принят $p \leq 0,05$.

Источник финансирования: грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901).

Результаты

В анализируемой выборке наиболее частыми первичными локализациями, послужившими основанием для назначения терапии Checkpoint-ингибиторами, были меланома (34,8%), злокачественные новообразования легких (21,4%) и мочевыделительной системы (12,5%). Несколько реже показанием для назначения терапии служили опухоли желудочно-кишечного тракта (9,8%), женской половой системы (8,9%) и опухоли головы/шеи (7,2%). На долю прочих опухолей, в т.ч. без выявленного первичного очага, приходилось 5,4% случаев. При этом среди женщин на втором месте по частоте встречаемости с равной частотой 17,5% были опухоли легких и женской половой системы (рис. 1).

Что касается характера получаемой иммунотерапии, то подавляющее большинство пациентов (85,7%) получали лечение препаратами из группы анти-PD-1 Checkpoint-ингибиторов (пембролизумаб — 62,9%, ниволумаб — 22,8%). Значительно реже (в 8,6% случаев) назначалось лечение комбинацией анти-CTLA4+анти-PD-1, а монотерапию анти-PD-L1 получали всего 5,7% включенных в исследование пациентов.

До старта противоопухолевой терапии только у 30,4% пациентов в анамнезе не было указаний на сердечно-сосудистую патологию. Частота встречаемости основных ССЗ у онкологических пациентов представлена на рисунке 2. Наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями были артериальная гипертензия — 58,9%, ишемическая болезнь сердца — 36,6%, в т.ч. 3,6% пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, и хроническая СН — 24,1%. Реже пациенты имели в анамнезе сахарный диабет — 9,8%, ФП — 8,9%, острое нарушение мозгового кровообращения — 7,1%. Ожирение среди включенных в исследование пациентов встречалось в 10,7% случаев. Стоит отметить, что при гендерном анализе острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе значительно чаще встречалось среди мужчин, чем среди женщин (12,7% vs 1,75%, соответственно, $p=0,024$). Иных гендерных различий среди изучаемых параметров выявлено не было.

Обсуждение

Oren O, et al. в крупном ретроспективном исследовании в 2020г продемонстрировали взаимосвязь различных ССЗ с прогнозом пациентов, находящихся на терапии Checkpoint-ингибиторами [7]. Показано, что наличие у пациентов в анамнезе артериальной гипертензии, СН и инсультов ассоциировано с повышением риска смерти от любых причин. В то же время ожирение и дислипидемии, наоборот, приводили к снижению риска общей смертности.

Также авторы продемонстрировали влияние отдельных ССЗ на риск развития иммунных ССО.

Достаточно редким иммунным осложнением, но с тяжелым течением, высоким процентом летальности (42-50%) и в большом проценте случаев требующим отмены противоопухолевого лечения, являются Checkpoint-ассоциированные миокардиты [7, 10, 11]. На основании полученных данных Oren O, et al. выявили зависимость частоты развития миокардитов и наличия в анамнезе отдельных сердечно-сосудистых состояний и/или ФР, таких как постинфарктный кардиосклероз, СН, возраст старше 80 лет, и их сочетании. Так, при отсутствии вышеописанных состояний частота развития Checkpoint-ассоциированных миокардитов составляла всего 0,13%, а при сочетании двух и трех потенциальных ФР — 2,8% и 4,5%, соответственно. Среди пациентов, включенных в наше исследование, сочетание двух потенциальных ФР (возраст старше 80 лет + СН или постинфарктный кардиосклероз + СН) встречалось в 6,25% ($n=7$) случаев. Основным недостатком данной шкалы является учет малого количества потенциальных ФР, создание ее на основании ретроспективных данных и отсутствие валидации в проспективных исследованиях.

Еще одно исследование, опубликованное в 2020г, также подтвердило гипотезу о влиянии исходных сердечно-сосудистых состояний на вероятность развития миокардитов. В систематическом анализе, сравнивающем по принципу случай-контроль клинические случаи Checkpoint-ассоциированных миокардитов и других иммунных осложнений противоопухолевой терапии, показано, что предшествующая лечению любая сердечно-сосудистая патология и/или ФР ССЗ ассоциированы в большей степени с представлением случаев миокардитов, чем других осложнений лечения [9]. В обоих описанных выше исследованиях авторы делают акцент только на развитии миокардитов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и не учитывают иные сердечно-сосудистые события, развивающиеся на фоне данного вида лечения.

Еще один крупный ретроспективный анализ, опубликованный в 2021г, проанализировал частоту развития любых сердечно-сосудистых событий на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами [8]. В сравнении с группой пациентов, получавших терапию цитостатическими препаратами, на фоне иммунотерапии частота развития инфарктов миокарда, СН и ФП была достоверно ниже, однако время от старта терапии до развития событий было в 2 раза меньше. В то же время нарушения проводимости и инсульты развивались с одинаковой частотой в обеих группах. В сравнении с терапией таргетными препаратами статистически значимые различия в частоте развития осложнений были выявлены только для инфаркта миокарда. Данные результаты говорят о достаточно высоком уровне кардиотоксично-

сти иммунотерапии, несмотря на предположительно лучший профиль безопасности, с более ранним развитием сердечно-сосудистых событий, чем при стандартной химио- и таргетной терапии. Также авторы продемонстрировали связь развития ССО не только с предшествующими заболеваниями, но и с особенностями получаемой терапии и характером опухолевого процесса. Так, использование анти-CTLA-4 блокаторов в варианте монотерапии или в комбинации с анти-PD-1 препаратами в 1,5-2 раза повышало риск развития СН и инсультов и более, чем в 2,5 раза риск развития ФП в сравнении с другими Checkpoint-ингибиторами. В нашем исследовании на долю пациентов, получавших комбинированную терапию анти-CTLA-4+анти-PD-1 приходилось всего 8,0%.

Что касается влияния характера первичного опухолевого очага, то показано, что риск развития СН, ФП и инсультов был выше у пациентов с раком легкого, почечно-клеточной карциномой и меланомой. Именно эти локализации являются лидирующими причинами назначения иммунной противо-

опухолевой терапии по результатам нашего исследования [8].

Заключение

Таким образом, по совокупности имеющихся на сегодняшний день потенциальных ФР развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами, среди пациентов, включенных в исследование, 87,5% больных могут быть отнесены к группе повышенного риска развития осложнений.

Результаты данной работы актуализируют необходимость дальнейших попыток стратификации риска пациентов, отобранных на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, и необходимость проведения проспективных исследований с целью создания и валидации шкал риска и разработки оптимальных методов ранней диагностики ССО.

Отношения и деятельность. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901).

Литература/References

- Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J.* 2021;23(2):39. doi:10.1208/s12248-021-00574-0.
- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:1090-100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31953-X.
- Schmid P, Cortes J, Puzsai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810-21. doi:10.1056/nejmoa1910549.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol.* 2021;32:1198-200. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.014.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375:1749-55. doi:10.1056/nejmoa1609214.
- Hu Y-B, Zhang Q, Li H-J, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:S8-20. doi:10.21037/tlcr.2017.12.10.
- Oren O, Yang EH, Molina JR, et al. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol.* 2020;125:1920-6. doi:10.1016/j.amjcard.2020.02.016.
- Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open.* 2021;6:100252. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100252.
- Noseda R, Ruinelli L, van der Gaag LC, et al. Pre-existing cardiovascular conditions as clinical predictors of myocarditis reporting with immune checkpoint inhibitors: A vigibase study. *Cancers (Basel).* 2020;12:1-15. doi:10.3390/cancers12113480.
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1579-89. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- Kushnareva EA, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):3910. (In Russ.) Кушнарева Е. А., Моисеева О. М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3910. doi:10.15829/291560-4071-2020-3910.

Особенности клинко-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Марданов Б. У.¹, Кокожева М. А.², Шукуров Ф. Б.¹, Руденко Б. А.¹, Мамедов М. Н.¹

Цель. Комплексная оценка особенностей клинко-гемодинамических величин и степени поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета (СД) и без него.

Материал и методы. В исследование включено 100 больных со стабильной ИБС. Больные анализировались в двух группах: I (средний возраст 57,9±1,04 лет, муж/жен 35/14) составили 49 пациентов с ИБС и СД 2 типа, II — 51 (60,2±0,9 лет, 34/17) без СД. Наряду с оценкой поведенческих и биологических факторов риска, анализировались клинко-гемодинамические показатели, проводилась коронароангиография.

Результаты. Наличие СД у больных ИБС ассоциировалось с абдоминальным ожирением и соматической коморбидностью. Среди больных I группы достоверно чаще выявлялись ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения проводимости, сопровождавшиеся снижением фракции выброса левого желудочка, нарушением его диастолической функции и высокими значениями среднего давления в легочной артерии. У больных ИБС и СД 2 типа чаще регистрировались значимые стенозы правой коронарной артерии (КА) (39%), в то время как у больных без диабета наиболее подверженным атеросклеротическому поражению оказалась передняя нисходящая артерия. В I группе в 1,5 раза чаще выявлялся стеноз дистальной трети КА ($p<0,001$), а также на 28% превалировало их диффузное многососудистое поражение (73% и 45%, соответственно, $p<0,005$). Среднее количество баллов по шкале SYNTAX Score у больных с СД и без него составило, соответственно, 29,2±0,8 (средний риск) балла vs 22±0,7 (низкий риск) баллов ($p<0,0005$).

Заключение. У больных ИБС с СД выявляются более выраженные атеросклеротические изменения коронарного русла (диффузное многососудистое поражение КА), что должно учитываться при планировании дальнейшего лечения. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий всегда будет присутствовать при проведении последующих чрескожных коронарных вмешательств.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, коморбидность, коронарные артерии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия.

Марданов Б. У.* — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Кокожева М. А. — врач кардиолог, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2211-8160, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Руденко Б. А. — д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mb_sky@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФК — функциональный класс, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.08.2021

Рецензия получена 03.10.2021

Принята к публикации 16.10.2021



Для цитирования: Марданов Б. У., Кокожева М. А., Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Мамедов М. Н. Особенности клинко-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4639. doi:10.15829/1560-4071-2021-4639

Clinical and hemodynamic characteristics and coronary blood flow in patients with chronic coronary artery disease and type 2 diabetes

Mardanov B. U.¹, Kokozheva M. A.², Shukurov F. B.¹, Rudenko B. A.¹, Mamedov M. N.¹

Aim. To assess the features of clinical and hemodynamic characteristics and the severity of coronary involvement in patients with chronic coronary artery disease (CAD) with and without diabetes.

Material and methods. The study included 100 patients with stable CAD, which were divided into two groups: group I (mean age, 57.9-1.04 years, male/female 35/14) — 49 patients with CAD and type 2 diabetes, II — (60.2-0.9 years, 34/17) — 51 patients without SD. Along with behavioral and biological risk factors, clinical and hemodynamic characteristics were analyzed. All patients underwent coronary angiography.

Results. The presence of diabetes in patients with CAD was associated with abdominal obesity and comorbidity of somatic diseases. Among group I patients, electrocardiographic signs of left ventricular hypertrophy, conduction abnormalities, accompanied by a decrease in the left ventricular ejection fraction, impaired diastolic function, and high mean pulmonary artery pressure were significantly more often detected. In patients with CAD and type 2 diabetes, significant right coronary artery (CA) stenoses were more often recorded (39%), while in patients without diabetes, the anterior descending artery was the most susceptible to atherosclerosis.

In group I, stenosis of the distal CA third was detected 1.5 times more often ($p<0,001$), and their diffuse multivessel lesion prevailed by 28% (73% and 45%, respectively, $p<0,005$). The average SYNTAX score in patients with and without diabetes was 29.2±0.8 vs 22±0.7, respectively ($p<0,0005$).

Conclusion. In patients with CAD and diabetes, more pronounced atherosclerotic coronary involvement (diffuse multivessel CAD) was revealed, which should be taken into account when planning further treatment. The risk of adverse cardiovascular events will always be present with percutaneous coronary interventions.

Keywords: coronary artery disease, diabetes, comorbidity, coronary arteries.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Mardanov B. U.* ORCID: 0000-0002-8820-9436, Kokozheva M. A. ORCID: 0000-0002-2211-8160, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Corresponding author:
mb_sky@inbox.ru

Received: 18.08.2021 Revision Received: 03.10.2021 Accepted: 16.10.2021

For citation: Mardanov B. U., Kokozheva M. A., Shukurov F. B., Rudenko B. A., Mamedov M. N. Clinical and hemodynamic characteristics and coronary blood flow in patients with chronic coronary artery disease and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4639. doi:10.15829/1560-4071-2021-4639

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире составляет свыше 17 млн человек, что составляет треть от общего количества умерших от других причин [1]. В Российской Федерации показатель смертности от ССЗ достаточно высокий [2]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, по итогам 2019г в Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерли свыше 841 тыс. человек. Ежегодная смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 27%. Немаловажно, что 42% от всех умерших, имеющих ИБС, умирают в трудоспособном возрасте [3]. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще. При этом только 40-50% всех больных ИБС знают о наличии у них заболевания и получают соответствующее лечение. Почти у половины больных с ИБС инфаркт миокарда является первым проявлением (манифестацией) заболевания [4].

В последние годы также наблюдается неуклонный рост случаев сахарного диабета (СД). СД 2 типа на сегодняшний день рассматривается как социальное заболевание, характерной особенностью которого является частая распространенность макро- и микроциркуляторных осложнений [5]. Наряду с этим, СД является одним из основных факторов риска ИБС. Кроме того, доказано негативное влияние нарушений углеводного обмена на течение самой ИБС. Так, в исследовании Prakash D, et al. (2008) было продемонстрировано наличие прямой взаимосвязи между гипергликемией и смертностью от ИБС. Больные СД с высокими значениями гликемии натощак имели риск сердечно-сосудистой смерти в 5 раз выше, чем пациенты с нормальным или скорректированным уровнем глюкозы крови [6]. Отечественными авторами продемонстрировано, что больные СД 2 типа имеют более тяжелое течение ИБС, обусловленное в т.ч. тяжестью и распространенностью поражения коронарного русла [7].

Таким образом, в связи с высокой распространенностью сочетанного течения СД и ИБС, представляется актуальным выявление клинических особенностей стабильных форм ИБС в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена для последующей оптимизации терапевтической тактики и профилактики осложнений. Разработка тактики ведения пациентов с отягощенным анамнезом является важным компонентом в лечебной работе и профилактических мероприятиях.

Целью исследования является комплексная оценка особенности клинико-гемодинамических величин и степень поражения коронарного русла у больных хронической ИБС (ХИБС) на фоне СД и без него.

Материал и методы

В исследование включено 100 больных обоих полов со стабильной ИБС, в т.ч. перенесенным инфарктом миокарда, госпитализированных в кардиологические отделения НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) и ГБУЗ МО Домодедовская ЦГБ (Московская область, г. Домодедово). В зависимости от гликемического статуса больные были распределены в 2 группы: I группу (средний возраст $57,9 \pm 1,04$ лет, муж/жен 35/14) составили 49 пациентов ИБС и СД 2 типа, II группу — 51 ($60,2 \pm 0,9$ лет, 34/17) без СД.

Критерии исключения: возраст до 35 и старше 75 лет; СД 1 типа; бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью I-III степени; заболевания системы кровотока и коллагенозы; онкологические заболевания; эндогенные психические заболевания; участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед отбором.

Стандартный опрос/анкетирование. В исследовании использовалась анкета, включающая следующие пункты: социально-демографические показатели, статус курения и употребление алкоголя, наличие физической активности, особенности питания, сведения о наследственной отягощенности по ССЗ и СД, давность СД и ИБС, анамнез по состоянию основных систем и органов, перенесенным заболеваниям, наличию хронических заболеваний, сведения о приеме лекарственных препаратов, климактерический статус (для женщин).

Антропометрические показатели. Измерялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), производился расчет индекса массы тела (ИМТ). ОТ измерялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости). ИМТ рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах по формуле: $ИМТ = m/p^2$, где m — масса (кг), p — рост (м).

Измерение артериального давления (АД) проводилось стандартным аускультативным методом по Н.С. Короткову, неинвазивным тонометром на правой руке в положении сидя после 5-минутного от-

дыха в спокойном положении. Цифры АД фиксировались двукратно с интервалом в 2–3 мин, в анкету заносилось среднее значение на основании двух измерений. Производился подсчет частоты сердечных сокращений за 1 мин с внесением результата в анкету.

Биохимическое исследование крови. Забор крови для проведения исследований у пациентов осуществлялось утром натощак, до проведения диагностических и терапевтических процедур из локтевой вены в вакутейнеры объемом 10 мл. Исследование проводилось на биохимическом автоанализаторе Sapphire-400 (Tokyo Boeki Medisys Inc, Япония). Определялись концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, билирубина, мочевины, креатинина. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) (ммоль/л) определялись фотоколориметрическим методом, с помощью ферментных наборов, а ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) — по формуле Фридевальда ($\text{ХС ЛНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - 0,45 \times \text{ТГ}$, ммоль/л). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле, предложенной рабочей группой по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration, CKD-EPI).

Электрокардиография (ЭКГ) в покое. У всех больных проводилась регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях с помощью аппарата Schiller AT-10 plus (Швейцария). Холтеровское мониторирование ЭКГ (качественная и количественная оценка нарушений ритма и проводимости, динамики сегмента ST) проводилось с помощью носимых мониторов Schiller MT-101 (Швейцария) и “Союз-”ДМС” (Россия).

Нагрузочная проба (велоэргометрия) проводилась при помощи медицинского велоэргометра Schiller (Швейцария) по стандартному протоколу с непрерывно возрастающей нагрузкой, начиная с 25 Вт в течение 3 мин, следующий прирост нагрузки составлял 25 Вт по 3 мин. Оценивалась величина максимальной нагрузки и степень толерантности к физической нагрузке, а также максимальная и минимальная частота сердечных сокращений, максимальное и минимальное АД. Проба считалась положительной в случае появления во время ее выполнения объективных признаков ишемии миокарда, при регистрации на ЭКГ горизонтальной, косонисходящей, медленной косовосходящей, корытообразной депрессии или элевации сегмента ST с амплитудой 1,5 мм и более, отстоящей на 80 мсек от точки J.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). ЭхоКГ проводилось трансторакальным доступом при помощи ультразвукового аппарата Samsung NM70A (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭхоКГ в М- и В-режимах. В М-режиме измерения проводятся через пара-

стернальный доступ по оси левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Определялись линейные и объемные параметры, оценивалась систолическая и диастолическая функции ЛЖ.

С целью определения степени и распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) пациентам с ИБС выполнялась селективная **коронароангиография (КАГ)** на ангиографической установке “Allura Xper FD20” (Phillips, Нидерланды) под местной анестезией (20 мл 0,5% раствора новокаина) по методу M. Judkins с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по S. Seldinger, либо через лучевую артерию справа. Гемодинамически значимыми считались сужения КА на 60% и более по диаметру. Стенозы от 60% до 80% по диаметру оценивались как пограничные, стенозы >80% — как выраженные, полное перекрытие просвета артерии расценивалось как тотальная окклюзия.

Анализировались локализация и гемодинамическая значимость стенозов, тяжесть атеросклеротического поражения КА. Ангиографическая классификация сужений выполнялась в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (ACC/АНА). С целью стратификации риска и оценки анатомической сложности поражений коронарного русла у больных ИБС и СД использовалась шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) Score [8]. Согласно данной шкале, в зависимости от типа и характера поражения коронарного русла все пациенты подразделяются на 3 группы: группу низкого риска с SYNTAX Score до 22 баллов; группу среднего риска с SYNTAX Score 23–32 балла; группу высокого риска — SYNTAX Score >32 баллов.

Статистический анализ. Ввод данных в региональном исследовательском центре осуществлялся в системе Access MsOffice. Редактирование и статистический анализ данных проводились программой SAS (Statistical Analysis System). Для расчета статистической достоверности использовались стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест). Данные представлены в виде средних арифметических (М) значений и ошибок средней (m). Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Средняя длительность заболевания СД у больных, включенных в исследование, превышала 7 лет, и лишь 81% пациентов придерживались сахароснижающей терапии на регулярной основе (табл. 1).

Анализ особенностей факторов риска продемонстрировал, что обе группы были сопоставимы по частоте табакокурения, которое имело место

Таблица 1

Характеристика больных с ХИБС

Параметры	ХИБС и СД, n=49 (M±m)	ХИБС без СД, n=51 (M±m)	Достоверность различий, p
Пол муж/жен	35/14	34/17	
Средний возраст	57,9±1,04	60,2±0,9	0,09
Курит, n (%)	16 (32,6)	23 (45)	0,28
— мужчин, n	13	18	0,46
— женщин, n	3	5	0,75
Злоупотребление алкоголем, n (%)	8 (16)	11 (21,5)	0,68
— мужчин, n	7	9	0,85
— женщин, n	1	2	0,97
АГ, n (%)	48 (98%)	40 (78%)	0,004
Давность АГ, лет	12,2±0,58	11,4±0,47	0,3
Масса тела, кг	85,6±0,71	81±0,61	0,0001
ИМТ	30,6±0,73	28,2±0,6	0,0124
ОТ, см	101,8±1,07	95,2±1,2	0,012
— мужчин	101,5±1,3	97,8±1,2	0,04
— женщин	98,5±0,94	96±0,99	0,08
Давность СД, лет	7,5±4,6	-	
Пациенты на постоянной ССТ, n (%)	40 (81%)	-	
в т.ч.:			
— пероральная ССТ, n (%)	29 (72,5%)	-	
— инсулины, n (%)	11 (27,5%)	-	
Количество коморбидных состояний, n всего, из них:	49	48	0,24
1	4	10	0,15
2	4	13	0,03
3	9	7	0,59
4	18	8	0,02
5	8	7	0,78
≥6	6	3	0,31

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССТ — сахароснижающая терапия, ОТ — окружность талии, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

у 33% и 45% больных СД и без него, соответственно. Случаи злоупотребления алкоголем встречались реже: у 16% и 21,5% больных I и II групп, соответственно. При этом стоит отметить, что как случаи курения, так и злоупотребления алкоголем в подавляющем большинстве имели место среди мужской популяции больных. Отмечена сравнительно высокая средняя масса тела больных с ИБС и СД 2 типа (на 5,7%, $p<0,05$), которая по значениям ИМТ соответствовала ожирению I степени. Приведенные данные сопровождалась достоверным превалированием абдоминального ожирения среди больных I группы, оцененного по ОТ, которая была больше на 4,1 см относительно лиц с ИБС без СД ($p<0,05$).

Изучение коморбидности соматических заболеваний больных показало, что наиболее часто ИБС и СД 2 типа протекали на фоне артериальной гипертензии (АГ), которая встречалась у 98% больных I группы, достоверно превышая частоту встречаемости АГ среди пациентов без СД на 20% ($p=0,004$). В целом большинство включённых в исследование больных характеризовались множеством одновременно протекающих хронических заболеваний.

Анализ коморбидности в зависимости от нарушений углеводного обмена показал, что больные без СД характеризуются наличием небольшого количества сопряжённых заболеваний, а именно до 1-2, в то время как при СД чаще встречались 4 и более состояний (табл. 1).

При оценке клинического состояния в первую очередь оценивалась выраженность стенокардии напряжения (табл. 2). Стоит отметить, что в обеих группах <10% больных не имели признаков стенокардии (у них установлен постинфарктный кардиосклероз). Анализ выраженности стенокардии показал, что у больных со стенокардией напряжения и СД в основном имел место II функциональный класс (ФК), в то время как у больных без диабета значимо преобладали больные с III ФК, превышая аналогичный показатель группы сравнения на 21% ($p<0,05$). Средний ФК сердечной недостаточности (СН) у больных обеих групп был сопоставимым.

Показатели центральной гемодинамики, напротив, продемонстрировали достоверные различия, проявляющиеся превалированием средних значений как систолического, так и диастолического АД

Таблица 2

Клинико-гемодинамические и ЭКГ-показатели больных обеих групп

Показатель	ХИБС+СД, n=49	ХИБС без СД, n=51	Достоверность различий, p
Стенокардия напряжения ФК I, n (%)	11 (22%)	6 (12%)	0,3
Стенокардия напряжения ФК II, n (%)	17 (35%)	14 (27%)	0,6
Стенокардия напряжения ФК III, n (%)	10 (20%)	21 (41%)	0,04
Стенокардия напряжения ФК IV, n (%)	7 (14%)	6 (12%)	0,7
Средний ФК ХСН (NYHA) (M±m)	1,9±0,3	1,7±0,4	0,12
САД, мм рт.ст. (M±m)	142,7±1,2	128±1,28	0,0001
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	90,8±0,7	80,4±0,9	0,0001
ЧСС, уд./мин (M±m)	77,5±1,15	65,5±1,06	0,0001
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, n (%)	43 (88%)	35 (68,6%)	0,021
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (20%)	5 (10%)	0,16
Нарушения проводимости (блокады ножек пучка Гиса, АВ блокада I ст., бессимптомные, транзиторные СА блокады), n (%)	25 (51%)	9 (18%)	0,001
ЛП, мм (M±m)	38,7±0,37	37,8±0,44	0,12
КДР ЛЖ, мм (M±m)	58,8±1,1	54,4±1,3	0,01
ФВ ЛЖ, % (M±m)	46,7±0,37	51,2±0,43	0,0001
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст. (M±m)	32,8±1,34	27,6±1,1	0,004
Е/А (M±m)	0,72±0,04	0,89±0,06	0,02

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ДАД — диастолическое артериальное давление, КДР — конечно-диастолический размер, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СА — синоатриальная, СД — сахарный диабет, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, Е/А — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий.

Таблица 3

Результаты КАГ больных с ХИБС (поражение артерий и их ветвей)

Параметры	ХИБС+СД, n=49	ХИБС без СД, n=51	Достоверность различий, p
Стеноз ствола ЛКА гемодинамически значимый, n больных (%)	5 (10%)	5 (9,8%)	1,0
Стеноз ПМЖВ, n больных (%)	17 (34,7%)	19 (37%)	0,83
Стеноз ОВ, n больных (%)	14 (28,5%)	14 (27%)	1,0
Стеноз ПКА, n больных (%)	19 (39%)	15 (29%)	0,39
Среднее количество пораженных артерий, (M±m)	2,3±0,11	2,08±0,09	0,1

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, СД — сахарный диабет, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

у больных I группы на 11% и 12%, соответственно (статистическая значимость между группами $p<0,001$) (табл. 2). Пациенты с СД и ИБС также характеризовались сравнительно высокой частотой сердечных сокращений в покое.

Анализ показателей стандартной ЭКГ выявил, что у больных I группы чаще имели место ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ. В частности, корнельский вольтажный индекс определялся в 31 (63%) и 22 (43%) случаях в каждой группе ($p<0,05$). Фибрилляция предсердий регистрировалась с одинаковой частотой у больных обеих групп, но среди пациентов с СД, дополнительно, значимо преобладали различного рода нарушения проводимости: блокады ножек пучка Гиса, атриовентрикулярной блокады I степени, а также бессимптомные эпизоды синоатриальной блокады, не требующие медикаментозной

коррекции (среди 51% и 18% больных обеих групп, $p=0,001$).

При оценке параметров внутрисердечной гемодинамики выявлены достоверные различия как линейных показателей, так и состояния систолической и диастолической функций ЛЖ (табл. 2). Последняя оценивалась с помощью показателя Е/А, который у больных с СД и ИБС оказался ниже на 23,6% ($p=0,02$). Пациенты I группы также характеризовались более выраженной легочной АГ (соответствующей I степени).

Наличие сопряженного СД 2 типа у больных с ИБС характеризовалось определенными различиями в биохимических показателях. Стоит отметить, что средние значения гликированного гемоглобина в группе больных СД и ИБС превышали целевые, что, возможно, свидетельствует о недостаточном

Таблица 4

Результаты КАГ больных с ХИБС
(характер и локализация атеросклеротического поражения КА)

Параметры	ХИБС+СД, n=49	ХИБС без СД, n=51	Достоверность различий, p
Стенозы проксимальной трети, n сосудов	74	70	0,73
Стенозы средней трети, n сосудов	76	81	0,64
Стенозы дистальной трети, n сосудов	102	68	<0,001
Диффузное поражение коронарных артерий, n больных (%)	36 (73%)	23 (45%)	0,005
Окклюзии хронические, n больных (%)	6 (12%)	5 (9,8%)	0,75
Стенозы устья, n сосудов	44	38	0,51

Сокращения: СД — сахарный диабет, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

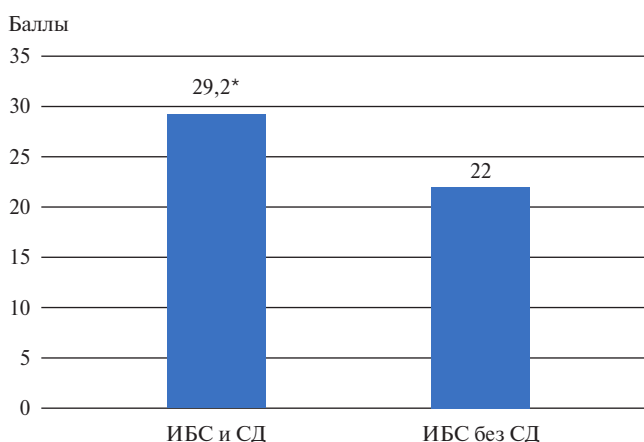


Рис. 1. Сравнение групп больных с ХИБС по анатомической шкале риска SYNTAX Score.

Примечание: * — $p < 0,001$ достоверность различий между группами.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет.

медикаментозном и немедикаментозном контроле гликемии. Показатели азотемии, отражающие наличие и стадию хронической болезни почек, оказались достоверно выше у больных I группы, а именно: средние значения мочевины и креатинина превышали показатели группы сравнения на 14,2% и 7,4%, соответственно (различия для всех показателей $p < 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации больных с СД и ИБС оказалась на 11% ниже ($p < 0,005$). Приведённые данные сопровождалось также значимыми различиями параметров липидного спектра больных. Средние концентрации ТГ оказались достоверно выше у больных ИБС и нарушениями углеводного обмена, и, наоборот, отмечены сравнительно низкие (на 22%, $p < 0,005$) значения ЛВП в I группе. Значения ХС ЛНП составляли в среднем $3,8 \pm 0,14$ и $3,4 \pm 0,17$ ммоль/л у больных обеих групп, которые превышают целевые при данных состояниях, при отсутствии достоверной межгрупповой разницы.

Одной из важных задач исследования явилась оценка типа, характера и тяжести поражения коронарного русла у больных ИБС и СД. Гемодинамически значимые стенозы (сужение артерии на 60% и более по диаметру) КА встречались более чем у половины больных,

включенных в исследование. При этом у больных ИБС и СД 2 типа чаще регистрировались значимые стенозы правой КА (39%), в то время как у больных без СД наиболее подверженным атеросклеротическому поражению оказалась передняя нисходящая артерия (табл. 3). Стеноз ствола левой КА встречался одинаково в обеих группах, составляя 10% и 9,8%. В целом по частоте гемодинамически значимого поражения той или иной артерии между группами достоверных различий не выявлено. Среднее количество пораженных артерий и их ветвей составило 2,3 и 2,08, соответственно ($p > 0,05$).

Определенные различия выявлены при оценке типа и характера поражения коронарного русла обследованных больных (табл. 4). Так, в группе больных с ИБС и СД в 1,5 раза чаще атеросклеротически поражалась дистальная треть артерий ($\chi^2 = 4,78$, $p < 0,001$). У больных ИБС и СД также на 28% превалировало диффузное многососудистое поражение КА (73% и 45%, соответственно в 1 и 2 группах, $p < 0,005$). Общее количество сосудов с устьевым стенозом, а также число больных с имеющейся хронической окклюзией той или иной артерии в сравниваемых группах оказались сопоставимыми.

Наряду с изучением типов и характера поражения коронарного русла была определена анатомическая сложность поражений сосудов и стратификация риска у больных ИБС с помощью шкалы SYNTAX Score (рис. 1). Так, средние баллы по упомянутой шкале у больных с СД и без него составили $29,2 \pm 0,8$ (средний риск) балла vs $22 \pm 0,7$ (низкий риск) баллов ($p = 0,001$).

Обсуждение

Проведенное исследование было посвящено изучению особенностей течения ХИБС и поражения коронарного русла на фоне СД 2 типа. Результаты исследований, посвященных проблеме ИБС на фоне СД, доказывают наличие взаимосвязи между течением и исходом клинических вариантов ИБС, а также выраженностью гипергликемии [9]. Метаанализ ряда проспективных когортных исследований Davis T, et al. [10] выявил значимо высокий показатель смертности больных при наличии СД по сравнению с па-

циентами без диабета. Selvin E, et al. [11] доказали влияние СД на развитие так называемого “субклинического” ишемического повреждения миокарда. Авторы проанализировали данные ~10 тыс. пациентов без документированной и установленной ИБС. Результаты показали, что у 11% больных СД в следующие 6 лет наблюдения отмечалось прогрессирование ишемии миокарда. Данная тенденция сопровождалась превалированием частоты развития СН, ИБС и смертности.

Анализ факторов риска больных, включенных в исследование, не выявил разницы по частоте встречаемости курения (33% и 46% больных I и II групп, соответственно) и злоупотребления алкоголем. Известно, что курение ассоциируется с повышенным риском развития СД 2 типа. В то же время, по данным проспективного когортного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), отказ от этой вредной привычки также может приводить к повышению риска развития СД в течение ближайших 3 лет [12]. Возможно, это связано с тем, что люди после отказа от курения начинают набирать лишний вес.

Анализ коморбидности показал, что у больных СД чаще имело место сопряженное течение в среднем четырех (в 36% случаев vs 15,6%, $p < 0,05$) заболеваний, в то время как среди пациентов без СД превалировали лица с двумя сопутствующими патологиями (27% случаев). Коморбидность соматических заболеваний может быть обусловлена различными механизмами. Между ними существует как патогенетическая, так и причинно-следственная связь, а часть заболеваний имеют механическое сочетание [13]. В данном случае проявления и осложнения диабета могли служить связующим звеном между АГ, ИБС, СД, заболеваниями почек, цереброваскулярными заболеваниями.

Превалирование АГ на 20% среди больных с СД подтверждаются результатами исследования ЭССЕ-РФ и Национального регистра АГ, которые также демонстрируют высокую распространенность СД среди больных гипертонией, составляющую ~14%, что значительно выше, чем в популяции. При этом среди больных СД повышенный уровень АД имеют >60% пациентов [14, 15].

Больные I группы характеризовались сравнительно высокими значениями массы тела, сопровождавшимися соответствующим приростом ИМТ. Согласно средним значениям ИМТ (30,6), больные I группы характеризовались “ожирением I ст.”. Согласно результатам упомянутого выше исследования ЭССЕ-РФ частота метаболического синдрома, одним из компонентов которого является избыточная масса тела, среди лиц с СД превышала 50% [14]. ОТ у больных с ИБС и СД 2 типа и абдоминальным ожирением превышала в среднем 100 см, достоверно отличалась от групп сравнения на 7%. ОТ все чаще рассматривается не

только в качестве скринингового, но также и прогностического показателя. Так, статистический анализ, включивший >300 тыс. взрослых пациентов, представителей разных этнических групп, продемонстрировал значительно более сильную корреляцию в отношении индекса ОТ/рост при СД 2 типа и АГ, и их осложнений [16].

Изучение взаимосвязи СД, тяжести СН и выраженности стенокардии не выявило значимых различий среди сравниваемых групп в зависимости от наличия нарушения углеводного обмена. Однако при оценке гемодинамических показателей отмечено превалирование значений систолического и диастолического АД, сопровождавшихся ухудшением морфофункциональных ЭхоКГ параметров. Анализ изменений ЭКГ, в т.ч. суточной ее регистрации, продемонстрировал большее количество случаев нарушений проводимости среди больных ИБС и СД. В проведенных ранее исследованиях доказано влияние гипергликемии на электрофизиологические процессы у больных с заболеваниями сердца. Так, в работе Строгина Л. Г. и др. (2005) показано, что повышение уровня гликированного гемоглобина >8,5% у больных с ИБС и СД 2 типа сопровождалось увеличением частоты регистрации различных типов нарушений ритма и проводимости [17]. Финские исследователи по результатам холтеровского мониторирования ритма больных с СД выявили, что у больных с ИБС и СД достоверно чаще регистрировались ЭКГ-предикторы фатальной аритмии, причем они значимо превалировали в случаях, когда фракция выброса ЛЖ составляла <40% [18].

Результаты биохимических исследований продемонстрировали наличие нарушений функции почек у больных СД и ИБС. Исследования последних лет показали роль гипергликемии в развитии почечной пролиферации, которая служит основой развития необратимых гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. У больных с СД указанные функциональные и гистологические изменения служат дополнением к уже протекающим вследствие хронической СН механизмам повреждения почек, что определяет агрессивное течение почечной дисфункции [19]. Наряду с этим, в настоящем исследовании при наличии СД у больных ИБС имела место более выраженная дислипидемия, характеризующаяся достоверным превалированием концентраций ТГ и снижением ХС ЛВП. Согласно данным Американской ассоциации диабета, липидный профиль для пациентов с СД характеризуется повышением уровней ТГ, ХС ЛОНП, ХС ЛНП и малых частиц ЛНП, аполипопротеина В, снижением ХС ЛВП и аполипопротеина А I [20]. Доказано, что наличие дислипидемии у больных с СД в 2-4 раза увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [21].

Основной задачей настоящего исследования также был анализ особенностей коронарного кровотока пациентов с СД и хроническими формами ИБС. Результаты КАГ обследования больных продемонстрировали большую распространенность атеросклеротического стенозирования КА и их ветвей у больных ИБС обеих групп. Но у больных с СД и ИБС достоверно чаще регистрировали дистальный тип поражения коронарного русла и изменения диффузного характера. В проведенном ранее исследовании с включением 1148 больных также было отмечено превалирование дистального коронаросклероза при СД 2 типа [22].

Выявленные особенности поражения КА сопровождались значимым превалированием среднего количества баллов по шкале SYNTAX у больных I группы. Исследования, в которых применялась данная шкала, свидетельствуют о высокой информативности SYNTAX Score в оценке анатомической тяжести и рисков чрескожного коронарного вмешательства, при этом являясь руководством при выборе оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с СД и ХИБС [23].

Типы и тяжесть поражения коронарного русла у больных с СД описаны отечественными учеными. Так, в одном из небольших когортных исследований у 64,1% больных с СД 2 типа выявлена сопутствующая ИБС, что является довольно высоким показателем. Гемодинамически значимое поражение КА выявлено у (95,6%) обследованных, а у каждого второго пациента (59,7%) имело место тяжелое трехсосудистое поражение [24]. Согласно данным серии клинических исследований у больных СД 2 типа поражение сосудов среднего и крупного калибра возникают в более молодом возрасте (на 8–10 лет раньше) и протекают более тяжело, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием. При этом данные аутопсий и ангиографических исследований свидетельствуют, что

больные с СД 2 типа более часто имеют: поражение ствола левой КА, многососудистое или диффузное поражение коронарного русла, меньший диаметр КА, более высокий процент хронической окклюзии [25, 26]. Коронарный атеросклероз при СД имеет более неблагоприятное течение и, как правило, отягощает прогноз. Клинически это проявляется гораздо более частым бессимптомным течением, что служит причиной поздней диагностики и частого выявления уже “запущенной” болезни с соответствующими последствиями; морфологически — склонностью к поражению дистальных отделов артерий, более частым развитием окклюзий, а также кальцинозом атеросклеротических бляшек [27].

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования является количество пациентов и выбор только двух клинических баз.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у больных ИБС с СД встречаются с большей частотой АГ, абдоминальное ожирение и несколько сопутствующих заболеваний. КАГ продемонстрировала выраженные атеросклеротические изменения коронарного русла, проявляющиеся преимущественно диффузным типом многососудистого поражения КА, а также сравнительно высоким риском и анатомической сложностью проведения чрескожных вмешательств по сравнению с пациентами без СД. Полученные результаты подчеркивают важность коррекции факторов риска, сопутствующих заболеваний и комплексной оценки состояния КА при выборе тактики лечения больных с ХИБС и СД 2 типа.

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

Литература/References

1. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021, Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>.
2. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Vaisman DS. Possibilities and problems of the analysis of mortality from myocardial infarction on the basis of data from medical certificates of death (on the example of the Tula region). *Kardiologiya*. 2019;59(7):5–10. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Вайсман Д.Ш. Возможности и проблемы анализа смертности от инфаркта миокарда на основании данных медицинских свидетельств о смерти (на примере Тульской области). *Кардиология*. 2019;59(7):5–10. doi:10.18087/cardio.2019.7.n417.
3. Social status and standard of living of the population of Russia. *Stat. digest*. Moscow: Rosstat; 2019. 352 p. (In Russ.) Социальное положение и уровень жизни населения России. Стат. сб. М.: Росстат; 2019. 352 с. ISBN: 978-5-89476-478-8.
4. Russian Society of Cardiology (RSC). Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/291560-4071-2020-4076.
5. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th issue (amended). М.; 2019. 212 p. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. 212 с. doi:10.14341/DM221S1.
6. Prakash D, Kosiborod M, Barrett E. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117:1610–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107188629.
7. Akhurin RS, Vlasova EE, Merzhin KV. Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;1:14–9. (In Russ.) Акхурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012;1:14–9.
8. Bundhun PK, Yanamala CM, Huang F. Percutaneous Coronary Intervention, Coronary Artery Bypass Surgery and the SYNTAX score: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:43801. doi:10.1038/srep43801.
9. Mehdiiev SKh, Mustafaeiev II, Mamedov MN. Features of risk factors for the development of cardiovascular diseases, lesions of target organs in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(9):20–8. (In Russ.) Мехдиев С.Х., Мустафаев И.И., Мамедов М.Н. Особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2019;59(9):20–8. doi:10.18087/cardio.2019.9.10271.

10. Davis TE, Coleman RL, Holman RR; UKPDS Group. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2013;127(9):980-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000908.
11. Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes Mellitus, Prediabetes, and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. *Circulation*. 2014;129(13):1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
12. Koton S, Sang Y, Schneider AL, et al. Trends in Stroke Incidence Rates in Older US Adults: An Update From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2020;77(1):109-13. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3258.
13. Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
14. Shalnova SA, Drapkina OM. The value of the ESSE-RF study for the development of prevention in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2602. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602.
15. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Features of the clinic and treatment of patients with arterial hypertension with obesity (according to the National Register of Arterial Hypertension). *Therapeutic archive*. 2018;90(9):15-26. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Особенности клиники и лечения больных артериальной гипертензией с ожирением (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2018;90(9):15-26. doi:10.26442/terarkh20189098-14.
16. Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Recommendations for the management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders and type 2 diabetes mellitus. *Systemic hypertension*. 2020;17(1):7-45. (In Russ.) Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020;17(1):7-45. doi:10.26442/2075082X.2020.1200051.
17. Strogina LG, Kornev KG, Panov EI. Rhythm disturbances and metabolic control in patients with type 2 diabetes. *Kardiologiya*. 2005;11:46-9. (In Russ.) Стругина Л.Г., Корнева К.Г., Панов Е.И. Нарушения ритма и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2005;11:46-9.
18. Perkiomaki J, Olli-Pekka P, Samuli L, et al. Arrhythmia Risk Profiles in Patients with Coronary Artery Disease: The Influence of Diabetes. *Circulation*. 2012;126:A11036.
19. Hall JE, de Zeeuw D, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116:991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
20. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1(Suppl 1):S13-61. doi:10.2337/dc09-S013.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
22. Kundu A, Sardar P, O'Day K, et al. SYNTAX Score and Outcomes of Coronary Revascularization in Diabetic Patients. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(5):28. doi:10.1007/s11886-018-0971-1.
23. Krul MM, Bogaard K, Knol RJ, et al. Coronary artery disease in patients with atypical chest pain with and without diabetes mellitus assessed with coronary CT angiography. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000004. doi:10.1136/bmjdc-2013-000004.
24. Gracheva SA, Klefortova II, Shamkhalova MS. Prevalence of combined atherosclerotic vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 2012;15(1):49-55. (In Russ.) Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2012;15(1):49-55. doi:10.14341/2072-0351-5979.
25. Otel I, Ledru F, Danchin N. Ischemic heart disease in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52(8 Suppl 1):6-12. doi:10.1016/s0026-0495(03)00216-6.
26. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
27. Budoff MJ, Jollis JG, Dowe D, Min J; VCT Study Group. Diagnostic accuracy of coronary artery calcium for obstructive disease: results from the ACCURACY trial. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):505-8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.031.

Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования

Илов Н. Н.^{1,2}, Сурикова О. Н.², Бойцов С. А.³, Зорин Д. А.¹, Нечепуренко А. А.²

Согласно действующим клиническим рекомендациям, риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) определяется по величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Имеющиеся клинико-экспериментальные данные указывают на несовершенство такого однофакторного подхода, что определяет необходимость поиска новых предикторов ЖТ. В данном проспективном исследовании проведен сравнительный анализ показателей поверхностной электрокардиографии у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе, которым в качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти имплантировался кардиовертер-дефибриллятор. В ходе двухлетнего наблюдения первичная конечная точка (впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ, либо пароксизм ЖТ/фибрилляции желудочков, потребовавший нанесения электротерапии: антитахикардической стимуляции или шоковой терапии) была зарегистрирована у 42 больных (25,5%). Вторичная конечная точка (прирост ФВ ЛЖ на 5% и более от исходного уровня на фоне проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии) чаще регистрировалась в группе пациентов без ЖТ (41 (33%) vs 4 (9,5%), $p=0,005$). Для изучаемой когорты больных было характерно отклонение электрической оси сердца влево (72%), наличие вольтажных признаков гипертрофии ЛЖ (84%), нарушение внутрисердечной (продолжительность зубца Р — 120 (101-120) мс) и внутрижелудочковой проводимости (продолжительность QRS — 140 (110-180) мс), удлинение электрической систолы желудочков (QT_{cor} — 465 (438-504) мс). Различия между группами, сформированными на основании достижения первичной конечной точки, по значениям Корнельского произведения, Корнельского вольтажного индекса и ICEB, а также частоте выявления морфологии полной блокады левой ножки пучка Гиса имели уровни значимости близкие к критическому ($p=0,09$; $p=0,05$; $p=0,1$; $p=0,09$, соответственно). В состав многофакторной прогностической модели вошли: величина Корнельского произведения и показателя T_p-T_a/QRS , продолжительность зубца Р (диагностическая эффективность модели составила 60%: чувствительность 61,1% специфичность 59,6%; $p=0,007$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, прогностические модели, электрокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань;

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Илов Н.Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Сурикова О.Н. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1963-9758, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Зорин Д.А. — к.м.н., врач клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7167-4713, Нечепуренко А.А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nikolay.ilov@gmail.com

АТС — антитахикардическая стимуляция, ДИ — доверительный интервал, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца.

Рукопись получена 01.09.2021

Рецензия получена 10.10.2021

Принята к публикации 15.10.2021



Для цитирования: Илов Н.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А., Зорин Д.А., Нечепуренко А.А. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4661. doi:10.15829/1560-4071-2021-4661

Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study

Ilov N. N.^{1,2}, Surikova O. N.², Boytsov S. A.³, Zorin D. A.¹, Nechepurenko A. A.²

According to current clinical guidelines, the risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VTAs) in patients with heart failure (HF) is determined by left ventricular ejection fraction (LVEF). The available clinical and experimental data indicate the imperfection of this one-factor approach, which specifies the need to search for new predictors of VTAs. In this prospective study, we performed a comparative analysis of surface electrocardiographic parameters in HF patients with LVEF $\leq 35\%$ without syncope or sustained ventricular arrhythmias in history, who were implanted with cardioverter defibrillator as a primary prevention of sudden cardiac death. During the two-year follow-up, the primary endpoint

(new-onset persistent VTA episode, or VTA/ventricular fibrillation that required electrotherapy) was recorded in 42 patients (25,5%). The secondary endpoint (an increase in LVEF by 5% or more of the initial level against the background of cardiac resynchronization therapy) was more often recorded in the group of patients without VTAs (41 (33%) vs 4 (9,5%), $p=0,005$). The studied cohort of patients was characterized by a left axis deviation (72%), LV hypertrophy signs (84%), impaired intra-atrial (P wave duration of 120 (101-120) ms) and intraventricular conduction (QRS duration of 140 (110-180) ms), ventricular electrical systole prolongation (QT_{cor} — 465 (438-504) ms).

Differences between the groups divided depending on reaching the primary endpoint in terms of the Cornell product, Cornell voltage index and ICEB, as well as the detection rate of complete left bundle branch block morphology had levels of significance close to critical ($p=0,09$; $p=0,05$; $p=0,1$; $p=0,09$, respectively). The multivariate predictive model included following factors: Cornell product, T_p-T_e /QRS, P wave duration (diagnostic efficiency of the model was 60%: sensitivity, 61,1%, specificity, 59,6%; $p=0,007$).

Keywords: heart failure, ventricular tachyarrhythmias, prognostic models, electrocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Ilov N.N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Surikova O.N. ORCID: 0000-0002-1963-9758, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Zorin D.A. ORCID: 0000-0001-7167-4713, Nechepurenko A.A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Corresponding author:
nikolay.ilov@gmail.com

Received: 01.09.2021 **Revision Received:** 10.10.2021 **Accepted:** 15.10.2021

For citation: Ilov N.N., Surikova O.N., Boytsov S.A., Zorin D.A., Nechepurenko A.A. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4661. doi:10.15829/1560-4071-2021-4661

Известно, что больные хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) входят в категорию пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), реализующейся посредством возникновения устойчивых гемодинамически значимых желудочковых тахикардий (ЖТ), включая фибрилляцию желудочков (ФЖ). Механизмы, лежащие в основе манифестации этих нарушений ритма, связаны с появлением в миокарде электрической гетерогенности, проявляющейся нарушением деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов. “Золотым стандартом” в диагностике этих состояний является инвазивное электрофизиологическое исследование, которое по целому ряду объективных причин не может получить широкого использования в клинической практике. Вероятно, идеальный диагностический тест для проведения стратификации аритмического риска должен быть неинвазивным, доступным и недорогим, а также безопасным для пациента. Всем этим требованиям отвечает поверхностная электрокардиография (ЭКГ), что привлекает к этому методу внимание многих исследователей.

Группа авторов из Японии, подвергнув исследованию 531 пациента с дилатационной кардиомиопатией, обнаружили, что ассоциация факторов: продолжительность QRS <120 мс и отсроченное накопление гадолиния при магнитно-резонансной томографии сердца, значительно улучшает стратификацию риска ЖТ по сравнению с независимым использованием этих факторов, особенно в случае выявления группы низкого риска ВСС при отсутствии обоих ковариат (отношение шансов (ОШ) =0,12; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,01-0,97; $P=0,046$) [1].

Narayanan K, et al., вопреки традиционному мнению, предположили, что применимо к риску ВСС ЭКГ критерии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) стоит рассматривать в качестве самостоятельного маркера нежелательного электрического ремоделирования миокарда, а не относиться к ним как к недостаточно чувствительному индикатору

повышенной массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [2].

Была доказана тесная взаимосвязь между удлинённым интервалом QT, интервалом от максимального значения до окончания Т волны (T_p-T_e) и риском ВСС [3, 4]. Rosenbaum D, et al., выполняя электрофизиологическое исследование сердца, впервые сообщили о связи между восприимчивостью миокарда к развитию ЖТ и изменением вектора и амплитуды Т волны на ЭКГ, названными впоследствии альтернативой Т волны [5]. Обсуждается клиническое значение ранней реполяризации желудочков, которая может свидетельствовать об имеющемся дисбалансе между деполяризацией и реполяризацией в миокардиальных структурах базальных отделов и верхушки сердца [6]. В последнее время появились новые ЭКГ маркеры электрической нестабильности миокарда ($(T_p-T_e)/QRS$, $T_p-T_e/(QT*QRS)$), $(T_p-T_e)/QT$, ICEB и др.), предоставляющие клиницисту важную дополнительную информацию, позволяющую оценить индивидуальный риск развития жизнеугрожающих аритмий [7].

Несмотря на накопленные клинические данные, указывающие на предиктивный потенциал ЭКГ маркеров, использование их в рутинной клинической практике для определения риска ЖТ у пациентов ХСНнФВ ограничено и не регламентировано, что заставляет исследователей продолжать исследования в этом направлении.

Цель работы: провести сравнительный анализ показателей поверхностной ЭКГ, установить ЭКГ-предикторы и их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов ЖТ, либо пароксизмов ЖТ/ФЖ, потребовавших нанесения электротерапии (антитахикардийной стимуляции или шоковой терапии) у пациентов ХСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35% без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической

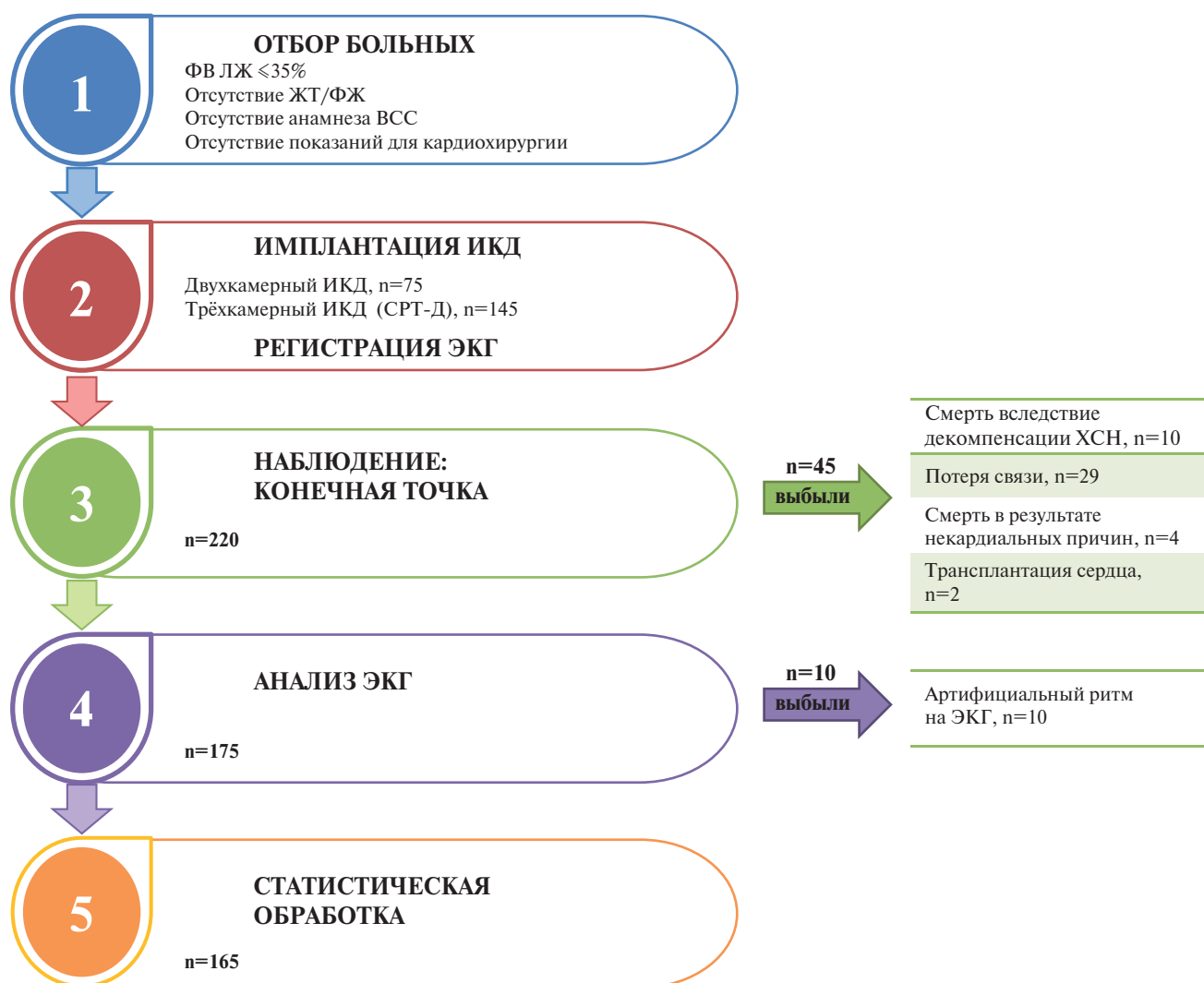


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных. Набор больных проводился в период с 2016 по 2018 гг. Изначально в исследование было включено 220 пациентов, получавших в течение не менее 6 мес. оптимальную медикаментозную терапию по поводу ХСН, которым в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Полный протокол послеоперационного наблюдения прошло 175 пациентов (рис. 1).

Критерии включения в исследование:

- ФВ ЛЖ $\leq 35\%$;
- ХСН NYHA 3-4 функционального класса;

— отсутствие документированных устойчивых пароксизмов ЖТ/ФЖ, анамнестических данных за перенесённый эпизод ВСС;

— отсутствие показаний для кардиохирургического вмешательства (коррекции клапанной недостаточности, реваскуляризации миокарда).

Основные клинко-демографические показатели включенных в исследование больных представлены в таблице 1.

Имплантация и программирование ИКД. Всем включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД [8, 9]. В связи с наличием выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости в 59% случаев (97 больных) имплантировался ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д). Имплантация устройств проводилась

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Значение показателя
Возраст (лет), Ме (Q1-Q3)	56 (51-61)
Мужской пол, n (%)	137 (83)
АГ, n (%)	96 (58)
ИБС, n (%)	72 (44)
ПИКС, n (%)	58 (35)
ДКМП, n (%)	82 (50)
ХРБС, n (%)	3 (2)
Сахарный диабет, n (%)	33 (18,9)
Ожирение, n (%)	68 (41)
Мозговой инсульт, n (%)	11 (7)
ХБП, n (%)	89 (54)
Хирургическая реваскуляризация >3 мес. до включения в исследование, n (%)	71 (43)
Неустойчивые ЖТ, n (%)	8 (5)
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	46 (28)
ФП (постоянная форма), n (%)	8 (5)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖТ — желудочковые тахикардии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца.

согласно принятым методикам [10, 11]. Биполярный или квадриполярный левожелудочковый электрод имплантировался при помощи системы доставки в одну из вен коронарного синуса. Предпочтительной для имплантации была боковая вена сердца, обычно располагающаяся над зоной поздней активации ЛЖ у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).

Программирование ИКД проводилось интраоперационно, на 4-5 сут. и через 3 мес. после имплантации устройства, далее 1 раз в 12 мес. Для проведения данной процедуры использовались программаторы, разработанные фирмами-производителями имплантируемых электронных устройств.

Параметры, устанавливаемые для стимуляции, выбирались, исходя из необходимости лечения брадикардии (у больных с ИКД без функции СРТ). В случае имплантации СРТ-Д для обеспечения стимуляции ЛЖ выбирался вектор с меньшим порогом стимуляции и отсутствием стимуляции диафрагмального нерва. Подбор предсердно-желудочковой задержки осуществлялся таким образом, чтобы обеспечить максимальный (~100%) процент бивентрикулярной стимуляции. Межжелудочковая задержка определялась по минимальной продолжительности стимулированного желудочкового комплекса на ЭКГ. При наличии возможности для подбора задержек использовались автоматические алгоритмы производителей [12].

Для детекции желудочковых нарушений ритма сердца (первичная конечная точка) применялось двухзонное программирование (зона ЖТ = 160 уд./мин, зона ФЖ = 200 уд./мин) с активацией алгоритмов дискриминации наджелудочковых тахикардий. Программирование ИКД осуществлялось таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность необоснованных срабатываний ИКД и по возможности заменить высоковольтные разряды на антитахикардийную стимуляцию (АТС). В соответствии с Экспертным консенсусом по оптимальному программированию и тестированию ИКД [13] части пациентов зона ЖТ программировалась как «мониторная», т.е. при регистрации спонтанной активности в этой зоне проводилась детекция желудочковых нарушений ритма, но электротерапия (АТС или шоковая терапия) не наносилась.

Послеоперационное наблюдение. Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение 2 лет. При выборе продолжительности наблюдения мы руководствовались результатами ранее опубликованных исследований, указывающих на то, что в большинстве случаев первый эпизод обоснованной электротерапии у больных ХСНнФВ с ИКД, имплантируемыми с целью первичной профилактики ВСС, происходит в период 1-2 года после имплантации устройства [14, 15].

Пациенты приглашались на визит в клинику через 3-12-24 мес. после имплантации. В ходе наблюдения у пациентов на визитах программирования ИКД фиксировались обнаруженные имплантированным устройством события, входящие в различные зоны детекции. В зависимости от установленной программы имплантированного устройства, при соблюдении условий частоты ритма, устойчивости тахикардии и применения алгоритмов дискриминации тахикардий, применялась соответствующая электротерапия с занесением эпизода в память ИКД, что позволяло детально оценить каждый эпизод с учетом сохраненных электрограмм. Оценивалась дата возникновения эпизода ЖТ/ФЖ, адекватность работы дискриминаторов ритма, целесообразность применения электротерапии.

У половины больных (n=88) осуществлялся удаленный мониторинг за ИКД (Medtronic Carelink, Biotronik Home Monitoring). Удаленные оповещения были настроены для информирования врача-исследователя о возникновении признаков возможной дисфункции электродов и регистрации пароксизмов аритмий, в т.ч. потребовавших нанесения электротерапии.

Анализ ЭКГ. Всем пациентам перед или непосредственно после имплантации проводилась регистрация поверхностной ЭКГ в 12 отведениях (25 мм/с или 50 мм/с, 10 мм/мВ) на электрокардиографе Schiller Cardiovit AT-101. Из анализа исключались ЭКГ с артериальным ритмом. Последующая интерпретация ЭКГ параметров проводилась независимо двумя

опытными операторами, имеющими информацию только о поле и возрасте пациентов. Измерение и расчет ЭКГ параметров производились в соответствии с ранее описанными протоколами [7, 16, 17].

Для проведения последующего анализа изучались следующие ЭКГ показатели:

- информация о ритме (синусовый/фибрилляция предсердий);
- расположение электрической оси сердца (ЭОС);
- наличие морфологии блокады ножки пучка Гиса;
- наличие “рубцовых” изменений (патологический зубец Q, низкоамплитудные зубцы R(V₁-V₆));
- “рутинные” ЭКГ измерения: продолжительность зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS;
- маркеры нарушения реполяризации: интервал QT, скорректированный интервал QT (QT_{cor}), интервалы Q-T_p, T_p-T_e;
- вольтажные признаки ГМЛЖ: (индекс Соколова-Лайона, Корнельский вольтажный индекс, Корнельское произведение);
- индексы соотношения реполяризации-внутрижелудочковой проводимости: T_p-T_e/QRS, (T_p-T_e/(QT*QRS)), (T_p-T_e/QT), индекс сердечного электрофизиологического баланса (index of cardiac electrophysiological balance, ICEB).

Конечные точки исследования. В качестве первичной конечной точки выступал впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥30 сек), детектированный в “мониторной” зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ/ФЖ, потребовавший нанесения электротерапии (АТС или шоковой терапии).

По данным разных авторов СРТ оказывает благоприятное влияние на электрофизиологический субстрат ВСС, корректируя регионарную электрическую гетерогенность миокарда желудочков и снижая вероятность индукции ЖТ [18, 19]. Для оценки возможного влияния этого фактора на возникновение ЖТ в качестве вторичной конечной точки исследовалась эффективность проводимой СРТ. Увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более от исходного уровня рассматривалось как положительный гемодинамический ответ на СРТ.

Статистический анализ. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS 23. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнение вы-

полнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель ОШ. Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторной прогностической модели для определения двухлетней вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых ЭКГ показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показатель R² Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты

В ходе двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 42 больных (25,5%).

Среди этих пациентов СРТ-Д был имплантирован 21 больному (50%), в группе без ЖТ — 77 пациентам (63%, p=0,15). Эффективная СРТ (прирост ФВ ЛЖ на 5% и более от исходного уровня) чаще регистрировалась в группе пациентов без ЖТ: 41 (33%) vs 4 (9,5%), p=0,005 — рисунок 2.

Подавляющее большинство включенных в исследование пациентов на момент первичной регистрации ЭКГ имело синусовый ритм (табл. 2). В целом для изучаемой когорты больных ХСНнФВ было характерно отклонение ЭОС влево (72%), наличие вольтажных признаков ГМЛЖ: повышенная величина Корнельского произведения (84%), Корнельского вольтажного индекса (67%); нарушение внутрипредсердной (продолжительность зубца Р — 120 (101-120) мс) и внутрижелудочковой проводимости (продолжительность QRS — 140 (110-180) мс), удлинение электрической систолы желудочков (QT_{cor} — 465 (438-504) мс).

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы статистически достоверно

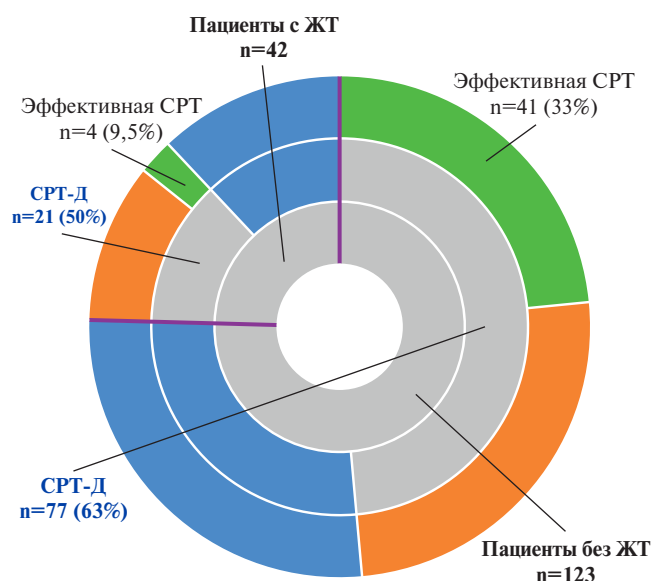


Рис. 2. Диаграмма типа "Sunburst diagram". Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от эффективности СРТ.

Сокращения: ЖТ — желудочковые тахикардии, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

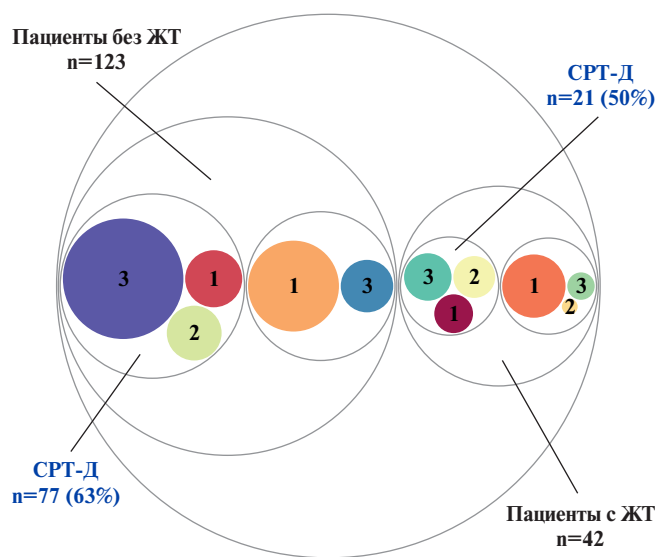


Рис. 3. Диаграмма типа "Circle Packing", отражающая распределение продолжительности QRS в исследуемых группах: 1 — до 130 мс, 2 — 130-149 мс, 3 — ≥ 150 мс.

Сокращения: ЖТ — желудочковые тахикардии, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

Таблица 2

Исучаемые ЭКГ-показатели в зависимости от достижения конечной точки

Электрокардиографические показатели	У всех пациентов (n=165)	Пациенты без ЖТ (n=123)	Пациенты с ЖТ (n=42)	P ₃₋₄
1	2	3	4	5
Синусовый ритм, n (%)	142 (86)	104 (84,6)	38 (90,5)	0,34
ФП, n (%)	23 (14)	19 (15)	4 (9,5)	
ЭОС не отклонена, n (%)	29 (18)	23 (18,7)	6 (14,3)	0,54
ЭОС отклонена вправо, n (%)	17 (10)	11 (8,9)	6 (14,3)	
ЭОС отклонена влево, n (%)	119 (72)	89 (72,4)	30 (71,4)	
ПБЛНПГ, n (%)	72 (44)	58 (47)	14 (33)	0,09
ПБПНПГ, n (%)	6 (4)	3 (2)	3 (7)	0,18
T _p -T _e >100 мс, n (%)	44 (27)	33 (27)	11 (26)	0,55
Корнельское произведение >2440 мм*мс, n (%)	138 (84)	105 (85)	33 (79)	0,21
Индекс Соколова-Лайона (S _{v1} +R _{v5} $\geq$ 35 мм, R _{v5, v6} >26 мм), n (%)	25 (15)	20 (16)	5 (12)	0,33
Корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин, >20 мм для женщин, n (%)	110 (67)	86 (70)	24 (57)	0,09
Наличие "рубцовых" изменений	74 (45)	53 (43)	21 (0,5)	0,49
Продолжительность QRS до 130 мс, n (%)	68 (41)	46 (37)	22 (52)	0,012
Продолжительность QRS 130-149 мс, n (%)	18 (11)	10 (8)	8 (19)	
Продолжительность QRS $\geq$ 150 мс, n (%)	79 (48)	67 (55)	12 (29)	
Продолжительность P >100 мс, n (%)	76 (46)	56 (46)	20 (48)	0,6
ЧСС, уд./мин	82 (69,5-93)	81 (70-93)	82 (69-93)	0,58
Продолжительность P, мс	120 (101-120)	120 (105-120)	120 (100-137,5)	0,65
Продолжительность PQ, мс	190 (160-200)	190 (160-200)	195 (160-210)	0,62
Продолжительность QRS, мс	140 (110-180)	160 (110-180)	120 (110-157,5)	0,048
Продолжительность QT, мс	410 (400-450)	420 (400-460)	410 (400-440)	0,98
Продолжительность Q-T _p , мс	320 (290-350)	320 (300-360)	320 (300-340)	0,95
Продолжительность QT _{кор} , мс	465 (438-504)	468 (446-511)	455 (436,5-493)	0,51
Продолжительность T _p -T _e , мс	100 (90-120)	100 (90-120)	100 (90-100)	0,98
ICEB (QRS/QT)	3,1 $\pm$ 0,67	3 $\pm$ 0,78	3,28 $\pm$ 0,58	0,1
(T _p -T _e /QRS)	0,7 (0,57-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,21
(T _p -T _e /(QT*QRS))	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,002-0,002)	0,07
(T _p -T _e /QT)	0,22 (0,2-0,26)	0,23 (0,2-0,26)	0,22 (0,19-0,25)	0,98
Корнельское произведение, мм*мс	4200 (3022,5-6035)	4800 (3120-6840)	3840 (2548-4615)	0,05

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭОС — электрическая ось сердца.

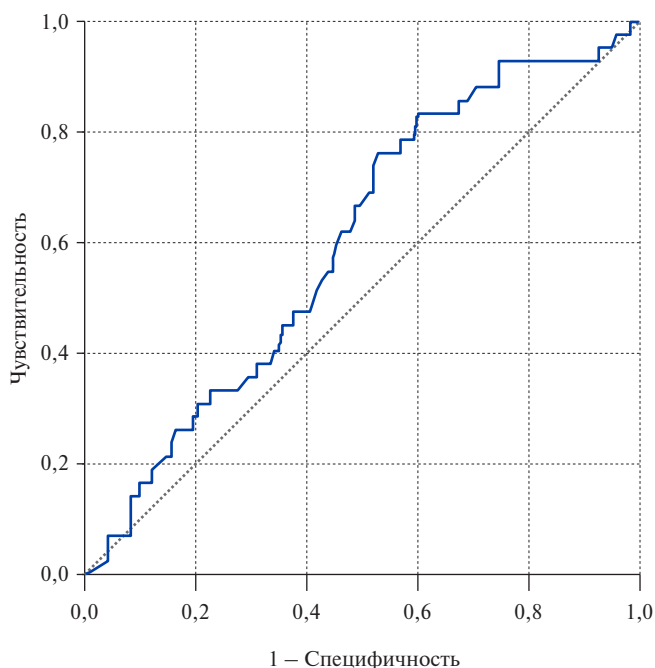


Рис. 4. ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью возникновения ЖТ и значением регрессионной функции.

различались по продолжительности комплекса QRS. Средние показатели этого параметра в группе без ЖТ были больше: 160 (110–180) мс vs 120 (110–157,5) мс ($p=0,048$). Для анализа влияния продолжительности QRS на конечные точки исследуемые группы были разделены на подгруппы в зависимости от величины этого параметра: до 130 мс, 130–149 мс и ≥ 150 мс (рис. 3).

Различия между группами по значениям Корнельского произведения, Корнельского вольтажного индекса и ICEB, а также частоте выявления морфологии ПБЛНПГ имели уровни значимости, близкие к критическому ($p=0,09$; $p=0,05$; $p=0,1$; $p=0,09$; соответственно).

С использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых ЭКГ-показателей.

В результате было получено следующее уравнение (1): $p = 1/(1+e^{-z}) \cdot 100\%$
 $z = -0,327 + 0,16 \cdot X_p - 1,34 \cdot X_{(T_p-T_e)/QRS} + 0,0001 \cdot X_{КП}$,
 где p — двухлетняя вероятность возникновения ЖТ, X_p — продолжительность зубца Р, $X_{(T_p-T_e)/QRS}$ — величина показателя $(T_p-T_e)/QRS$, $X_{КП}$ — величина КП (мм*мс), e — математическая константа $\sim 2,71828$.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, ЭКГ-параметры: продолжительность зубца Р и величина Корнельского произведения имеют прямую связь, а расчётный показатель $(T_p-T_e)/QRS$, —

обратную связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,007$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 12,8% факторов, определяющих двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ. Диагностическая эффективность составила 75,4% (чувствительность — 13,9%, специфичность — 98,9%).

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции составила $0,6 \pm 0,048$ с 95% ДИ: 0,505–0,695 (рис. 4).

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 28,5. Значения равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу возникновения ЖТ в течение ближайших 2 лет. Чувствительность и специфичность метода составили 61,9% и 52,8%, соответственно.

После корректировки порога классификации исходя из результатов анализа ROC-кривой диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 60% (чувствительность 61,1% специфичность 59,6%).

Обсуждение

Общая характеристика показателей поверхностной ЭКГ больных ХСНнФВ. Проведенное исследование продемонстрировало, что пациенты ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ обладают значимым электрофизиологическим потенциалом для возникновения и поддержания ЖТ, что даже при отсутствии синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе позволяет относить их к категории больных с высоким риском ВСС. По всей видимости, главными указывающими на это ЭКГ паттернами являются увеличение продолжительности зубца Р и комплекса QRS, свидетельствующие о наличии нарушений внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости, соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота выявления ЭКГ признаков ГМЛЖ: отклонения ЭОС влево, увеличенного Корнельского произведения и положительного Корнельского вольтажного индекса.

Результаты однофакторного анализа показателей поверхностной ЭКГ. Несмотря на представленные выше данные литературы, проведенное исследование не смогло выявить независимых предикторов возникновения ЖТ. Единственным фактором, имеющим такой потенциал, оказалась продолжительность QRS, значения которой были выше в группе больных без ЖТ ($p=0,048$). Ранее было показано, что у пациентов ХСНнФВ широкий комплекс QRS ассоциируется с рядом неблагоприятных клинических исходов, включая ВСС (ОШ = 1,37; 95% ДИ: 1,17–1,95; $p<0,001$) [20], что прямо противополож-

но нашим данным. Такое несоответствие, на наш взгляд, может объясняться тем, что больные с большими значениями QRS, включенные в данное исследование, находились под воздействием дополнительного фактора, модифицирующего исследуемый нами риск индукции ЖТ. По этой причине пациенты из группы предположительного высокого риска ВСС могли перемещаться в когорту пациентов с более низкой вероятностью такого исхода. Вероятнее всего, таким модифицирующим фактором могла быть проводимая СРТ, эффективный ответ на которую, с одной стороны, снижает вероятность ЖТ [21], а с другой стороны — прямо коррелирует с продолжительностью QRS [22].

Такое предложение основывается на том, что в группе больных без ЖТ было большое число пациентов, ответивших на СРТ увеличением ФВ ЛЖ (рис. 2), в этой же группе было больше всего больных, имеющих высокий потенциал для такого ответа, а именно, продолжительность QRS >150 мс (рис. 3).

Результаты многофакторного анализа показателей поверхностной ЭКГ. В состав многофакторной прогностической модели вошли величина Корнельского произведения и показателя $(T_p - T_e)/QRS$, продолжительность зубца Р. Согласно литературным данным, каждый из этих ЭКГ маркеров может иметь независимое прогностическое значение и применяться для стратификации риска ЖТ [23].

Так, Porthan K, et al. изучили взаимосвязь между тремя классическими ЭКГ критериями (индекс Соколова-Лайона, Корнельский индекс, R_{aVL}) и одним новым критерием ГМЛЖ (Peguero-Lo Presti) и эпизодами ВСС [24]. Для этого было обследовано 5730 пациентов, которые наблюдались в течение $12,5 \pm 2,2$ лет. Согласно полученным результатам, все исследуемые вольтажные индексы (кроме R_{aVL}) при использовании в качестве количественных переменных ассоциировались с риском ВСС. При применении индексов в виде дихотомических переменных (наличие или отсутствие критерия) наибольшую прогностическую ценность имело сочетание признака Соколова-Лайона и Корнельского индекса (ОШ = 1,82; 95% ДИ: 1,20-2,70; $p=0,006$). Проведенный в нашем исследовании многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что величина Корнельского произведения в составе прогностической модели имеет прямую связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ. При этом больные с зарегистрированной ЖТ имели меньшее значение этого параметра с уровнем значимости, близким к критическому ($p=0,05$), что, по всей видимости, связано с достоверным различием между исследуемыми группами по продолжительности QRS, которая является одним из множителей Корнельского произведения.

Появление в прогностической модели показателя $(T_p - T_e)/QRS$ может указывать на важность ЭКГ маркеров нарушений реполяризации, которые помогают выявить дисперсии рефрактерных периодов в разных участках миокарда [25] и независимо от других факторов могут указывать на вероятность развития ЖТ и ВСС [26].

Несмотря на то, что ЭКГ-оценка аритмического риска, прежде всего, основывается на анализе деполаризации и реполаризации желудочков [27], в последнее время особое внимание в этом вопросе уделяется изменению формы и, особенно, продолжительности зубца Р, указывающим на электрофизиологическое ремоделирование предсердий [28]. Среди исследуемых нами больных почти у половины на ЭКГ регистрировался уширенный зубец Р (76 пациентов, 46%), а величина его продолжительности вошла в состав статистически значимой прогностической модели.

Связь между аномалией зубца Р на ЭКГ и риском ВСС активно обсуждается [29], но не считается общепризнанной [30]. Терещенко Л. Г. и др. описали в качестве ЭКГ предиктора ВСС (ОШ = 2,49; 95% ДИ: 1,51-4,1) паттерн зубца Р в виде бифазной Р волны в отведении V_1 с глубоким отрицательным коленом (амплитудой >100 мВ) [31]. По результатам анализа данных того же исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Maheshwari A, et al. обнаружили, что увеличение продолжительности зубца Р увеличивало риск ВСС в 1,7 раза (95% ДИ: 1,31-2,2; $p=0,002$). Единого объяснения этому не сформулировано. Возможные взаимосвязи между аномальным зубцом Р и вероятностью индукции ЖТ могут быть связаны с манифестацией ишемической болезни сердца, прогрессированием сердечной недостаточности или возникновением фибрилляции предсердий [32]. Высказывается мнение, что изменения зубца Р на ЭКГ могут отражать наличие фиброза миокарда левого предсердия и желудочка [33].

Практическое значение полученных результатов. Представленные в публикации данные являются промежуточными результатами продолжающегося одноцентрового проспективного исследования, в которое будет включено не менее 450 больных ХСНнФВ. Одним из главных выводов, имеющих практическое значение, может стать гипотеза о том, что большая продолжительность QRS у больных ХСНнФВ может иметь разный прогностический потенциал, в зависимости от того, будет ли им проводиться СРТ.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи вероятности ЖТ и значения полученной регрессионной функции, составила $0,6 \pm 0,048$, что соответствует среднему качеству прогностической модели. Можно предположить, что одной из причин невысокого уровня значимости одиночных факторов

и низкой диагностической эффективности многофакторной модели является небольшое число пациентов. Увеличение количества наблюдений по мере включения новых больных в продолжающееся проспективное исследование может повысить значимость будущих результатов.

Ограничение исследования. Данное исследование имеет несколько ограничений. Помимо небольшого числа включенных пациентов, к ним можно отнести одноцентровый характер исследования.

Конечная точка оценивалась на основании данных опроса имплантированных ИКД. Ограничением идентификации эпизодов ЖТ была величина нижней частоты детектируемых устройством желудочковых событий (для всех пациентов это желудочковая аритмия с частотой <160 в мин). По этой причине эпизоды ЖТ с более низкой частотой могли быть не диагностированы.

Литература/References

1. Marume K, Noguchi T, Tateishi E, et al. Mortality and Sudden Cardiac Death Risk Stratification Using the Noninvasive Combination of Wide QRS Duration and Late Gadolinium Enhancement in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2018;11(4):e006233. doi:10.1161/CIRCEP.117.006233.
2. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. *Hear Rhythm.* 2014;11:1040-6. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.023.
3. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2017;10(10):e005485. doi:10.1161/CIRCEP.117.005485.
4. Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak — Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hear Rhythm.* 2017;14:1131-7. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031.
5. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994;330:235-41. doi:10.1056/NEJM199401273300402.
6. Pranata R, Yonas E, Vania R, et al. Electrocardiographic early repolarization is associated with future ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction — Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arrhythmia.* 2019;35:626-35. doi:10.1002/joa3.12196.
7. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *EP Eur.* 2017;19:712-21. doi:10.1093/europace/euw280.
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation* 2018;138:e210-71. doi:10.1161/CIR.0000000000000548.
9. Revishvili AS, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. 2017. p. 701. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. с. 701. ISBN 978-5-9500922-0-6. <https://vnoa.ru/upload/iblock/cd5/cd57f453997c457aede3b7d7bdf97.pdf>.
10. Schmitt C, Alt E, Plevan A, Schomig A. Initial experience with implantation of internal cardioverter/defibrillators under local anaesthesia by electrophysiologists. *Eur Heart J.* 1996;17:1710-6. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014755.
11. Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management: A registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society; and in col. *Europace.* 2012;14:1236-86. doi:10.1093/europace/eus222.
12. Covino G, Volpicelli M, Capogrosso P. Automatic Continuous CRT Optimization to Improve Hemodynamic Response: An Italian Single-Center Experience. *Int J Vasc Med.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/7942381.
13. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHR/IAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-

Заключение

Нарушения деполяризации предсердий и желудочков являются самыми частыми ЭКГ паттернами у больных ХСНФВ. По всей видимости, прогностическое значение ЭКГ маркеров в определении вероятности ВСС значительно уступает такому общепринятому критерию, как ФВ ЛЖ. Полученные данные указывают на целесообразность проведения дальнейших исследований с использованием ЭКГ показателей для оценки перспективы их включения в состав многофакторных прогностических моделей, которые в ближайшем будущем могут существенно улучшить выявление пациентов ХСНФВ с высоким риском ЖТ.

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

- defibrillator programming and testing. *EP Eur.* 2019;21:1442-3. doi:10.1093/europace/euz065.
14. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia — AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1707-12. doi:10.1016/s0735-1097(03)00297-3.
15. Amara N, Boveda S, Defaye P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur.* 2017;20:65-72. doi:10.1093/europace/euw379.
16. Aro AL, Huikuri H V, Tikkanen JT, et al. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace.* 2012;14:872-6. doi:10.1093/europace/eur393.
17. Yakovenko EI. ECG Diagnostics of left ventricular hypertrophy. *Russian Journal of Cardiology.* 2009;(5):79-83. (In Russ.) Яковенко Е.И. ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2009;(5):79-83.
18. Li H, Lichter JG, Seidel T, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Subcellular Heterogeneity of Ryanodine Receptors, T-Tubules, and Ca²⁺ Sparks Produced by Dyssynchronous Heart Failure. *Circ Hear Fail.* 2015;8:1105-14. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002352.
19. Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, et al. Electrophysiological Consequences of Dysynchronous Heart Failure and Its Restoration by Resynchronization Therapy. *Circulation.* 2009;119:1220-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794834.
20. Kristensen SL, Castagno D, Shen L, et al. Prevalence and incidence of intra-ventricular conduction delays and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2370-9. doi:10.1002/ejhf.1972.
21. Killu AM, Mazo A, Grupper A, et al. Super-response to cardiac resynchronization therapy reduces appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace.* 2018;20:1303-11. doi:10.1093/europace/eux235.
22. Lawin D, Stellbrink C. Change in indication for cardiac resynchronization therapy? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2019;55:i11-6. doi:10.1093/ejcts/ezy488.
23. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):3959. (In Russ.) Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959.
24. Porthan K, Kenttä T, Niiranen TJ, et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. *Int J Cardiol.* 2019;276:125-9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.104.
25. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol (English Ed.)* 2018;37:435-46. doi:10.1016/j.repc.2017.07.010.
26. Rosenthal TM, Stahls PF, Abi Samra FM, et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population

- with systolic cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2015;12:1789-97. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.035.
27. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2017;38:3017-25. doi:10.1093/eurheartj/ehx331.
28. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455-90. doi:10.1093/europace/euw161.
29. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, et al. Association of P-Wave Abnormalities With Sudden Cardiac and Cardiovascular Death: The ARIC Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(2):e009314. doi:10.1161/CIRCEP.120.009314.
30. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death. Working Group on the preparation of the text of recommendations: Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenko Yu.N., Boytsov S.A. Chairman of the Committee of Experts: Ardashev A.V. 2nd edition. Moscow: Publishing house "Medpraktika-M", 2018. 247 p. (In Russ.) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Председатель комитета экспертов: Ардашев А.В. 2-е издание. Москва: Издательский дом "Медпрактика-М", 2018. 247 с. ISBN: 978-5-98803-397-4.
31. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Sotoodehnia N, et al. Electrocardiographic Deep Terminal Negativity of the P Wave in V 1 and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001387. doi:10.1161/JAHA.114.001387.
32. Chen LY, Soliman EZ. P Wave Indices — Advancing Our Understanding of Atrial Fibrillation-Related Cardiovascular Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:53. doi:10.3389/fcvm.2019.00053.
33. Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study. *Hear Rhythm*. 2015;12:155-62. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.044.



Сравнительная оценка стеноза аортального клапана методами двухмерной, трехмерной чреспищеводной эхокардиографии, компьютерной томографии и катетеризации сердца

Арипов М. А.¹, Кали А. С.², Таналиев Н. Н.¹, Мусаев А. А.¹, Рашбаева Г. С.¹, Даутов Т. Б.¹

Цель. Провести сравнительный анализ ультразвуковых, радиологических и инвазивных методов оценки стеноза аортального клапана (АоК).

Материал и методы. В данное исследование включены 33 пациента со стенозом АоК. Средний возраст пациентов составил 71,8±6,8 лет. Всем пациентам были выполнены стандартная и трехмерная эхокардиографии, компьютерная томография, а также катетеризация сердца.

Результаты. Площадь АоК по данным двухмерной эхокардиографии составила в среднем 0,58±0,21 мм², при катетеризации сердца 0,61±0,17 мм², по результатам трехмерной чреспищеводной эхокардиографии 1,13±0,42 мм² и мультиспиральной компьютерной томографии 0,88±0,48 мм². Различия между значениями статистически значимое, $p < 0.05$.

Заключение. В качестве рутинной диагностики АоК двухмерная эхокардиография является оптимальным методом исследования. При показаниях к радикальным методам лечения целесообразно выполнение трехмерной эхокардиографии или мультиспиральной компьютерной томографии.

Ключевые слова: аортальный стеноз, выводной тракт левого желудочка, эхокардиография, компьютерная томография.

Отношения и деятельность: нет.

¹Национальный научный кардиохирургический центр, Нур-Султан; ²АО Назарбаев университет, Нур-Султан, Казахстан.

Арипов М. А.* — д.м.н., зав. отделением интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-2413-5818, Кали А. С. — аспирант, ORCID: 0000-0003-3971-

1689, Таналиев Н. Н. — врач, рентгенохирург отделения интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7752-5524, Мусаев А. А. — к.м.н., зав. лаборатории катетеризации сердца, ORCID: 0000-0001-5440-6919, Рашбаева Г. С. — к.м.н., кардиолог отделения аритмологии, ORCID: 0000-0003-2695-2280, Даутов Т. Б. — д.м.н., профессор, зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-5267-0108.

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

АоК — аортальный клапан, АоК VT — интеграл скорости потока на уровне аортального клапана, ВТЛЖ — выводной тракт левого желудочка, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПАК — площадь аортального клапана, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, 2DЭхо — двухмерная эхокардиография, 3D ЧПЭхоКГ — трехмерная чреспищеводная эхокардиография.

Рукопись получена 29.10.2021

Рецензия получена 15.11.2021

Принята к публикации 22.11.2021



Для цитирования: Арипов М. А., Кали А. С., Таналиев Н. Н., Мусаев А. А., Рашбаева Г. С., Даутов Т. Б. Сравнительная оценка стеноза аортального клапана методами двухмерной, трехмерной чреспищеводной эхокардиографии, компьютерной томографии и катетеризации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4809. doi:10.15829/1560-4071-2021-4809

Comparative assessment of aortic valve stenosis using two-dimensional, three-dimensional transesophageal echocardiography, computed tomography and cardiac catheterization

Aripov M. A.¹, Kali A. S.², Tanaliev N. N.¹, Musaev A. A.¹, Rashbaeva G. S.¹, Dautov T. B.¹

Aim. To compare effectiveness of ultrasound, radiological and invasive methods for assessing aortic valve (AV) stenosis.

Material and methods. This study included 33 patients with AV stenosis. The mean age of the patients was 71.8±6.8 years. All patients underwent standard and three-dimensional echocardiography, computed tomography, and cardiac catheterization.

Results. According to two-dimensional echocardiography, the AV area averaged 0.58±0.21 mm², according to cardiac catheterization — 0.61±0.17 mm², according to three-dimensional transesophageal echocardiography — 1.13±0.42 mm², and according to multislice computed tomography 0.88±0.48 mm². The difference between the values was significant ($p < 0.05$).

Conclusion. For routine diagnosis of AV stenosis, two-dimensional echocardiography is the optimal research method. With indications for radical treatment methods, three-dimensional echocardiography or multislice computed tomography should be performed.

Keywords: aortic stenosis, left ventricular outflow tract, echocardiography, computed tomography.

Relationships and Activities: none.

¹National Research Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan; ²Nazarbayev University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Aripov M. A.* ORCID: 0000-0003-2413-5818, Kali A. S. ORCID: 0000-0003-3971-1689, Tanaliev N. N. ORCID: 0000-0001-7752-5524, Musaev A. A. ORCID: 0000-0001-5440-6919, Rashbaeva G. S. ORCID: 0000-0003-2695-2280, Dautov T. B. ORCID: 0000-0002-5267-0108.

*Corresponding author:
dr.aripov@gmail.com

Received: 29.10.2021 Revision Received: 15.11.2021 Accepted: 22.11.2021

For citation: Aripov M. A., Kali A. S., Tanaliev N. N., Musaev A. A., Rashbaeva G. S., Dautov T. B. Comparative assessment of aortic valve stenosis using two-dimensional, three-dimensional transesophageal echocardiography, computed tomography and cardiac catheterization. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4809. doi:10.15829/1560-4071-2021-4809

Измерение площади раскрытия аортального клапана (ПАК) имеет существенное значение как в оценке тяжести пациентов с аортальным стенозом, так и в определении тактики лечения. Для определения ПАК в эхокардиографии (ЭхоКГ) используется расчетный метод, который основан на уравнении непрерывности потока и требует непосредственного измерения диаметра выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) с доплеровскими показателями потока крови на уровне ВТЛЖ и аортального клапана (АоК) [1]. При расчете объема крови, протекающей через ВТЛЖ, используется формула площади круга. Этим самым возникает предположение о круглой форме ВТЛЖ. Однако изображения, полученные при компьютерной томографии (КТ) и трехмерной чреспищеводной ЭхоКГ (3D ЧПЭхоКГ), убедительно свидетельствуют об эллипсоидной форме ВТЛЖ [2, 3]. Такое расхождение может привести к некорректной оценке расчетной ПАК и, следовательно, истинной степени тяжести аортального стеноза. Закономерно возникает вопрос, насколько отличается ПАК, измеренная с учетом эллипсоидной формы ВТЛЖ, от значения, полученного с помощью уравнения непрерывности потока. Общеизвестно, что на доплеровские показатели кроме ПАК оказывают влияние такие факторы, как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), наличие сопутствующей клапанной регургитации, сократительная функция ЛЖ, диаметр аорты в восходящем отделе, угол между ультразвуковым лучом и направлением потока и другие [4]. При оценке ПАК во время катетеризации сердца доплеровские показатели не учитываются, что потенциально вызывает интерес к сравнению инвазивного значения ПАК с данными КТ и 3D ЧПЭхоКГ. В этой связи целью данного исследования послужила сравнительная оценка ПАК при его стенозе, рассчитанная методами традиционной двумерной ЭхоКГ (2DЭхо), КТ, 3D ЧПЭхоКГ и катетеризации сердца.

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента со стенозом АоК в стадии D согласно классификации Американской ассоциации сердца [5]. Всем пациентам были проведены стандартное 2DЭхо, 3D ЧПЭхоКГ с последующей обработкой изображений и расчетов в программе Qlab 10.0, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца и восходящего отдела аорты с контрастированием, а также инвазивное исследование сердечной гемодинамики с определением ПАК по формуле Горлина [6]. Критерий включения: пациенты с аортальным стенозом с клинической манифестацией в стадии C и D, без тяжелой сопутствующей патологии, и подписавшие информированное согласие. Местный комитет по этике исследований дал этическое одобрение исследования, все пациенты подписали письменное информированное согласие, и все

процедуры выполнялись в соответствии с международными принципами этики.

Все эхокардиографические показатели получены с использованием ультразвуковых систем Philips iE-33 и EPIQ с TEE-датчиками X7-2T (Philips Medical Systems).

Все линейные размеры сердца, включая ВТЛЖ, измерены в соответствии рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии [7]. Средний градиент трансаортального давления измерялся методом непрерывно-волновой доплерографии, а площадь аортального стеноза рассчитывали согласно уравнению непрерывности потока: $ПАК (cm^2) = ((диаметр ВТЛЖ)^2 \times 0,785 \times \text{скорость потока ВТЛЖ}) / (AoK VTI)^3$, где AoK VTI — интеграл скорости потока на уровне AoK. Интеграл скорости потока ВТЛЖ (ВТЛЖ VTI) измерялся в апикальной позиции в режиме импульсной доплерографии, и зона интереса располагалась в ВТЛЖ, ниже кольца AoK. Правильное позиционирование датчика обеспечивалось проверкой наличия гладких кривых спектральной скорости, связанных с щелчком закрытия AoK. Измерения ВТЛЖ рассчитывались на расстоянии 3 мм от плоскости кольца AoK в режиме 3D ЧПЭхоКГ и КТ [6]. На основании полученных данных рассчитывались площадь аортального отверстия и ВТЛЖ. Все линейные показатели выполнялись в середине фазы систолы, и при расчете использовались средние значения 3-4 измерений.

МСКТ с контрастированием и электрокардиографической синхронизацией проводилась на 64-спиральном компьютерном томографе Siemens SOMATOM с последующей реконструкцией данных в программе 3Mensio Structural Heart. Толщина аксиального среза изображения сердца при сканировании составляла 0,6 мм.

Катетеризация сердца проводилась по завершению неинвазивных исследований, в одну процедуру с чрескожной имплантацией AoK. Инвазивное исследование сердечной гемодинамики с определением ПАК по формуле Горлина выполнено на ангиографе Philips Asurion 7 с пакетом программы гемодинамика XperFlexCardio. Согласно формуле Горлина, ПАК равна отношению объема крови, протекающей через AoK во время систолы желудочков, к градиенту систолического давления на клапане, умноженному на константу 44,3, $ПАК = \text{сердечный выброс} / (\text{частота сердечных сокращений} \times \text{период систолического выброса} \times 44,3 \times \sqrt{\Delta P})$, где ΔP — средний градиент давления на аортальном потоке.

Статистический анализ. Соответствующие различия между методами оценивались попарным сравнением с использованием t-критерия Стьюдента. Для определения наличия или отсутствия линейной связи между двумя количественными показателями, а также тесноты и статистической значимости использовался критерий корреляции Пирсона. Для оценки

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

Общее количество пациентов	33
Средний возраст (лет), M±m	71,8±6,8
М/Ж	20/13 (60%/40%)
Площадь поверхности тела, M±m	1,80±0,23
Артериальная гипертензия	24 (75%)
Сахарный диабет	12 (37,5%)
Курение	24 (75%)
ИБС	19 (59,4%)
ФВ ЛЖ, %, M±m	42,3±13,4
NT-proBNP, пг/мл, M±m	7994±968,8
ХСН	3,2±0,21

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2
Размеры ВТЛЖ по данным ЭхоКГ и МСКТ

	Площадь ВТЛЖ (мм ²), M±m	Отношение длинной к короткой оси ВТЛЖ, M±m
2DЭхо	3,42±0,87*	
МСКТ	5,58±1,03*	1,32±0,15*
3D ЧПЭхоКГ	5,36±0,66*	1,28±0,11*

Примечание: * — $p=0,0001$ при степени свободы $F=67,7$.

Сокращения: ВТЛЖ — выводной тракт левого желудочка, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, 2DЭхо — двухмерная эхокардиография, 3D ЧПЭхоКГ — трехмерная чреспищеводная эхокардиография.

Таблица 3
Оценка ПАК, рассчитанная по данным МСКТ, катетеризации сердца и ЭхоКГ

	ПАК (мм ²), M±m
2DЭхо	0,58±0,21*
МСКТ	0,88±0,48*
3D ЧПЭхоКГ	1,13±0,42*
Катетеризация сердца	0,61±0,17*

Примечание: * — $p=0,0001$ при степени свободы $F=15,92$.

Сокращения: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПАК — площадь аортального клапана, 2DЭхо — двухмерная эхокардиография, 3D ЧПЭхоКГ — трехмерная чреспищеводная эхокардиография.

индивидуальных различий между ПАК с использованием различных методов использовался тест дисперсии ANOVA с повторными измерениями, скорректированный поправкой Бонферрони. Значение $p<0,05$ считалось статистически значимым. Все статистические тесты были выполнены с помощью программного обеспечения STATA версия 14.2.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Средний воз-

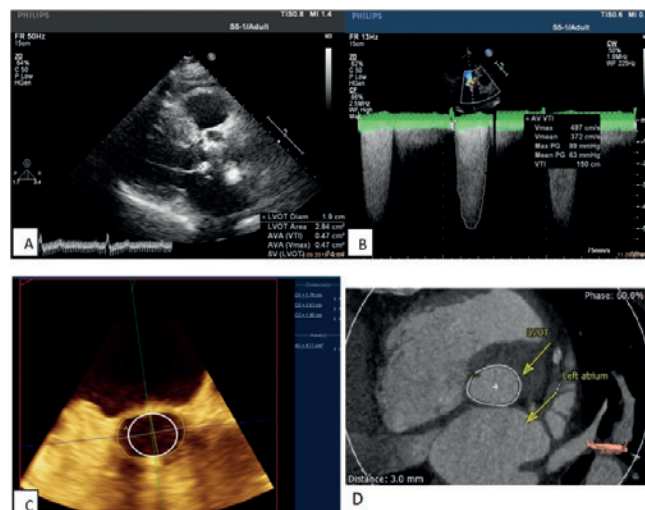


Рис. 1. На рисунке представлены ЭхоКГ (A, B), 3D ЧПЭхоКГ (C), МСКТ (D) ВТЛЖ одного и того же пациента. Диаметр ВТЛЖ в проекции парастеральной длинной оси (A) 1,9 см, Форма ВТЛЖ эллипсоидная (C, D). Круг, очерченный белым цветом внутри ВТЛЖ, имеет диаметр 1,9 см, что соответствует представлениям о форме ВТЛЖ, согласно расчетному методу.

раст пациентов составил $71,8\pm6,8$ лет. У большинства пациентов имелась сопутствующая патология, среди которых наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (75%), сахарный диабет (37,5%). Конечнo-диастолическое давление в ЛЖ составило в среднем $24,3\pm3,5$ мм рт.ст., а уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида $7994\pm968,8$ пг/мл, что свидетельствовало о существенном влиянии аортального стеноза на внутрисердечную гемодинамику.

У 21 обследуемого фракция выброса (ФВ) ЛЖ была $>50\%$, а у 12 больных ФВ $<30\%$. При этом средний функциональный класс (NYHA) составил $3,2\pm0,21$. Таким образом, в исследование были включены больные с клинической манифестацией аортального стеноза в стадии D.

Исходно, для количественной оценки ПАК рассчитывалась площадь ВТЛЖ. В таблице 2 представлены значения площади поперечного сечения ВТЛЖ, измеренные нижеперечисленными методами.

Согласно полученным данным, площадь ВТЛЖ, измеренная при стандартной 2DЭхо, достоверно меньше, чем по данным КТ и 3D ЧПЭхоКГ. Сравнение данного показателя с применением дисперсионного анализа для множественных сравнений между указанными методами выявило статистически значимую разницу $p=0,0001$ при степени свободы $F=67,7$.

Разница между двумя группами определена с применением теста парного t-критерия Стьюдента, с помощью которого выявлена статистически значимая разница ($p=0,0001$) между 3D ЧПЭхоКГ и 2DЭхо, в то время как между 3D ЧПЭхоКГ и МСКТ значимое различие не обнаружено ($p=0,34$). Для ко-

личественной оценки эллипсоидной формы ВТЛЖ рассчитано отношение длинной оси к короткой, которая составила $1,32 \pm 0,15$ по данным МСКТ и $1,28 \pm 0,11$ по данным 3D ЧПЭхоКГ. Разница между ними оказалась недостоверной, $p=0,1$.

На рисунке 1 представлены форма ВТЛЖ по данным 2DЭхо, 3D ЧПЭхоКГ и МСКТ одного и того же пациента.

ПАК рассчитывалась как произведение площади ВТЛЖ, измеренной при 3D ЧПЭхоКГ и КТ, на интеграл скорости аортального потока, полученный при 2DЭхо. В таблице 3 представлены данные площади аортального отверстия, рассчитанные при 2DЭхо, КТ, 3D ЧПЭхоКГ и катетеризации сердца.

Дисперсионный анализ множественного сравнения данных четырех методов исследования выявил достоверную разницу между ними, где $p=-0,0001$ при степени свободы $F=-15,92$

Сравнение попарно ПАК по данным КТ и 3D ЧПЭхоКГ не выявило статистически значимого различия. Также не обнаружена достоверность различий между стандартной методикой определения ПАК с аналогичным показателем, рассчитанным при зондировании. Корреляция между ПАК по данным МСКТ и средним градиентом давления на АоК составила $-0,31$.

Обсуждение

В работах Flachkamp FA (2015), Caballero L, et al. (2017) отмечается, что ПАК по данным МСКТ, а значит измеренная с учетом эллипсоидной формы ВТЛЖ, не имеет статистически значимых различий с аналогичным показателем, рассчитанным при ЭхоКГ с использованием уравнения непрерывности потока [2, 3]. Однако данные Anger T, et al. (2014) свидетельствуют о противоположном [8]. Очевидно, что на значение ПАК влияют факторы, обусловленные особенностями того или иного метода диагностики. Так, использование в формуле доплеровских показателей приводит к тому, что на полученное значение оказывает влияние ФВ ЛЖ, сердечный выброс, гипертрофия ЛЖ, наличие митральной, аортальной регургитации, диаметр аорты в восходящем отделе, периферическое сосудистое сопротивление [4, 9]. Особенностью же данного исследования является сравнение наиболее часто используемых в клинической практике различных методов исследования, включая МСКТ, 3D ЧПЭхоКГ, 2DЭхо и катетеризацию сердца. Как показали полученные данные, у всех пациентов значения ПАК по данным 2DЭхо и катетеризации сердца были достоверно меньше, в среднем на 30% от значений, полученных при МСКТ и 3D ЧПЭхоКГ. При стандартной ЭхоКГ ПАК меньше, чем при КТ из-за того, что размеры ВТЛЖ в действительности больше, чем предполагается в уравнении непрерывности потока [10, 11].

Преимуществом инвазивного метода является возможность оценить влияние периферического сосудистого сопротивления, диаметра аорты в восходящем отделе на градиент давления. Предлагаемые уравнения, применяющиеся в 2DЭхо и учитывающие феномен восстановления давления, не обладают достаточной точностью [12]. Однако, как показали результаты исследования, и при инвазивном методе расчета ПАК меньше, чем при КТ и 3D ЧПЭхоКГ. Это вызвано использованием в формуле Горлина межпикового, а не пикового градиента давлений [6]. Поскольку пиковые значения давлений в ЛЖ и в аорте достигаются не одновременно, межпиковый градиент всегда меньше пикового. Потому градиент давления, рассчитанный на основе упрощенного уравнения Бернулли при доплеровском исследовании выше, чем измеренное непосредственно инвазивное давление.

Таким образом, при методах, основанных на расчетах, существуют факторы, приводящие к переоценке тяжести аортального стеноза. Методы, основанные на визуализации клапанного аппарата, не имеют подобных ограничений. Тем не менее деформация краев створок, кальциноз, утолщение могут затруднить оценку раскрытия АоК планиметрическим способом как при КТ, так и 3D ЧПЭхоКГ [3, 9]. Более того, такой способ дает представление об анатомической площади открытия АоК, которая закономерно больше, чем эффективная площадь открытия клапана. Потому гибридная оценка, используемая в данном исследовании, позволяет рассчитать именно эффективную ПАК без учета факторов, затрудняющих визуализацию [10, 11]. Тем не менее корреляция между пиковым градиентом давления и ПАК продемонстрировала слабую связь. Согласно литературным данным, корреляция между градиентом давления на АоК и его площадью открытия высокая, но при синусовом ритме, сохранной сократительной функции ЛЖ, отсутствии патологической регургитации [12]. В настоящем исследовании низкая корреляция вызвана разнородной группой обследуемых, включая пациентов с сердечной недостаточностью. Этот факт, с одной стороны, косвенно отражает влияние low-flow на градиент давления, с другой стороны, показывает необходимость учитывать в оценке аортального стеноза более чувствительные к нарушению сократительной функции ЛЖ показатели, как деформация миокарда, скорость деформации [13], использование которых повышает диагностическую точность при иной клапанной патологии. Так или иначе, на сегодняшний день в количественной оценке аортального стеноза визуализирующие методы исследования 3D ЧПЭхоКГ, МСКТ все же имеют большую диагностическую точность, чем методы, основанные на использовании уравнений.

Представляет практический интерес, что мета-анализ исследований, сравнивающих МСКТ и 3D ЧПЭхоКГ, выявил высокую корреляцию между двумя методами (Mork C, et al. (2021)) в оценке таких показателей, как диаметр аортального кольца, периметр, наибольший и наименьший диаметры аортального кольца, однако данные, касающиеся ВТЛЖ, не приводятся [14]. В данное исследование включены пациенты с аортальным стенозом в стадии D, планируемые на транскатетерную имплантацию AoK, соответственно, основная группа заведомо представлена больными с ПАК $0,58 \pm 0,21$ мм² по 2DЭхо, $1,13 \pm 0,42$ мм² по результатам 3D ЧПЭхоКГ. При этом пациенты с начальным и умеренным аортальным стенозом не были вовлечены в исследование, что можно считать его ограничением.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о переоценке тяжести стеноза AoK методом 2DЭхо. Тем не менее в выявлении аортального стеноза 2DЭхо остается оптимальным методом диагностики. Однако при необходимости корректной оценки стеноза, к примеру, при отборе пациентов на транскатетерную имплантацию AoK и/или на протезирование, сопутствующей низкой ФВ ЛЖ, полученные данные акцентируют внимание на обязательной оценке аортального стеноза с применением 3D ЧПЭхоКГ и/или МСКТ.

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

Литература/References

- Alekhin MN. Classification of stages of severe aortic stenosis based on the prevalence of extravalvular heart damage. *Kardiologiya*. 2021;61(1):98-103. (In Russ.) Алехин М.Н. Классификация стадий выраженного аортального стеноза на основе распространенности внеклапанного поражения сердца. *Кардиология*. 2021;61(1):98-103. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1024.
- Caballero L, Saura D, Oliva-Sandoval MJ, et al. Three-Dimensional Morphology of the Left Ventricular Outflow Tract: Impact on Grading Aortic Stenosis Severity. *Clinical investigation valvular heart disease*. 2017;30:28-35. doi:10.1016/j.echo.2016.10.006.
- Flachskampf FA. Stenotic Aortic Valve Area: Should it Be Calculated From CT Instead of Echocardiographic Data? *JACC: Cardiovascular imaging*. 2015;8:258-60. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.012.
- Saitoh T, Shiota M, Izumo M, et al. Comparison of Left Ventricular Outflow Geometry and Aortic Valve Area in Patients With Aortic Stenosis by 2-Dimensional Versus 3-Dimensional Echocardiography. *The American journal of Cardiology*. 2012;109:1626-31. doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.391.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. ACC/AHA Guideline for the Management of patients with Valvular Heart disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, 2020. *Circulation*. 2021;143:e09-e33. doi:10.1161/CIR.0000000000000923.
- Tardif JC, Rodrigues AG, Hardy JF, et al. Simultaneous Determination of Aortic Valve Area by the Gorlin Formula and by Transesophageal Echocardiography Under Different Transvalvular Flow Conditions: Evidence That Anatomic Aortic Valve Area Does Not Change With Variations in Flow in Aortic Stenosis. *Journal of the ACC*. 1997;29(6):1296-302. doi:10.1016/s0735-1097(97)00060-0.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart Journal*. 2017;38:2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Anger T, Bauer V, Plachtzik C, et al. Non-invasive and invasive evaluation of aortic valve area in 100 patients with severe aortic valve stenosis: Comparison of cardiac computed tomography with ECHO (transesophageal/transthoracic) and catheter examination. *Journal of Cardiology*. 2014;63:189-97. doi:10.1016/j.jjcc.2013.08.002.
- Kamperidis V, Van Rosendaal PJ, Katsanos S, et al. Low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: reclassification of severity by fusion of Doppler and computed tomographic data. *European Heart Journal*. 2015;36:2087-96. doi:10.1093/eurheartj/ehv188.
- Clavel MA, Malouf J, Messika-Zeitoun D, et al. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(3):248-57. doi:10.1016/j.jcmg.2015.01.009.
- Michelen H, Margaryan E, Miller FA, et al. Inconsistent echocardiographic grading of aortic stenosis: is the left ventricular outflow tract important? *Heart*. 2013;99:921-31. doi:10.1136/heartjnl-2012-302881.
- Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, et al. Expert consensus document on the assessment of the severity of aortic valve stenosis by echocardiography to provide diagnostic conclusiveness by standardized verifiable documentation. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109:271-88. doi:10.1007/s00392-019-01539-2.
- Buziashvili Yul, Koksheneva IV, Asymbekova EU, et al. Left ventricular and papillary muscles deformation in patients with coronary artery disease and ischemic mitral regurgitation. *Russ Jour Card and Cardiovasc Surg=Kard i serd-sosud khir*. 2019;12(2):100-9. (In Russ.) Бузишвили Ю.И., Кокшенева И.В., Асымбекова Е.У. и др. Деформация миокарда левого желудочка и папиллярных мышц митрального клапана у больных с ишемической болезнью сердца и ишемической митральной регургитацией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(2):100-9. doi:10.17116/kardio201912021100.
- Mork C, Wei M, Jiang W, et al. Aortic Annular Sizing Using Novel Software in Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):751. doi:10.3390/diagnostics11050751.

Анализ ПРИчин развития Оклюзии лучевой артерии и способов ее предотвращения при использовании Радиального доступа для Интервенционных вмешательств. Результаты исследования АПРИОРИ

Огнерубов Д. В.¹, Проваторов С. И.¹, Меркулов Е. В.¹, Терещенко А. С.¹, Купина К. И.², Погорелова О. А.¹, Трипотень М. И.¹, Балахонова Т. В.¹, Кайралиев Д. М.³, Гроссман А. Э.⁴, Осокина А. К.¹, Потехина А. В.¹, Самко А. Н.¹

Цель. Изучить предикторы возникновения окклюзии лучевой артерии (ОЛА) и способы её предотвращения после интервенционных вмешательств, выполненных лучевым доступом.

Материал и методы. Исследование состояло из проспективного и ретроспективного фрагментов. Общее число включенных пациентов составило 2284. Ретроспективно рассматривались пациенты, проходившие интервенционные вмешательства через лучевую артерию в различных медицинских организациях. В проспективное исследование было включено 1284 пациента, подлежащих интервенционному лечению. Пациентов рандомизировали в две группы: 1 группе гемостаз был выполнен в течение 4 ч, во 2 группе >6 ч. Всем пациентам выполнялся прикватный тест Барбо с пульсоксиметром и ультразвук артерий доступа для определения проходимости лучевой артерии и её окклюзии.

Результаты. Частота ОЛА в ретроспективной части исследования составила 21,8%; в проспективном фрагменте исследования ОЛА отмечена в 10,1% при пролонгированном гемостазе и 1,4% при коротком гемостазе ($p < 0,001$). Предикторами стойкой ОЛА были сахарный диабет 2 типа (отношение шансов (ОШ) 1,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-3,4, $p = 0,03$) и увеличение длительности гемостаза на 1 ч (ОШ 1,2, 95% ДИ 1,1-1,3, $p < 0,001$). При анализе ретроспективной части предикторами ОЛА были индекс массы тела (ОШ 1,06, 95% ДИ 1,02-1,09, $p = 0,002$), женский пол (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,4-0,9, $p = 0,02$), курение (ОШ 1,38, 95% ДИ 1-1,91, $p = 0,047$). Назначение статинов в разных дозировках, а также антигипертензивных и противоишемических препаратов не оказали значимое влияние на возникновение окклюзии лучевой артерии. **Заключение.** Основными предикторами ОЛА являлись сахарный диабет 2 типа, увеличение длительности гемостаза, женский пол, курение и величина отношения диаметра артерии к диаметру интродюсера. Прием статинов, противоишемических и антигипертензивных препаратов не оказывает прогностического влияния на частоту ОЛА.

Ключевые слова: лучевой доступ, окклюзия лучевой артерии, осложнения, ишемическая болезнь сердца, коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ ФНКСМ ФМБА России, Москва, Россия; ³Городская клиническая больница № 7 города Алма-Аты, Алма-Ата, Казахстан; ⁴ГАУЗ, Московской области Центральная городская клиническая больница города Реутов, Реутов, Россия.

Огнерубов Д. В.* — врач первого отделения рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4781-2773, Проваторов С. И. — д.м.н., в.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7936-3634, Меркулов Е. В. — д.м.н., с.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-9875-2590, Терещенко А. С. — к.м.н., н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4198-0522, Купина К. И. — спортивный врач сборной команды России по парному фигурному катанию, ORCID: 0000-0002-3570-4150, Погорелова О. А. — к.м.н., с.н.с. отдела ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Трипотень М. И. — к.м.н., н.с. отдела ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Балахонова Т. В. — д.м.н., руководитель группы сосудистых исследований, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Кайралиев Д. М. — интервенционный хирург отделения рентгенинтервенционных методов лечения, ORCID: 0000-0003-0464-798X, Гроссман А. Э. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения, ORCID: 0000-0002-8947-1604, Осокина А. К. — лаборант исследовательского отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-8127-4609, Потехина А. В. — к.м.н., н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-9290-9884, Самко А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-1808-3484.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Ferux_2008@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронароангиография, ЛА — лучевая артерия, ЛД — лучевой доступ, ОКС — острый коронарный синдром, ОЛА — окклюзия лучевой артерии, ОШ — отношение шансов, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 17.09.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 27.10.2021



Для цитирования: Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Меркулов Е. В., Терещенко А. С., Купина К. И., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Балахонова Т. В., Кайралиев Д. М., Гроссман А. Э., Осокина А. К., Потехина А. В., Самко А. Н. Анализ ПРИчин развития Оклюзии лучевой артерии и способов ее предотвращения при использовании Радиального доступа для Интервенционных вмешательств. Результаты исследования АПРИОРИ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4695. doi:10.15829/1560-4071-2021-4695

Analysis of radial artery occlusion causes and methods of its prevention after interventions using radial access. Results of the APRIORI study

Ognerubov D. V.¹, Provatorov S. I.¹, Merkulov E. V.¹, Tereshchenko A. S.¹, Kupina K. I.², Pogorelova O. A.¹, Tripoten M. I.¹, Balakhonova T. V.¹, Kairaliev D. M.³, Grossman A. E.⁴, Osokina A. K.¹, Potekhina A. V.¹, Samko A. N.¹

Aim. To study predictors of radial artery occlusion (RAO) and ways to prevent it after interventions using radial access.

Material and methods. The study consisted of prospective and retrospective parts. The total number of included patients was 2284. Patients undergoing interventions by radial access in various medical organizations were retrospectively considered. The prospective study included 1284 patients who were subject to

interventional treatment. Patients were randomized into two groups as follows: in group 1, hemostasis was performed within 4 hours, in group 2 — >6 hours. All patients underwent a bedside Barbeau test with a pulse oximeter and an ultrasound of access arteries to determine the radial artery patency/occlusion.

Results. The RAO rate in the retrospective part was 21,8%, while in the prospective one — 10,1% with long-term hemostasis and 1,4% with short-term hemostasis

($p < 0,001$). Predictors of RAO were type 2 diabetes (odds ratio (OR), 1,9, 95% confidence interval (CI), 1,1-3,4, $p = 0,03$) and an increase in hemostasis duration by 1 hour (OR, 1,2, 95% CI, 1,1-1,3, $p < 0,001$). When analyzing the retrospective part, the predictors of RAO were body mass index (OR, 1,06, 95% CI, 1,02-1,09, $p = 0,002$), female sex (OR, 0,6, 95% CI, 0,4-0,9, $p = 0,02$), smoking (OR, 1,38, 95% CI, 1-1,91, $p = 0,047$). The administration of statins in different dosages, as well as antihypertensive and anti-ischemic agents, did not have a significant effect on the RAO rate.

Conclusion. The main predictors of RAO were type 2 diabetes, an increase in hemostasis duration, female sex, smoking, and the artery-to-introducer diameter ratio. Taking statins, anti-ischemic and antihypertensive agents does not have a protective effect on RAO rate.

Keywords: radial access, radial artery occlusion, complications, coronary artery disease, coronary angiography, percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ²Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia; ³City Clinical Hospital № 7, Alma-Ata, Kazakhstan; ⁴Reutov Central City Clinical Hospital, Reutov, Russia.

Ognerubov D.V.* ORCID: 0000-0002-4781-2773, Provatorov S.I. ORCID: 0000-0002-7936-3634, Merkulov E.V. ORCID: 0000-0001-9875-2590, Tereshchenko A.S. ORCID: 0000-0002-4198-0522, Kupina K.I. ORCID: 0000-0002-3570-4150, Pogorelova O.A. ORCID: 0000-0001-7897-4727, Tripoten M.I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Balakhonova T.V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Kairaliyev D.M. ORCID: 0000-0003-0464-798X, Grossman A.E. ORCID: 0000-0002-8947-1604, Osokina A.K. ORCID: 0000-0001-8127-4609, Potekhina A.V. ORCID: 0000-0001-9290-9884, Samko A.N. ORCID: 0000-0003-1808-3484.

*Corresponding author:

Ferux_2008@mail.ru

Received: 17.09.2021 **Revision Received:** 11.10.2021 **Accepted:** 27.10.2021

For citation: Ognerubov D.V., Provatorov S.I., Merkulov E.V., Tereshchenko A.S., Kupina K.I., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Balakhonova T.V., Kairaliyev D.M., Grossman A.E., Osokina A.K., Potekhina A.V., Samko A.N. Analysis of radial artery occlusion causes and methods of its prevention after interventions using radial access. Results of the APRIORI study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4695. doi:10.15829/1560-4071-2021-4695

Лучевой доступ (ЛД) все чаще используется для диагностических и интервенционных процедур, становясь предпочтительным в большинстве стран мира [1]. В основном это обусловлено большим количеством данных обсервационных и крупных рандомизированных исследований, демонстрирующих, что ЛД ассоциируется не только со снижением риска кровотечения в месте доступа и сосудистых осложнений, но и со снижением смертности в подгруппах пациентов высокого риска, например, с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Это способствовало тому, что Европейское общество кардиологов рекомендует ЛД вместо феморального доступа для пациентов с ОКС (показания 1А класса) [2].

Окклюзия лучевой артерии (ОЛА) является наиболее частым постоперационным осложнением ЛД. Хотя в большинстве случаев оно бессимптомно с точки зрения ишемии кисти, однако исключает проведение интервенционных вмешательств через артерию в будущем. В частности, пациенты с высоким риском кровотечения могут быть лишены преимуществ ЛД в случае повторных процедур, а радиальный артериальный кондуит не может быть использован в случае направления на операцию аортокоронарного шунтирования. Последние данные свидетельствуют о клинических преимуществах использования лучевых кондуитов по сравнению со стандартными трансплантатами из подкожной вены, и Европейское общество кардиологов совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальной хирургии в 2018г рекомендовали использовать лучевую артерию (ЛА) (класс 1В) для проведения аортокоронарного шунтирования [3]. ОЛА также ограничивает использование ЛА для создания артериовенозных фистул у пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

Поэтому профилактика ОЛА имеет огромное клиническое значение и должна быть одним из основных приоритетов интервенционного вмешательства [4]. Однако “реальная” частота ОЛА, о которой сообщают опытные центры чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), остается высокой [5], при этом наблюдается большой разброс в применении стратегий профилактики ОЛА [6]. В данной работе представлено исследование, направленное на выяснение причин развития ОЛА, а также способов снижения вероятности развития этого осложнения.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие до включения в исследование.

Протокол исследования предполагал два этапа: проспективный и ретроспективный. В ретроспективное исследование было включено 1 тыс. пациентов, которым ранее уже были выполнены коронароангиография (КАГ) или ЧКВ в разных медицинских учреждениях. В проспективном исследовании изучалось оптимальное время послеоперационного гемостаза и было включено 1284 пациента с ишемической болезнью сердца, поступившие в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России с 2015 по 2018гг. Исключались пациенты с ОКС, врожденной коагулопатией, получающие антикоагулянты, с окклюзией обеих ЛА. Для выявления анатомических особенностей, а также проходимости ЛА, пациентам в иссле-

Таблица 1

Фармакологическая терапия

Группа лекарственного препарата	Количество пациентов/процент
Блокаторы циклооксигеназы	1846 (92,4%)
Блокаторы P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов	368 (18,4%)
Бета-адреноблокаторы	1816 (90,9%)
Блокаторы медленных кальциевых каналов	248 (12,4%)
Нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат)	422 (21,1%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	1453 (72,7%)
Статины	20 (34,5%)

довании выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий предплечья.

Для лечения основного, а также сопутствующих заболеваний пациенты получали антигипертензивную и противоишемическую терапию, подробно указанную в таблице 1.

Подробный дизайн исследования с количеством включенных и исключенных пациентов представлен на рисунке 1. Рандомизация на получение короткого (группа 1) ($n=495$) и пролонгированного гемостаза (группа 2) ($n=503$) была выполнена по методу конвертов. В группе пролонгированного гемостаза повязка удалялась в сроки >6 ч, в группе короткого гемостаза — в срок до 4 ч после проведения интервенционного вмешательства. После гемостаза всем пациентам была выполнена проверка проходимости ЛА обратным тестом Барбо с пульсоксиметром, который располагался на указательном пальце. Положительный тест Барбо (наличие плетизмографической кривой на пульсоксиметре при пережатии локтевой артерии) свидетельствовал о проходимости ЛА. При отрицательном результате теста, который подтверждался исчезновением плетизмографической кривой, проводился метод нефармакологической реканализации. Для этого ипсилатеральную локтевую артерию пережимали на 1 ч и повторяли обратный Барбо тест для подтверждения или опровержения восстановления проходимости по ЛА. Через 24 ч пациентам с ОЛА выполнялось УЗИ артерий предплечья для подтверждения окклюзии. Кровотечение места пункции отмечалось при активном поступлении артериальной крови из места пункции, а в случае наложенной повязки мокнувшая повязка принималась за признак кровотечения. При этом выполнялась повторная компрессия ЛА с наложением повязки.

Клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 2. Ультразвуковые характеристики пациентов в проспективном и ретроспективном фрагментах исследования представлены в таблице 3.

Статистический анализ. Все переменные были проанализированы для определения типа распределения. Различия между нормально распределенными

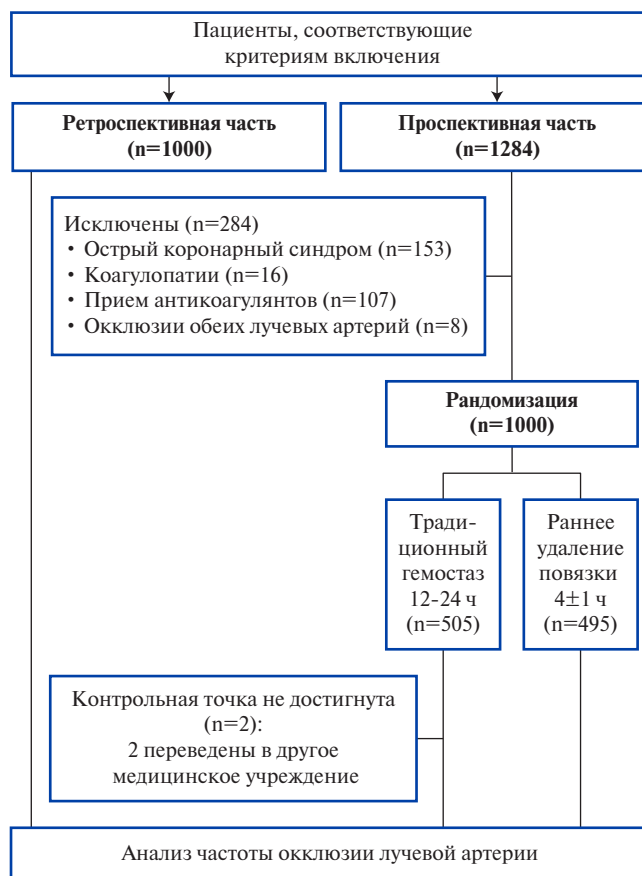


Рис. 1. Общий дизайн исследования.

ми непрерывными переменными оценивались с помощью t-теста Стьюдента, а при неизвестном законе распределения переменных их оценку проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Различия между категориальными переменными оценивались с помощью теста хи-квадрат или точного теста Фишера. Для одномоментного анализа трех независимых групп использовался однофакторный дисперсионный анализ. Логистическая регрессия с бинарной зависимой переменной использовалась для проведения многовариантного анализа, чтобы определить влияние всех соответствующих переменных на первичную конечную точку с помощью прямого отбора. Площадь под кривой (ROC) использовалась для

Таблица 2

Клинико-анамнестические характеристики пациентов в исследовании

Показатель	Ретроспективный фрагмент (n=1000)	Проспективный фрагмент (n=998)	P
Возраст, лет	62,2±10,1	61,4±9,4	0,06
Мужчины/женщины	818 (81,8%)/182 (18,2%)	709 (70,9%)/209 (20,9%)	<0,001
Рост, см	170,7±15,4	172,9±7,4	0,01
Вес, кг	86,4±16,3	84±12,3	<0,001
Индекс массы тела	29,7±7,9	28,1±4,7	<0,001
Курение в настоящее время	295 (29,5%)	253 (25,3%)	0,04
Сахарный диабет	218 (21,8%)	225 (22,5%)	0,74
Дислипидемия	428 (42,8%)	287 (28,7%)	<0,001
Артериальная гипертензия	873 (87,3%)	904 (90,4%)	0,02
Диаметр лучевой артерии	2,2±0,6	2,3±0,5	0,05
Площадь поверхности тела, м ²	2,1±0,2	2,0±0,2	0,01
Общий холестерин, ммоль/л	4,64±1,26	5,33±1,31	0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,11±0,22	1,09±0,24	0,79
ХС ЛНП, ммоль/л	2,82±1,38	3,51±1,33	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,55±0,62	1,57±0,56	0,85

Сокращения: ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 3

Ультразвуковые характеристики пациентов в проспективном и ретроспективном фрагментах исследования

Анатомические особенности	Проспективный фрагмент (n=998)	Ретроспективный фрагмент (n=1000)	Значимость, P
S-образный изгиб	58 (5,8%)	64 (6,4%)	0,58
C-образный изгиб	42 (4,2%)	44 (4,4%)	0,83
Высокое отхождение лучевой артерии	66 (6,6%)	60 (6%)	0,57
Кальциноз стенок артерий	19 (1,9%)	18 (1,8%)	0,86
Дупликация плечевой артерии	14 (1,4%)	13 (1,3%)	0,84
Пролонгированный стеноз лучевой артерии	54 (5,4%)	49 (4,9%)	0,61
Аберрантная лучевая артерия	19 (1,9%)	18 (1,8%)	0,86
Организованная гематома	10 (1%)	8 (0,8%)	0,63
Реканализированная окклюзия	13 (1,3%)	16 (1,6%)	0,58

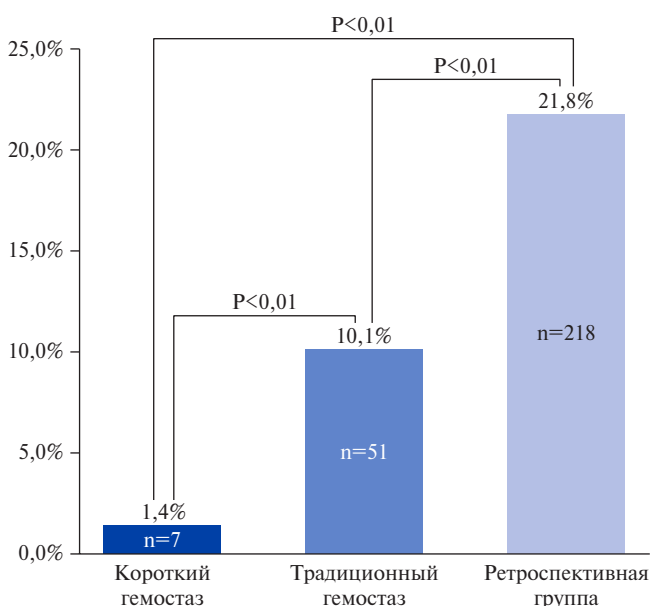


Рис. 2. Частота ОЛА в проспективном и ретроспективном фрагментах исследования.

оценки соответствия модели. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$. Анализ проводился с использованием R 3.4.4 software (R Core Team, Австрия).

Результаты

Клинико-анамнестические и периоперационные характеристики пациентов по группам пролонгированного и короткого гемостаза представлены в таблице 4, они были сопоставимы. Важно, что ОЛА через 24 ч после интервенционного вмешательства встречалась в 1,4% случаев в 1 группе (короткий гемостаз) и 10,1% во 2 группе (пролонгированный гемостаз) ($p < 0,01$), в ретроспективном исследовании — 21,6% ($p < 0,01$) (рис. 2). Все пациенты, имевшие ОЛА, были вызваны на контроль проходимость ЛА через 6 мес. В группе короткого гемостаза спонтанная реканализация наблюдалась в 14,3% случаев, в группе пролонгированного в 11,8% ($p = 0,85$). Независимых предикторов спонтанной реканализации выявить не удалось. Клинические симптомы, сопровождающие

Таблица 4

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов проспективного исследования

Показатель	Группа 1 (n=495)	Группа 2 (n=503)	P
Возраст, лет	61,6±9,9	61,1±9	0,42
Рост, см	172,9±8,0	172,8±6,6	0,67
Вес, кг	83,9±13,6	84,1±11	0,75
Индекс массы тела	28,1±3,8	28,1±2,9	0,32
Курение	131 (26%)	122 (24%)	0,63
Сахарный диабет	103 (20%)	122 (25%)	0,21
Дислипидемия	133 (26%)	150 (30%)	0,33
Мужской пол	365 (73%)	344 (68,8%)	0,24
Артериальная гипертензия	443 (89%)	461 (92%)	0,12
Диаметр правой лучевой артерии, мм	2,25±0,38	2,31±0,5	0,33
Площадь поверхности тела, м ²	2,0±0,19	2,0±0,16	0,89
Общий холестерин, ммоль/л	5,26±1,33	5,32±1,28	0,72
ЛВП, ммоль/л	1,09±0,23	1,11±0,22	0,78
ЛНП, ммоль/л	3,51±1,31	3,46±1,38	0,82
Триглицериды, ммоль/л	1,55±0,52	1,53±0,55	0,89
Частота ЧКВ	253 (50%)	250 (51%)	0,92
Смена доступа	4 (1%)	6 (1%)	0,78
Время флюороскопии, мин	10,1±10	10,2±9,3	0,88
Время процедуры, мин	23,9±10,8	23,6±10,1	0,78
Спазм лучевой артерии	30 (6%)	31 (6,2%)	1,0
Отношение артерия/интродюсер	0,9±0,1	0,9±0,1	0,64
Длительность гемостаза, ч	3,3±0,4	18,7±3,2	<0,001

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 5

Частота кровотечений места доступа в проспективном исследовании

	Группа 1 (n=495)	Группа 2 (n=503)	Достоверность, p
Кровотечение в течение одного часа, %	10,9%	11,3%	0,83
Кровотечение после удаления повязки, %	0,8%	0,8%	1

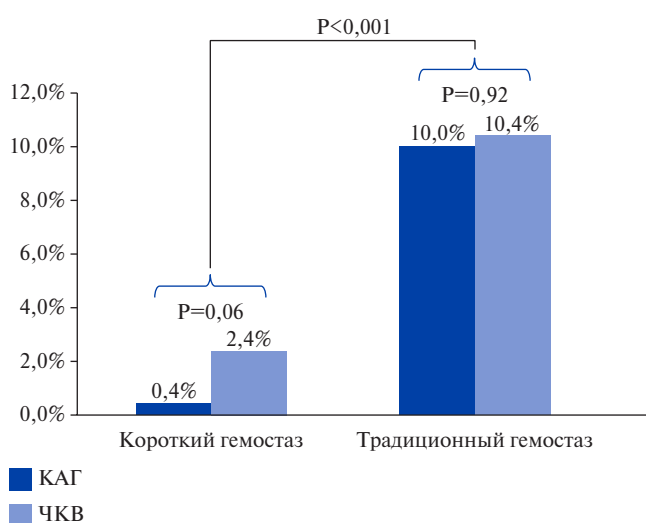


Рис. 3. Частота ОЛА в группах КАГ и ЧКВ после короткого и традиционного гемостаза.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

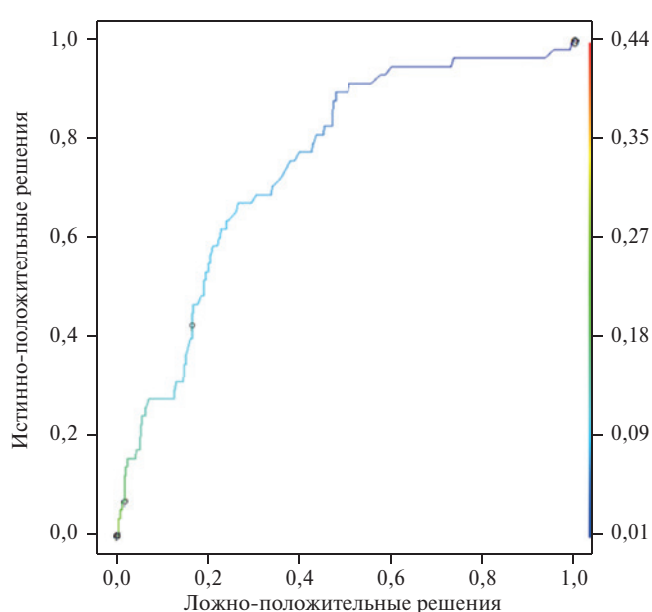


Рис. 4. ROC-кривая предсказательной модели стойкой ОЛА.

Таблица 6

Предикторы и тенденции ранней ОЛА в проспективном исследовании

Переменная	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Уровень значимости, p
ИМТ	1,7	1-2,8	0,05
Отношение артерия/интродюсер	0,1	0,01-0,76	0,03
Длительность гемостаза	1,08	1,04-1,12	<0,001
Женский пол	0,6	0,3-1,1	0,09
Спазм лучевой артерии	0,15	0,01-0,76	0,09

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 7

Ультразвуковые характеристики ЛА в ретроспективном исследовании

Характеристика	ОЛА (n=218)	Без ОЛА (n=782)	P
S-образный изгиб	14 (6,4%)	50 (6,4%)	0,98
C-образный изгиб	8 (3,7%)	36 (4,6%)	0,56
Отхождение лучевой артерии от плечевой	9 (4,1%)	52 (6,6%)	0,17
Кальциноз стенки лучевой артерии	5 (2,3%)	13 (1,6%)	0,52
Дупликация плечевой артерии	0 (0%)	13 (1,6%)	0,18
Пролонгированный стеноз	15 (6,9%)	34 (4,3%)	0,12
Аберрантная лучевая артерия	0 (0%)	18 (2,3%)	0,11
Гематома места доступа	1 (0,5%)	12 (1,5%)	0,24
Реканализированная окклюзия	1 (0,5%)	15 (1,9%)	0,23

Сокращение: ОЛА — окклюзия лучевой артерии.

Таблица 8

Препараты и дозировки статинов, применявшихся в ретроспективном исследовании

Лекарственный препарат	Процент от максимальной дозы (n — количество пациентов)						
	6,25%	12,5%	18,75%	25%	37,5%	50%	100%
Симвастатин	0	19	0	15	0	3	0
Розувастатин	0	7	1	84	3	66	1
Флувастатин	0	0	0	0	0	0	7
Аторвастатин	1	149	0	539	2	85	8

ОЛА, включали онемение, жжение, покалывание в области указательного и большого пальцев (n=8, 13,8%) с последующим регрессом клиники на 3 день у всех пациентов.

Гематомы 1-2 степени (по шкале EASY [7]) были выявлены в 6,5% случаев в 1 группе и 6,8% во 2 группе (p=0,79), гематомы 3 степени встречались в 0,2% и 0,4% (p=0,56) случаев, соответственно. Частота кровотечений представлена в таблице 5.

В 1 группе частота ОЛА после КАГ была 0,4%, после ЧКВ — 2,4% (p=0,06). А в группе 2 частота ОЛА после ЧКВ была 10%, а после КАГ 10,4% (p=0,92). Результаты наглядно представлены на рисунке 3.

Факторами, ассоциированными с исходом в виде стойкой ОЛА (информационный критерий Акаике модели составил AIC=402, площадь под кривой (AUC) =0,75) (рис. 4), были: сахарный диабет (отношение шансов (ОШ) 1,9, 95%, доверительный интервал (ДИ) 1,1-3,4, p=0,03) и продолжительность гемостаза (ОШ 1,2, 95% ДИ 1,1-1,3, p<0,001). Предикторы и тенденции ранней ОЛА представлены в таблице 6.

В ретроспективном исследовании были выделены группы с проходимой ЛА (n=782) и с ОЛА (n=218). УЗИ характеристики пациентов с выявленной ОЛА суммированы в таблице 7, ни одна из характеристик не встречалась чаще в группе пациентов с ОЛА и не была включена в финальную предсказательную модель. У 86% (n=187) пациентов с зафиксированной по данным УЗИ ОЛА пульсация артерии была сохранена. Дополнительно в ретроспективном исследовании изучались различные дозировки статинов и их прогностическое влияние на ОЛА. Частота назначения статинов представлена в таблице 8. Фармакологическая терапия в группах представлена в таблице 9. Была построена модель логистической регрессии (Информационный критерий Акаике AIC=1036, площадь под кривой AUC=0,61), с независимой переменной в виде ОЛА. Предикторы ОЛА представлены в таблице 10. Среди предикторов значимого влияния не оказали антигипертензивные и противоишемические препараты, а также статины в разных дозах.

Таблица 9

**Лекарственные препараты в группах с проходимой
и окклюзированной ЛА в ретроспективном исследовании**

Группа лекарственного препарата	ОЛА (n=218)	Без ОЛА (n=782)	P
Блокаторы циклооксигеназы	204 (93,6%)	740 (94,6%)	0,55
Блокаторы P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов	62 (28,4%)	182 (23,3%)	0,12
Бета-адреноблокаторы	215 (98,7%)	768 (98,2%)	0,95
Блокаторы медленных кальциевых каналов	18 (8,3%)	84 (10,7%)	0,28
Нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат)	34 (15,6%)	108 (13,9%)	0,51
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	145 (66,5%)	485 (62,0%)	0,23
Статины	214 (98,1%)	776 (99,2%)	0,16

Сокращение: ОЛА — окклюзия лучевой артерии.

Таблица 10

Предикторы возникновения ОЛА в ретроспективном исследовании

Переменная	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Уровень значимости, p
ИМТ	1,06	1,02-1,09	0,002
Женский пол	0,6	0,4-0,9	0,02
Курение	1,38	1-1,91	0,047

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Обсуждение

Одной из целей этой работы было сравнение частоты ОЛА и поиск факторов, ассоциированных с ОЛА у пациентов с коротким, пролонгированным гемостазом, а также в общем в популяции пациентов после интервенционных вмешательств, выполненных ЛД. Частота ОЛА при коротком гемостазе была 1,4%, при пролонгированном 10,2%, в общей популяции 21,8% ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены авторами других исследований, в которых в зависимости от методики гемостаза частота ОЛА варьировалась от 1,1 до 33% [1, 3, 8-10]. Высокая частота ОЛА в ретроспективном исследовании хорошо соотносится с 30% частотой у Uhlemann M, et al., которые показали реальную клиническую практику, включив всех врачей и пациентов в исследование [11]. Относительно высокий показатель ОЛА в ретроспективной части исследования необходимо интерпретировать в контексте не отобранных пациентов. В отличие от других исследований, наша работа включает всех пациентов, подлежащих чрескожному вмешательству, без рафинированных выборок. Кроме этого, высокую частоту окклюзии можно объяснить частым использованием УЗИ для подтверждения ОЛА, в сравнении с предыдущими работами, в которых УЗИ используется спорадически или не используется вовсе [1, 3, 8-10]. Клиническая значимость ОЛА требует достоверного её определения с помощью УЗИ или теста Барбо с пульсоксиметром. Исходя из данных о том, что >80% пациентов имели остаточную передаточную пульсацию на ЛА, даже несмотря на её окклюзию, можно рассуждать о том,

что изолированно использовать пальпацию пульса в этой клинической ситуации явно недостаточно. Результаты ретроспективного анализа косвенно говорят о частоте ОЛА в реальной клинической практике, когда протокол гемостаза не оптимизирован, и используется разная дозировка гепарина у пациентов, проходивших лечение в разных стационарах [12]. Кроме того, врачи используют разные инструменты для вмешательств, которые могут быть как гидрофильными, так и негидрофильными и predispose к развитию ОЛА. В ретроспективном исследовании всем пациентам выполнялось УЗИ артерий предплечья, что также может привести к высокой частоте выявления ОЛА в сравнении с другими исследованиями [1, 13, 14].

В работе Dharma S, et al. важным предиктором возникновения ОЛА являлась продолжительность гемостаза >4 ч [8]. В исследовании Pancholy SB, et al. показали, что короткий гемостаз (2 ч) был ассоциирован со значимо более низкой частотой ОЛА, в сравнении с длительным (6 ч) при одинаковой технике остановки кровотечения, однако исследование не было рандомизированным [15]. В нашей работе показано, что значимым предиктором возникновения ОЛА было увеличение времени гемостаза в группе КАГ и ЧКВ. Результаты в отношении времени компрессии дают представления о том, что протокол раннего снятия повязки должен быть реализован в повседневной клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиски надлежащего времени гемостаза после вмешательства, выполненного радиальным доступом.

В проспективном исследовании короткий (до 4 ч) гемостаз был достоверно лучше, чем пролонгированный. Важно отметить, что различий по месту доступа, количеству кровотоков и гематом зафиксировано не было. Это говорит в пользу сокращения периода гемостаза даже при использовании стандартной бинтовой повязки с гемостатическим валиком. По результатам нескольких исследований частота реканализации ОЛА без вмешательства в течение 6 мес. составляет 50% [6, 14]. По нашим данным, частота спонтанной реканализации в течение 6 мес. не превышала 14%, независимо от группы короткого или пролонгированного гемостаза, это может быть связано с более чувствительной методикой обнаружения окклюзии в нашей работе с помощью УЗИ.

Большой процент ОЛА в ретроспективной части исследования позволил выявить большое количество предикторов возникновения ОЛА. Наши результаты схожи с другими работами. Наибольшей склонностью к возникновению ОЛА обладают: пациенты женского пола [9], с низким ИМТ [10, 14], страдающие сахарным диабетом [12, 14, 16].

Ограничения исследования. В группе ретроспективного исследования не было оценено количество пациентов, поступивших в учреждение после первичного ЧКВ при инфаркте миокарда, что может оказать влияние на результирующую частоту ОЛА. Наша работа представляет собой лишь одноцентровое исследование, с ограниченным количеством пациентов, и позволяет лишь косвенно судить о реальной частоте ОЛА.

ОЛА сразу после обнаружения подтверждалась тестом Барбо, УЗИ выполнено на следующие сутки.

Заключение

Проведенное исследование оценивало эффективность, безопасность раннего удаления компрессионной повязки с ЛА после КАГ и ЧКВ. Результаты показали, что использование техники снижает общую частоту ОЛА, при этом не ассоциировано с повышением частоты возникновения кровотечения в месте доступа и гематом. Достаточно 3–4 ч гемостаза с бинтовой повязкой и гемостатическим валиком для обеспечения надежной остановки кровотечения.

Важным и необходимым является предоперационное и послеоперационное изучение проходимости ЛА. Лучше это выполнять с помощью УЗИ, которое может показать анатомические особенности будущего доступа. Обратный тест Барбо с пульсоксиметром, подходит для обнаружения ОЛА, его диагностическая ценность сопоставима.

Основными предикторами ОЛА являлись сахарный диабет 2 типа, увеличение длительности гемостаза на 1 ч, женский пол, курение и величина отношения диаметра артерии к диаметру интродюсера. Длительный гемостаз являлся независимым фактором возникновения ОЛА. Прием статинов, противоишемических и антигипертензивных препаратов не оказывает протективного влияния на частоту ОЛА.

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

Литература/References

- Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1419-34. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.014.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx637.
- Neumann F, 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/ehz507.
- Mamas MA, Fraser DG, Ratib K, et al. Minimising radial injury: prevention is better than cure. *EuroIntervention.* 2014;10:824-32. doi:10.4244/EIJV10I7A142.
- Rashid M, Kwok C, Pancholy S, et al. Radial artery occlusion after transradial interventions: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002686. doi:10.1161/JAHA.115.002686.
- Shroff A, Fernandez C, Vidovich M, et al. Contemporary transradial access practices: Results of the second international survey. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93:1276-87. doi:10.1002/ccd.27989.
- Bertrand OF. Acute forearm muscle swelling post transradial catheterization and compartment syndrome: prevention is better than treatment! *Catheter Cardio Interv.* 2010;75:366-8. doi:10.1002/ccd.22448.
- Dharma S, Kedev S, Patel T, et al. A novel approach to reduce radial artery occlusion after transradial catheterization: postprocedural/prehemostasis intra-arterial nitroglycerin. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(5):818-25. doi:10.1002/ccd.25661.
- Ognerubov DV, Sedaghat A, Provatorov SI, et al. A Randomized Trial Comparing Short versus Prolonged Hemostasis with Rescue Recanalization by Ipsilateral Ulnar Artery Compression: Impact on Radial Artery Occlusion — The RESCUE-RAO Trial. *Journal of Interventional Cardiology.* 2020;7928961. doi:10.1155/2020/7928961.
- Pancholy SB, Bernat I, Bertrand OF, et al. Prevention of radial artery occlusion after transradial catheterization: the PROPHET-II Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1992-9. doi:10.1016/j.jcin.2016.07.020.
- Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Mende M, et al. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:36-43. doi:10.1016/j.jcin.2011.08.011.
- Dangoisse V, Guédès A, Chenu P, et al. Usefulness of a gentle and short hemostasis using the transradial band device after transradial access for percutaneous coronary angiography and interventions to reduce the radial artery occlusion rate (from the Prospective and Randomized CRASOC I, II, and III Studies). *Am J Cardiol.* 2017;120:374-9. doi:10.1016/j.amjcard.2017.04.037.
- Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, et al. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2010;3:1022-31. doi:10.1016/j.jcin.2010.07.013.
- Pancholy SB, Bertrand OF, Patel T. Comparison of a priori versus provisional heparin therapy on radial artery occlusion after transradial coronary angiography and patent hemostasis (from the PHARAOH Study). *Am J Cardiol.* 2012;110(2):173-6. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.007.
- Pancholy SB, Patel M. Effect of duration of hemostatic compression on radial artery occlusion after transradial access. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79:78-81. doi:10.1002/ccd.22963.
- Bernat I, Aminian A, Pancholy S, et al. Best practices for the prevention of radial artery occlusion after transradial diagnostic angiography and intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2019;22:2235-46. doi:10.1016/j.jcin.2019.07.043.



Десятилетние отдаленные результаты классической и эверсионной каротидной эндактерэктомии. Многоцентровое исследование

Белов Ю. В.¹, Казанцев А. Н.², Виноградов Р. А.³, Коротких А. В.⁴, Матусевич В. В.³, Артюхов С. В.², Качесов Э. Ю.², Шматов Д. В.⁵, Захеряев А. Б.³, Сухоручкин П. В.³, Ерофеев А. А.⁶, Шабаев А. Р.⁷, Джанелидзе М. О.⁸, Тайц Б. М.⁹, Тайц Д. Б.¹⁰, Багдавадзе Г. Ш.⁹, Заркуа Н. Э.⁹, Федоров А. С.⁹, Раджабов И. М.¹¹, Луценко В. А.¹², Султанов Р. В.¹², Ализада Ф. Р.¹², Абдуллаев А. Д.¹³, Повторейко А. В.¹³, Капран Т. И.³, Попов Д. А.³, Лидер Р. Ю.¹⁴, Вайман Е. Ф.¹⁴, Солобуев А. И.¹⁴, Мелешин Е. О.¹⁵, Гинзбург Е. Р.¹⁵, Дербилова В. П.¹⁶, Виноградова Э. Р.¹⁶, Гофман А. Э.¹⁷, Алексеева Е. О.¹⁸, Захарова К. Л.², Рошкская Л. В.², Линец Ю. П.²

Цель. Анализ непосредственных и отдаленных результатов эверсионной и классической каротидной эндактерэктомии (КЭЭ) с имплантацией заплаты.

Материал и методы. За период с 01.02.2006 по 01.09.2021 гг. в настоящее ретроспективное многоцентровое открытое сравнительное исследование вошло 25106 пациентов, которым выполнялась КЭЭ. В зависимости от реализованной техники операции были сформированы группы: 1 группа (n=18362) — эверсионная КЭЭ; 2 группа (n=6744) — классическая КЭЭ с имплантацией заплаты. Отдаленный период наблюдения составил 124,7±53,8 мес.

Результаты. В госпитальном послеоперационном периоде группы были сопоставимы по частоте всех осложнений: летальный исход (группа 1: 0,19%, n=36; группа 2: 0,17%, n=12; p=0,89; отношение шансов (ОШ) =1,1; 95% доверительный интервал (ДИ) =0,57-2,11); инфаркт миокарда (ИМ) (группа 1: 0,15%, n=28; группа 2: 0,13%, n=9; p=0,87; ОШ =1,14; 95% ДИ =0,53-2,42); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (группа 1: 0,33%, n=62; группа 2: 0,4%, n=27; p=0,53; ОШ =0,84; 95% ДИ =0,53-1,32); кровотечение с образованием острой гематомы в области вмешательства (группа 1: 0,39%, n=73; группа 2: 0,41%, n=28; p=0,93; ОШ =0,95; 95% ДИ =0,61-1,48); тромбоз внутренней сонной артерии (ВСА) (группа 1: 0,05%, n=11; группа 2: 0,07%, n=5; p=0,9; ОШ =0,8; 95% ДИ =0,28-2,32).

В отдаленном периоде наблюдения группы были сопоставимы только по частоте развития ИМ: группа 1: 0,56%, n=103; группа 2: 0,66%, n=45; p=0,37; ОШ =0,84; 95% ДИ =0,59-1,19. Все остальные осложнения статистически чаще манифестировали после классической КЭЭ с имплантацией заплаты: летальный исход от всех причин (группа 1: 2,7%, n=492; группа 2: 9,1%, n=616; p<0,0001; ОШ =0,27; 95% ДИ =0,24-0,3); летальный исход от ОНМК по ишемическому типу (группа 1: 1,0%, n=180; группа 2: 5,5%, n=371; p<0,0001; ОШ =0,17; 95% ДИ =0,14-0,21); не летальные ОНМК по ишемическому типу (группа 1: 0,62%, n=114; группа 2: 7,0%, n=472; p<0,0001; ОШ =0,08; 95% ДИ =0,06-0,1); рестеноз ВСА >60%, потребовавший выполнение повторной реваскуляризации (группа 1: 1,6%, n=296; группа 2: 12,6%, n=851; p<0,0001; ОШ =0,11; 95% ДИ =0,09-0,12). Таким образом, комбинированная конечная точка (летальный исход от ОНМК по ишемическому типу + не летальный ОНМК по ишемическому типу + ИМ) после классической КЭЭ с имплантацией заплаты более, чем в 6 раз превышала данный показатель эверсионной КЭЭ: группа 1: 2,2%, n=397; группа 2: 13,2%, n=888; p<0,0001; ОШ =0,14; 95% ДИ =0,12-1,16.

Заключение. Классическую КЭЭ с имплантацией заплаты не следует считать предпочтительным способом реваскуляризации головного мозга при наличии гемодинамически значимого стеноза ВСА ввиду высокой частоты летальных исходов, ОНМК и рестенозов ВСА в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: каротидная эндактерэктомия, классическая каротидная эндактерэктомия, эверсионная каротидная эндактерэктомия, сравнение, заплата, рестеноз, компьютерное моделирование, гиперплазия неоинтимы, резидуальный стеноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия; ²ГБУЗ Городская Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ⁴Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурского ГМА Минздрава России, Благовещенск, Россия; ⁵Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ГБУЗ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург,

Россия; ⁷ГБУЗ Кемеровской области Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер, Кемерово, Россия; ⁸Западный региональный центр современных медицинских технологий, Кутаиси, Грузия; ⁹ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ФГБУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹¹ФГБУ Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н. Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия; ¹²ГБУЗ КО Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева, Кемерово, Россия; ¹³ГБУЗ Псковская областная инфекционная больница, Псков, Россия; ¹⁴ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия; ¹⁵Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия; ¹⁶ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия; ¹⁷ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; ¹⁸Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия.

Белов Ю. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-9280-8845, Казанцев А. Н.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Виноградов Р. А. — д.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии, зав. операционным блоком, главный сосудистый хирург Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-9421-586X, Коротких А. В. — сердечно-сосудистый хирург, эндоваскулярных хирург, главный врач, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Матусевич В. В. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9461-2726, Артюхов С. В. — к.м.н., зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0001-8249-3790, Качесов Э. Ю. — зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7141-9800, Шматов Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-1296-8161, Захеряев А. Б. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-4859-1888, Сухоручкин П. В. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-5358-338X, Ерофеев А. А. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0003-3814-9831, Шабаев А. Р. — нейрохирург, ORCID: 0000-0002-9734-8462, Джанелидзе М. О. — к.м.н., ведущий хирург, ORCID: 0000-0002-5135-0479, Тайц Б. М. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4609-129X, Тайц Д. Б. — студент, ORCID: 0000-0001-6604-8611, Багдавадзе Г. Ш. — ординатор, ORCID: 0000-0001-5970-6209, Заркуа Н. Э. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7457-3149, Федоров А. С. — эндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0001-8608-3238, Раджабов И. М. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7915-1615, Луценко В. А. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3188-2790, Султанов Р. В. — к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2888-1797, Ализада Ф. Р. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8475-0823, Абдуллаев А. Д. — хирург, ORCID: 0000-0003-1594-7611, Повторейко А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0001-9017-0190, Капран Т. И. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-2818-5804, Попов Д. А. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-0768-8808, Лидер Р. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-3844-2715, Вайман Е. Ф. — к.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-5784-5029, Солобуев А. И. — рентгенолог, ORCID: 0000-0003-2832-662X, Мелешин Е. О. — нейрохирург, ORCID: 0000-0001-5850-1615, Гинзбург Е. Р. — нейрохирург, ORCID: 0000-0001-9985-7327, Дербилова В. П. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7696-7520, Виноградова Э. Р. — студент, ORCID: 0000-0003-4194-2013, Гофман А. Э. — студент, ORCID: 0000-0002-8709-0306, Алексеева Е. О. — сту-

дент, ORCID: 0000-0001-6361-581X, Захарова К.Л. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-7781-1421, Рошковская Л.В. — к.м.н., зам. главного врача по неврологии, ORCID: 0000-0002-6735-5020, Линец Ю.П. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-2279-3887.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ВСА — внутренняя сонная артерия, ВШ — временный шунт, ИМ — инфаркт миокарда, КЭЭ — каротидная эндаптерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Рукопись получена 23.10.2021

Рецензия получена 29.10.2021

Принята к публикации 01.11.2021



Для цитирования: Белов Ю.В., Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Коротких А.В., Матусевич В.В., Артюхов С.В., Качесов Э.Ю., Шматов Д.В., Захеряев А.Б., Сухоручкин П.В., Ерофеев А.А., Шабает А.Р., Джанелидзе М.О., Тайц Б.М., Тайц Д.Б., Багдавадзе Г.Ш., Заркуа Н.Э., Федоров А.С., Раджабов И.М., Луценко В.А., Султанов Р.В., Ализада Ф.Р., Абдуллаев А.Д., Повторейко А.В., Капран Т.И., Попов Д.А., Лидер Р.Ю., Вайман Е.Ф., Солобьев А.И., Мелешин Е.О., Гинзбург Е.Р., Дербилова В.П., Виноградова Э.Р., Гофман А.Э., Алексеева Е.О., Захарова К.Л., Рошковская Л.В., Линец Ю.П. Десятилетние отдаленные результаты классической и эверсионной каротидной эндаптерэктомии. Многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4742. doi:10.15829/1560-4071-2021-4742

Ten-year long-term outcomes of conventional and eversion carotid endarterectomy. Multicenter study

Belov Yu. V.¹, Kazantsev A. N.², Vinogradov R. A.³, Korotkikh A. V.⁴, Matusevich V. V.⁵, Artyukhov S. V.⁶, Kachesov E. Yu.², Shmatov D. V.⁵, Zakeryaev A. B.³, Sukhoruchkin P. V.³, Erofeev A. A.⁶, Shabaev A. R.⁷, Dzhaneldidze M. O.⁸, Taits B. M.⁹, Taits D. B.¹⁰, Bagdavadze G. Sh.⁹, Zarkua N. E.⁹, Fedorov A. S.⁹, Radzhabov I. M.¹¹, Lutsenko V. A.¹², Sultanov R. V.¹², Alizada F. R.¹², Abdullaev A. D.¹³, Povtoreyko A. V.¹³, Kapran T. I.³, Popov D. A.³, Leader R. Yu.¹⁴, Vaiman E. F.¹⁴, Solobuev A. I.¹⁴, Meleshin E. O.¹⁵, Ginzburg E. R.¹⁵, Derbilova V. P.¹⁶, Vinogradova E. R.¹⁶, Gofman A. E.¹⁷, Alekseeva E. O.¹⁸, Zakharova K. L.², Roshkovskaya L. V.², Linets Yu. P.²

Aim. To analyze the immediate and long-term outcomes of eversion and conventional carotid endarterectomy (CE) with patch angioplasty.

Material and methods. For the period from February 1, 2006 to September 1, 2021, the present retrospective multicenter open comparative study included 25106 patients who underwent CE. Depending on the technique of operation, the following groups were formed: group 1 (n=18362) — eversion CE; group 2 (n=6744) — conventional CE with patch angioplasty. The long-term follow-up period was 124,7±53,8 months.

Results. In the hospital postoperative period, the groups were comparable in incidence of all complications: lethal outcome (group 1: 0,19%, n=36; group 2: 0,17%, n=12; p=0,89; odds ratio (OR) =1,1; 95% confidence interval (CI) =0,57-2,11); myocardial infarction (MI) (group 1: 0,15%, n=28; group 2: 0,13%, n=9; p=0,87; OR=1,14; 95% CI=0,53-2,42); stroke (group 1: 0,33%, n=62; group 2: 0,4%, n=27; p=0,53; OR=0,84; 95% CI=0,53-1,32); bleeding with hematoma formation (group 1: 0,39%, n=73; group 2: 0,41%, n=28; p=0,93; OR=0,95; 95% CI=0,61-1,48); internal carotid artery (ICA) thrombosis (group 1: 0,05%, n=11; group 2: 0,07%, n=5; p=0,9; OR=0,8; 95% CI=0,28-2,32).

In the long-term follow-up, the groups were comparable only in MI incidence: group 1: 0,56%, n=103; group 2: 0,66%, n=45; p=0,37; OR=0,84; 95% CI=0,59-1,19. All other complications were more frequent after conventional CE with patch angioplasty: all-cause death (group 1: 2,7%, n=492; group 2: 9,1%, n=616; p<0,0001; OR=0,27; 95% CI=0,24-0,3); lethal ischemic stroke (group 1: 1,0%, n=180; group 2: 5,5%, n=371; p<0,0001; OR=0,17; 95% CI=0,14-0,21); non-lethal ischemic stroke (group 1: 0,62%, n=114; group 2: 7,0%, n=472; p<0,0001; OR=0,08; 95% CI=0,06-0,1); ICA restenosis >60%, requiring re-revascularization (group 1: 1,6%, n=296; group 2: 12,6%, n=851; p<0,0001; OR=0,11; 95% CI=0,09-0,12). Thus, the composite endpoint (lethal ischemic stroke + non-lethal ischemic stroke + MI) after conventional CE with patch angioplasty was more than 6 times higher than this parameter of eversion CE: group 1: 2,2%, n=397; group 2: 13,2%, n=888; p<0,0001; OR=0,14; 95% CI=0,12-1,16.

Conclusion. Conventional CE with patch angioplasty is not prefer for cerebral revascularization in the presence of hemodynamically significant ICA stenosis due to the high prevalence of deaths, stroke, and ICA restenosis in the long-term follow-up.

Keywords: carotid endarterectomy, conventional carotid endarterectomy, eversion carotid endarterectomy, comparison, patch, restenosis, computer modeling, neointimal hyperplasia, residual stenosis.

Relationships and Activities: none.

¹B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia; ²Alexandrovskaya City Hospital, St. Petersburg, Russia; ³Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ⁴Heart Surgery Clinic of the Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia; ⁵St. Petersburg State University N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia; ⁶City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg, Russia; ⁷Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia; ⁸Western Regional Center for Modern Medical Technologies, Kutaisi, Georgia; ⁹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; ¹⁰St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia; ¹¹N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; ¹²S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia; ¹³Pskov Regional Infectious Diseases Hospital, Pskov, Russia; ¹⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia; ¹⁵M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Care, Kemerovo, Russia; ¹⁶Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ¹⁷Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; ¹⁸Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia.

Belov Yu. V. ORCID: 0000-0002-9280-8845, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Vinogradov R. A. ORCID: 0000-0001-9421-586X, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Matusevich V. V. ORCID: 0000-0001-9461-2726, Artyukhov S. V. ORCID: 0000-0001-8249-3790, Kachesov E. Yu. ORCID: 0000-0001-7141-9800, Shmatov D. V. ORCID: 0000-0002-1296-8161, Zakeryaev A. B. ORCID: 0000-0002-4859-1888, Sukhoruchkin P. V. ORCID: 0000-0001-5358-338X, Erofeev A. A. ORCID: 0000-0003-3814-9831, Shabaev A. R. ORCID: 0000-0002-9734-8462, Dzhaneldidze M. O. ORCID: 0000-0002-5135-0479, Taits B. M. ORCID: 0000-0002-4609-129X, Taits D. B. ORCID: 0000-0001-6604-8611, Bagdavadze G. Sh. ORCID: 0000-0001-5970-6209, Zarkua N. E. ORCID: 0000-0002-7457-3149, Fedorov A. S. ORCID: 0000-0001-8608-3238, Radzhabov I. M. ORCID: 0000-0002-7915-1615, Lutsenko V. A. ORCID: 0000-0003-3188-2790, Sultanov R. V. ORCID: 0000-0003-2888-1797, Alizada F. R. ORCID: 0000-0002-8475-0823, Abdullaev A. D. ORCID: 0000-0003-1594-7611, Povtoreyko A. V. ORCID: 0000-0001-9017-0190, Kapran T. I. ORCID: 0000-0003-2818-5804, Popov D. A. ORCID: 0000-0003-0768-8808, Leader R. Yu. ORCID: 0000-0002-3844-2715, Vaiman E. F. ORCID: 0000-0001-5784-5029, Solobuev A. I. ORCID: 0000-0003-2832-662X, Meleshin E. O. ORCID: 0000-0001-5850-1615, Ginzburg E. R. ORCID: 0000-0001-9985-7327,

Derbilova V. P. ORCID: 0000-0002-7696-7520, Vinogradova E. R. ORCID: 0000-0003-4194-2013, Gofman A. E. ORCID: 0000-0002-8709-0306, Alekseeva E. O. ORCID: 0000-0001-6361-581X, Zakharova K. L. ORCID: 0000-0002-7781-1421, Roshkovskaya L. V. ORCID: 0000-0002-6735-5020, Linets Yu. P. ORCID: 0000-0002-2279-3887.

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

Received: 23.10.2021 Revision Received: 29.10.2021 Accepted: 01.11.2021

For citation: Belov Yu. V., Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Korotkiy A. V., Matusevich V. V., Artyukhov S. V., Kachesov E. Yu., Shmatov D. V., Zakeryaev A. B., Sukhoruchkin P. V., Erofeev A. A., Shabaev A. R., Dzhanlidze M. O., Taits B. M., Taits D. B., Bagdavadze G. Sh., Zarkua N. E., Fedorov A. S., Radzhabov I. M., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Alizada F. R., Abdullaev A. D., Povtoreyko A. V., Kapran T. I., Popov D. A., Leader R. Yu., Vaiman E. F., Solobuev A. I., Meleshin E. O., Ginzburg E. R., Derbilova V. P., Vinogradova E. R., Gofman A. E., Alekseeva E. O., Zakharova K. L., Roshkovskaya L. V., Linets Yu. P. Ten-year long-term outcomes of conventional and eversion carotid endarterectomy. Multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4742. doi:10.15829/1560-4071-2021-4742

На протяжении более полувека эверсионная и классическая каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) с имплантацией заплаты являются “золотым стандартом” реваскуляризации головного мозга при наличии гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) [1-5]. Первая осуществляется благодаря отсечению ВСА от бифуркации и эндартерэктомии из нее путем выворачивания артерии [6, 7]. При второй производят продольную артериотомию, начиная с общей сонной артерии с переходом на ВСА [8, 9]. Далее открытым способом атеросклеротическую бляшку удаляют, а в артериотомное отверстие имплантируют заплату [8-10]. Наибольшей популярностью пользуются три вида заплат: из политетрафторэтилена, диэпоксипроцессированного ксеноперикарда и аутовенозная [8, 11-13]. Исследования показали, что материал, из которого она изготавливается, не влияет на частоту послеоперационных осложнений [12-15]. Поэтому на сегодня выбор вида заплаты, как и техники операции, зависит только от предпочтений оперирующего хирурга [16-18].

Однако говоря о непосредственных и отдаленных результатах конкретно эверсионной и классической КЭЭ, авторы разных работ не приходят к единому знаменателю [19-22]. Одни демонстрируют отсутствие статистических различий в частоте всех осложнений, другие доказывают неоптимальные исходы классической КЭЭ [20-24]. Указывается на то, что после имплантации заплаты значимо возрастает частота рестенозов ВСА и рестеноз-обусловленных инсультов [20-22]. Но действующие рекомендации разрешают использовать обе техники операции [18]. Имея информацию о более высоких рисках рестеноза ВСА после имплантации заплаты, регламентирующие документы не ограничивают ее применение [18]. Во многом это связано с отсутствием крупных российских многоцентровых исследований, посвященных данной проблеме [18]. Авторы отечественных работ стремятся проанализировать лишь свой локальный опыт, что отличается низкой достоверностью полученных данных [19, 21-24]. При этом в России только за 2018г в 144 клиниках было выполнено 19713 КЭЭ [25]. Почему, несмотря на полувековую историю, до сих пор медицинские учреждения не объединились и не постави-

ли точку в вопросе выбора техники КЭЭ, обнародовав результаты хотя бы одного многоцентрового исследования — остается не ясным.

Целью настоящего многоцентрового ретроспективного исследования стал анализ непосредственных и отдаленных результатов эверсионной и классической КЭЭ с имплантацией заплаты.

Материал и методы

За период с 01.02.2006 по 01.09.2021гг в настоящее ретроспективное многоцентровое открытое сравнительное исследование вошло 25106 пациентов, которым выполнялась КЭЭ. В зависимости от реализованной техники операции были сформированы группы: 1 группа (n=18362) — эверсионная КЭЭ; 2 групп (n=6744) — классическая КЭЭ с имплантацией заплаты.

Были использованы следующие виды заплат: 3187 (47,2%) — диэпоксипроцессированный ксеноперикард; 2354 (34,9%) — синтетическая (политетрафторэтилен); 1203 (17,8%) — аутовенозная. Для выполнения анастомоза применялась полипропиленовая нить размером 6/0. Для оценки толерантности головного мозга к ишемии выполнялось измерение ретроградного давления. При показателе последнего <60% от системного устанавливался временный шунт (ВШ).

Критерии включения: показания для КЭЭ согласно действующим российским рекомендациям.

Критерии исключения: 1. Наличие патологии (онкологическая и др.), лимитирующей наблюдение за пациентом в отдаленном послеоперационном периоде; 2. Нейропатия языкоглоточного и/или подъязычного нерва с контралатеральной стороны; 3. Парез гортани с контралатеральной стороны; 4. Тяжелый неврологический дефицит; 5. Острейший и острый периоды ишемического инсульта; 6. Острый коронарный синдром; 7. Двусторонние гемодинамически значимые стенозы ВСА (для сохранения полной сопоставимости групп по главному фактору — степень и локализация поражения ВСА).

Выраженность коронарного атеросклероза рассчитывалась при помощи интерактивного калькулятора SYNTAX Score (www.syntaxscore.com) после проведения коронарографии (при наличии показаний, установленных кардиологом).

Таблица 1

Сравнительная клиничко-anamnestическая характеристика групп пациентов

Показатель	Группы		p
	Эверсионная КЭЭ n=18362	Классическая КЭЭ n=6744	
Возраст, М±m, лет	66,3±6,1	65,1±5,5	0,72
Мужской пол, n (%)	13646 (74,3)	4982 (73,9)	0,48
ПИКС, n (%)	1953 (10,6)	720 (10,7)	0,94
Стенокардия I-II ФК	4067 (22,1)	1491 (22,1)	0,95
СД, n (%)	1230 (6,7)	426 (6,3)	0,29
ХОБЛ, n (%)	512 (2,8)	193 (2,8)	0,78
ХПН, n (%)	558 (3,0)	217 (3,2)	0,49
МФА, субклинический n (%)	2461 (13,4)	854 (12,6)	0,13
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	2860 (15,6)	1059 (15,7)	0,82
ОНМК в анамнезе, n (%)	3752 (20,4)	1361 (20,2)	0,67

Сокращения: КЭЭ — каротидная эндартэктомия, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Таблица 2

Ангиографические и интраоперационные характеристики

Показатель	Группы		p
	Эверсионная КЭЭ n=18362	Классическая КЭЭ n=6744	
Ангиографические показатели			
% стеноза ВСА	81,5±5,3	83,3±6,0	0,7
SYNTAX score с учетом реваскуляризации миокарда в анамнезе, M±m	6,5±2,1	5,9±2,2	0,9
Интраоперационные показатели			
Установка ВШ, n (%)	849 (4,6)	321 (4,7)	0,67
Время пережатия ВСА, мин	24,5±3,8	25,6±4,5	0,2

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ВШ — временный шунт, КЭЭ — каротидная эндартэктомия.

Отдаленный период наблюдения составил 124,7±53,8 мес. Информация о состоянии пациентов была получена путем телефонного анкетирования и вызова на контрольный осмотр в медицинское учреждение.

В послеоперационном периоде оценивалась частота и причины следующих осложнений: летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), кровотечение типа 3b и выше (требующие ревизии раны) по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC), тромбоз ВСА, летальный исход от всех причин, летальный исход от ОНМК по ишемическому типу, не летальное ОНМК по ишемическому типу; рестеноз ВСА (>60%), потребовавший выполнения повторной реваскуляризации; комбинированная конечная точка (для госпитального периода: летальный исход + ИМ + ОНМК; для отдаленного периода: летальный исход от ОНМК по ишемическому типу + не летальное ОНМК по ишемическому типу + ИМ).

Все пациенты подписали письменное согласие на использование их данных в научных исследованиях.

Работа выполнялась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации, не противоречила Федеральному закону Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”, приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016г № 200н “Об утверждении правил надлежащей клинической практики”.

Статистический анализ. Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп проводили с применением критерия хи-квадрат Пирсона, Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. При сравнении групп по парам — хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Для построения кривых выживаемости в отдаленном периоде наблюдения применялся анализ Каплана-Мейера. Для сравнения кривых выполнялся Log-rank test. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph

Таблица 3

Госпитальные и отдаленные результаты

Показатель	Группы		p	ОШ	95% ДИ
	Эверсионная КЭЭ n=18362	Классическая КЭЭ n=6744			
Госпитальные результаты					
Летальный исход, n (%)	36 (0,19)	12 (0,17)	0,89	1,1	0,57-2,11
ИМ, n (%)	28 (0,15)	9 (0,13)	0,87	1,14	0,53-2,42
ОНМК, n (%)	62 (0,33)	27 (0,4)	0,53	0,84	0,53-1,32
Кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC, n (%)	73 (0,39)	28 (0,41)	0,93	0,95	0,61-1,48
Тромбоз ВСА, n (%)	11 (0,05)	5 (0,07)	0,9	0,8	0,28-2,32
Комбинированная конечная точка, n (%)	126 (0,68)	48 (0,71)	0,89	0,96	0,69-1,34
Отдаленные результаты					
Летальный исход от всех причин, n (%)	492 (2,7)	616 (9,1)	<0,0001	0,27	0,24-0,3
Летальный исход от ОНМК по ишемическому типу, n (%)	180 (1,0)	371 (5,5)	<0,0001	0,17	0,14-0,21
ИМ, n (%)	103 (0,56)	45 (0,66)	0,37	0,84	0,59-1,19
Не летальные ОНМК по ишемическому типу, n (%)	114 (0,62)	472 (7,0)	<0,0001	0,08	0,06-0,1
Рестеноз ВСА (>60%), потребовавший выполнения повторной реваскуляризации, n (%)	296 (1,6)	851 (12,6)	<0,0001	0,11	0,09-0,12
Комбинированная конечная точка, n (%)	397 (2,2)	888 (13,2)	<0,0001	0,14	0,12-0,16

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Pad Prism (www.graphpad.com) и Med Calc 19.2.1 (www.medcalc.org).

Результаты

Выборки были сопоставимы по всем клинико-анамнестическим характеристикам. Преобладали пациенты пожилого возраста и мужского пола. Каждый пятый страдал стенокардией I-II функционального класса и/или перенес ОНМК в анамнезе. В единичных случаях диагностировалась следующая патология: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность (табл. 1).

Выраженность степени стеноза ВСА, тяжесть коронарного атеросклероза в обеих группах была сопоставимая. Интраоперационные показатели также не отличались (табл. 2).

В госпитальном послеоперационном периоде группы были сопоставимы по частоте всех осложнений: летальный исход (группа 1: 0,19%, n=36; группа 2: 0,17%, n=12; p=0,89; отношение шансов (ОШ) =1,1; 95% доверительный интервал (ДИ) =0,57-2,11); ИМ (группа 1: 0,15%, n=28; группа 2: 0,13%, n=9; p=0,87; ОШ =1,14; 95% ДИ =0,53-2,42); ОНМК (группа 1: 0,33%, n=62; группа 2: 0,4%, n=27; p=0,53; ОШ =0,84; 95% ДИ =0,53-1,32); кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC (группа 1: 0,39%, n=73; группа 2: 0,41%, n=28; p=0,93; ОШ =0,95; 95% ДИ =0,61-1,48); тромбоз ВСА (группа 1: 0,05%, n=11; группа 2: 0,07%, n=5; p=0,9; ОШ =0,8; 95% ДИ =0,28-2,32).

Причинами тромбоза ВСА в общей выборке в 10 случаях стала отслойка атеросклеротической бляшки

или интимы сосуда за зоной эндартерэктомии после пуска кровотока, в 5 — диссекция артерии после установки ВШ. Данное осложнение всегда сопровождалось формированием ОНМК по ишемическому типу. После идентификации патологии пациентам выполнялась экстренная открытая тромбэндартерэктомия или тромбинтимэктомия. В первой группе неврологический дефицит регрессировал к моменту выписки у 8 больных из 11, во второй — у 3 из 5.

Все не летальные ИМ были зафиксированы на фоне тромбоза или рестеноза стента в коронарной артерии. Во всех случаях выполнялось чрескожное коронарное вмешательство с удовлетворительным исходом госпитализации.

В общей выборке было выявлено 89 не летальных ОНМК: у 12 больных — геморрагический инсульт; у 8 — геморрагическая трансформация ишемического очага; у 29 — транзиторная ишемическая атака; у 40 — ишемический инсульт.

Причинами летальных исходов в обеих группах (n=48) стали: 43 — ОНМК; 5 — ИМ. Комбинированная конечная точка в обеих выборках не превышала 1% (табл. 3).

В отдаленном периоде наблюдения группы были сопоставимы только по частоте развития ИМ: группа 1: 0,56%, n=103; группа 2: 0,66%, n=45; p=0,37; ОШ =0,84; 95% ДИ =0,59-1,19. Все остальные осложнения статистически чаще манифестировали после классической КЭЭ с имплантацией заплат: летальный исход от всех причин (группа 1: 2,7%, n=492; группа 2: 9,1%, n=616; p<0,0001; ОШ =0,27; 95% ДИ =0,24-0,3); летальный исход от ОНМК по

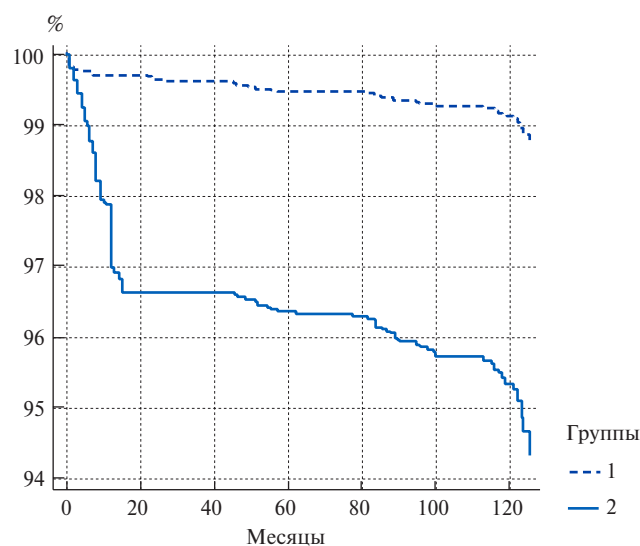


Рис. 1. Выживаемость, свободная от летального исхода от ОНМК по ишемическому типу.

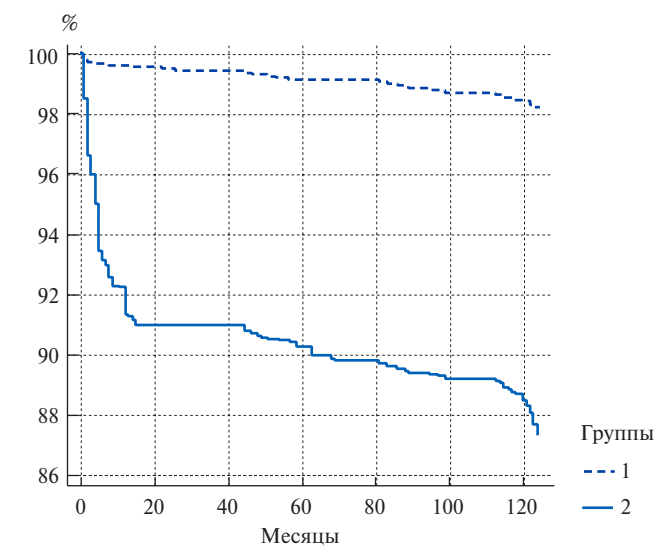


Рис. 2. Выживаемость, свободная от всех ОНМК по ишемическому типу.

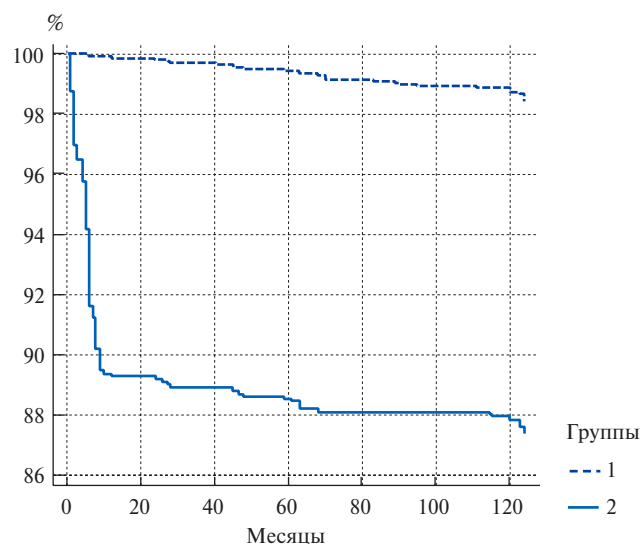


Рис. 3. Выживаемость, свободная от рестеноза ВСА (>60%) ($p < 0,0001$).

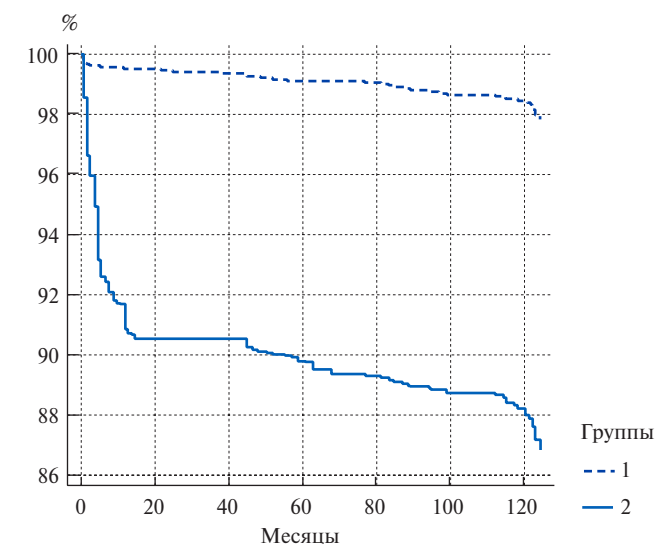


Рис. 4. Выживаемость, свободная от комбинированной конечной точки.

ишемическому типу (группа 1: 1,0%, $n=180$; группа 2: 5,5%, $n=371$; $p < 0,0001$; ОШ = 0,17; 95% ДИ = 0,14-0,21); не летальные ОНМК по ишемическому типу (группа 1: 0,62%, $n=114$; группа 2: 7,0%, $n=472$; $p < 0,0001$; ОШ = 0,08; 95% ДИ = 0,06-0,1); рестеноз ВСА (>60%), потребовавший выполнение повтор-

ной реваскуляризации (группа 1: 1,6%, $n=296$; группа 2: 12,6%, $n=851$; $p < 0,0001$; ОШ = 0,11; 95% ДИ = 0,09-0,12). Таким образом, комбинированная конечная точка после классической КЭЭ с имплантацией заплаты более, чем в 6 раз превышала данный показатель эверсионной КЭЭ: группа 1: 2,2%,

$n=397$; группа 2: 13,2%, $n=888$; $p<0,0001$; ОШ =0,14; 95% ДИ =0,12-1,16 (табл. 3).

При анализе кривых выживаемости и проведении Logrank test такие осложнения, как летальный исход от ОНМК по ишемическому типу ($p<0,0001$), все ОНМК по ишемическому типу ($p<0,0001$), рестеноз ВСА ($p<0,0001$), а также комбинированная конечная точка ($p<0,0001$), чаще всего выявлялись после классической КЭЭ с имплантацией заплаты (рис. 1-4).

При этом более половины всех перечисленных неблагоприятных событий в этой группе фиксировались в первый год послеоперационного наблюдения. По результатам гистологического исследования после повторной КЭЭ причиной рестеноза ВСА являлась гиперплазия неоинтимы в области имплантированной заплаты.

Обсуждение

Мы выделяем физические, общесистемные и ятрогенные причины рестеноза ВСА после КЭЭ. Первые более характерны для классической операции с имплантацией заплаты. Исследования, посвященные изучению гемодинамики в каротидной бифуркации, доказали, что чрезмерное расширение последней приводит к изменению свойств кровотока, приобретающего турбулентный характер [26-28]. Последствием этого становятся такие явления, как пристеночный тромбоз и гиперплазия неоинтимы [26-30]. Именно поэтому в рамках нашего исследования причиной рестеноза ВСА уже в средне-отдаленном периоде после классической КЭЭ стало развитие данного процесса, что перекликается с результатами других исследований [5, 20, 31]. Если бы существовал персонифицированный рутинный подход к подбору индивидуального размера заплаты, не деформирующего физические свойства кровотока, высокую частоту потери просвета сосуда, возможно, удалось бы нивелировать. Единственным наиболее перспективным методом, позволяющим создать подобные условия, является компьютерное моделирование [26-30]. Серия работ отечественных авторов, изучающих применение этой методики, показала, что удалить атеросклеротическую бляшку из ВСА и имплантировать заплату возможно в интерактивном режиме на дооперационном этапе [26-30]. Таким образом, изучение показателей гемодинамики при применении различных размеров заплат позволят идентифицировать те габариты последней, которые не приведут к развитию рестеноза у каждого конкретного пациента [26-30]. Однако на сегодня действующие рекомендации не указывают на необходимость применения этого подхода [18]. Согласно им, вся суть вмешательства от разреза до последнего кожного шва определяется только предпочтениями оперирующего хирурга [18]. Мы выражаем несогласие с этой формулировкой, заключая, что реваскуляризация голов-

ного мозга при наличии гемодинамически значимого стеноза ВСА должна быть строго персонифицированной.

Возвращаясь к генезу рестеноза, нужно упомянуть и об известных общесистемных факторах развития последнего, которые могут объяснять потерю просвета сосуда в т.ч. после эверсионной КЭЭ. К ним относят дислипидемию, курение, употребление соли, сахарный диабет и т.д. [32-36]. Вклад данных предикторов хорошо известен и не требует дополнительного обсуждения [32-36]. При этом нужно заметить, что современная клиническая медицина стремится к коллаборации с генетикой. Исследования НИИ Медицинской генетики, г. Томск, посвященные изучению результатов КЭЭ, получили интересные результаты [37-41]. Изучив образцы крови и атеросклеротических бляшек, они идентифицировали те гены, наличие которых сопряжено с развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде, среди которых в т.ч. и рестеноз ВСА [37-41]. Таким образом, на сегодня мы можем выделять ту группу больных, которая находится в зоне риска ранней и поздней потери просвета сосуда, на основе наличия у них различных комбинаций предикторов данного осложнения [37-41]. Пристальная курация этой когорты пациентов в послеоперационном периоде позволит своевременно диагностировать рестеноз ВСА и выполнить повторную реваскуляризацию, что снизит частоту рестеноз-обусловленных ОНМК и летальных исходов [37-41]. В будущем развитие генетики позволит искусственным образом ликвидировать те локусы наследственного материала, которые отвечают за развитие рестеноза и прогрессирование атеросклероза [37-41]. Уже сегодня существуют так называемые “генетические ножницы”, которые активно применяются в некоторых областях науки [42, 43]. Таким образом, реализация данной идеи — лишь вопрос времени [42, 43].

Но существует и третья группа причин развития рестеноза ВСА — ятрогенная. В рамках этого понятия речь идет о двух направлениях. Первое из них — технические ошибки, включающие “зауживание” просвета артерии в результате наложения вторичных швов по поводу кровотечения или как раз имплантация заплаты с неверно подобранными размерами [44, 45]. Второе определяет понятие резидуального стеноза, образовавшегося в результате невозможности полностью удалить атеросклеротическую бляшку, либо как итог отслойки интимы/бляшки за зоной реконструкции после пуска кровотока [46, 47]. Так или иначе, профилактика указанных событий практически невозможна, независимо от опыта оперирующего хирурга [48-52]. Размер заплаты подбирается “на глазок” [44-47]. Кровотечение по ходу анастомоза чаще всего останавливают путем наложения вторичного

шва [53-57]. Как поведет себя атеросклеротическая бляшка или интима за зоной эндалтерэктомии после пуска кровотока: методов, способных спрогнозировать это состояние, не существует [58-62].

Таким образом, рестеноз ВСА — это многофакторный процесс [59-63]. Но если показания для эверсионной и классической техники КЭЭ одинаковые, а отдаленные результаты при имплантации заплаты более негативные, может, все-таки стоит отказаться от этой несовершенной техники операции? В дополнение ко всему, применение заводских заплат (диэпоксипроцессированный ксеноперикард, политетрафторэтилен) требует значительных финансовых расходов учреждения на закупку. Поэтому отказ от

них в пользу эверсионной КЭЭ в современных условиях является максимально аргументированным.

Заключение

Классическая КЭЭ с имплантацией заплаты — неперепроверенный способ реваскуляризации головного мозга при наличии гемодинамически значимого стеноза ВСА ввиду высокой частоты летальных исходов, ОНМК и рестенозов ВСА в отдаленном периоде наблюдения.

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

Литература/References

- Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Carotid endarterectomy: three-year follow-up in a single-center registry. *Angiology and vascular surgery*. 2018;24(3):101-8. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Каротидная эндалтерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одностороннего регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(3):101-8.
- Vinogradov RA, Matusevich VV. Results of the use of glomus-sparing carotid endarterectomy. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;12(4):467-8. (In Russ.) Виноградов Р. А., Матусевич В. В. Результаты применения гломуссохраняющих каротидных эндалтерэктомий. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(4):467-8. doi:10.14300/mnnc.2017.12130.
- Vinokurov IA, Yasnopolskaya NV, Hasanov EN, et al. Carotid endarterectomy in the early period after systemic thrombolysis in acute cerebrovascular accident. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(5):370-5. (In Russ.) Винокуров И. А., Яснопольская Н. В., Гасанов Э. Н. и др. Каротидная эндалтерэктомия в раннем периоде после системного тромболизиса при остром нарушении мозгового кровообращения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):370-5. doi:10.17116/kardio202114051370.
- Zavaruev AV. Prevention of ischemic brain injury in surgery of the brachiocephalic arteries. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(5):376-9. (In Russ.) Заваруев А. В. Профилактика ишемического повреждения головного мозга в хирургии брахиоцефальных артерий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):376-9. doi:10.17116/kardio202114051376.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev. Hospital and mid-term results. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(3):70-9. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Лидер Р. Ю. и др. Гломус-сберегающая каротидная эндалтерэктомия по А. Н. Казанцеву. Госпитальные и среднетерминальные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):70-9. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-70-79.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. Eversion carotid endarterectomy: transposition of the internal carotid artery over the hypoglossal nerve. *Surgery*. 2021;6:63-71. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э. и др. Эверсионная каротидная эндалтерэктомия: транспозиция внутренней сонной артерии над подъязычным нервом. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2021;6:63-71. doi:10.17116/hirurgia202106163.
- Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA, et al. Extended lesion of the internal carotid artery: six types of reconstruction. results of a multicenter study. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(5):354-69. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Ерофеев А. А. и др. Протяженное поражение внутренней сонной артерии: шесть видов реконструкции. результаты многоцентрового исследования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):354-69. doi:10.17116/kardio202114051354.
- Kazantsev AN, Chernyavsky MA, Vinogradov RA, et al. Implantation of a long biological patch during classical carotid endarterectomy for extended atherosclerotic lesions. long-term results. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(1):112-24. (In Russ.) Казанцев А. Н., Чернявский М. А., Виноградов Р. А. и др. Имплантация длинной биологической заплаты во время классической каротидной эндалтерэктомии при протяженном атеросклеротическом поражении. отдаленные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):112-24. doi:10.15825/1995-1191-2021-1-112-124.
- Vachev AN, Frolova EV, Nefedova DV. The course of resistant arterial hypertension in the long-term period after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(1):170-4. (In Russ.) Вачев А. Н., Фролова Е. В., Нефедова Д. В. Течение резистентной артериальной гипертензии в отдаленном периоде после операции каротидной эндалтерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(1):170-4.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. A new method of glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev: cutting off the internal carotid artery at the site from the external and common carotid artery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3851. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э. и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндалтерэктомии по А. Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3851. doi:10.15829/1560-4071-2020-3851.
- Belov YuV, Lysenko AV, Lednev PV, et al. Application of decellularized xenopericardium patch in brachiocephalic artery surgery. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;11(2):31-4. (In Russ.) Белов Ю. В., Лысенко А. В., Леднев П. В. и др. Применение заплаты из децеллюляризованного ксеноперикарда в хирургии брахиоцефальных артерий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(2):31-4. doi:10.17116/kardio201811231-34.
- Bockeria LA, Abdulgasanov RA, Shogenov MA, et al. Infection of synthetic patches and prostheses of brachiocephalic arteries: methods of diagnosis and treatment. *Breast and cardiovascular surgery*. 2020;62(6):494-505. (In Russ.) Бокерия Л. А., Абдулгасанов Р. А., Шогенов М. А. и др. Инфекция синтетических заплат и протезов брахиоцефальных артерий: методы диагностики и лечения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;62(6):494-505. doi:10.24022/0236-2791-2020-626-494-505.
- Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernykh KP, et al. A multicenter study on the influence of different kinds of carotid endarterectomy on the course of resistant arterial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021;121(9):19-30. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Черных К. П. и др. Многоцентровое исследование влияния различных видов каротидной эндалтерэктомии на течение резистентной артериальной гипертензии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021;121(9):19-30. doi:10.17116/jnevro202112109119.
- Yarikov AV, Fraerman AP, Mukhin AS, et al. The history of the development of carotid artery surgery. *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2019;56(3):78-90. (In Russ.) Яриков А. В., Фраерман А. П., Мухин А. С. и др. История развития хирургии сонных артерий. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2019;56(3):78-90.
- Fokin AA, Kuvatov AV, Rodnyansky DV, et al. Comparative direct results of using a widening patch made of various materials for carotid endarterectomy. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(1):140-2. (In Russ.) Фокин А. А., Куватов А. В., Роднянский Д. В. и др. Сравнительные непосредственные результаты использования расширяющей заплаты из различных материалов при каротидной эндалтерэктомии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011;4(1):140-2.
- Kazantsev AN, Sultanov RV, Burkov NN, et al. Long-term results of surgical and conservative treatment of patients with occlusive-stenotic lesions of the carotid arteries. *Surgery*. 2020;1:67-73. (In Russ.) Казанцев А. Н., Султанов Р. В., Бурков Н. Н. и др. Отдаленные результаты хирургического и консервативного лечения пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями сонных артерий. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020;1:67-73. doi:10.17116/hirurgia202001167.
- Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and phased modes. *Angiology and vascular surgery*. 2019;25(1):101-7. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндалтерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(1):101-7. doi:10.33529/angio2019114.
- National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. *Angiology and vascular surgery*. 2013;(19)2:4-68. (In Russ.) Национальные рекоменда-

- ции по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;(19)2:4-68.
19. Dudanov IP, Abuazab BS, Akhmetov VV. Comparative characteristics of classical and eversion endarterectomy of the carotid arteries. *Research and practice in medicine*. 2017;4(3):8-15. (In Russ.) Дуданов И.П., Абуазаб Б.С., Ахметов В.В. Сравнительная характеристика классической и эверсионной эндартэктомии сонных артерий. *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(3):8-15. doi:10.17709/2409-2231-2017-4-3-1.
 20. Kazantsev AN, Burkov NN, Anufriev AI, et al. Medium-term results of carotid endarterectomy in patients with varying degrees of contralateral lesion. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):95-103. (In Russ.) Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И. и др. Среднесрочные результаты каротидной эндартэктомии у пациентов с различной степенью контралатерального поражения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):95-103. doi:10.17116/kardio20201302195.
 21. Gavrilenko AV, Kuklin AV, Al-Yousef NN, et al. Meta-analysis of the results of eversional carotid endarterectomy and endarterectomy with plastic patch. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(1):176-83. (In Russ.) Гавриленко А.В., Кузлин А.В., Аль-Юсеф Н.Н. и др. Метаанализ результатов эверсионной каротидной эндартэктомии и эндартэктомии с пластикой заплатой. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):176-83. doi:10.33529/ANGIO2020121.
 22. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Comparative results of classical and eversional carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(6):550-5. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю. и др. Сравнительные результаты классической и эверсионной каротидной эндартэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(6):550-5. doi:10.17116/kardio202013061550.
 23. Alekhan BG, Pokrovsky AV, Zotikov AE, et al. Results of various treatment strategies for patients with combined lesions of the internal carotid and coronary arteries. *Endovascular surgery*. 2021;8(2):144-53. (In Russ.) Аляхан Б.Г., Покровский А.В., Зотиков А.Е. и др. Результаты различных стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением внутренних сонных и коронарных артерий. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(2):144-53. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-2-144-153.
 24. Pokrovsky AV, Belyartsev DF, Adyrkhaev ZA, et al. Does the method of carotid reconstruction affect the immediate results of the intervention? *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(3):81-91. (In Russ.) Покровский А.В., Белярцев Д.Ф., Адырхаев З.А. и др. Влияет ли способ каротидной реконструкции на непосредственные результаты вмешательства? *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(3):81-91.
 25. Pokrovsky AV, Golovyuk AL. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiology and Vascular Surgery*. Application. 2019;25(2):1-48. (In Russ.) Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*. Приложение. 2019;25(2):1-48.
 26. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. Prediction of restenosis after carotid endarterectomy by computer simulation. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2021;10(2):401-7. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н. и др. Прогнозирование рестеноза после каротидной эндартэктомии методом компьютерного моделирования. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021;10(2):401-7. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-2-401-407.
 27. Kazantsev AN, Burkov NN, Zakharov YuN, et al. Personalized revascularization of the brain: a method of computer modeling of the reconstruction area for carotid endarterectomy. *Surgery*. 2020;6:71-5. (In Russ.) Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Захаров Ю.Н. и др. Персонализированная реваскуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной эндартэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;6:71-5. doi:10.17116/hirurgia202006171.
 28. Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3):107-12. (In Russ.) Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Борисов В.Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(3):107-12. doi:10.33529/ANGIO2019311.
 29. Kazantsev AN, Bogomolova AV, Burkov NN, et al. Morphology of restenosis after classical carotid endarterectomy with diepoxy-treated xenopericardium patch. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(1):68-71. (In Russ.) Казанцев А.Н., Богомолова А.В., Бурков Н.Н. и др. Морфология рестеноза после классической каротидной эндартэктомии с применением заплат из диэпоксиксированного ксеноперикарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(1):68-71. doi:10.17116/kardio202013011168.
 30. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. "Chik-chirik" carotid endarterectomy. *Bulletin of the A. N. Bakuleva RAMS*. 2020;21(4):414-28. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. "Чик-чирик" каротидная эндартэктомия. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2020;21(4):414-28. doi:10.24022/1810-0694-2020-21-4-414-428.
 31. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Predictors of long-term complications after carotid endarterectomy. *Surgery*. 2019;6:20-5. (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Предикторы осложнений в отдаленном периоде после каротидной эндартэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;6:20-5. doi:10.17116/hirurgia201906120.
 32. Bazylev VV, Shmatkov MG, Morozov ZA. Predictors of complications in the early postoperative period after carotid artery stenting and carotid endarterectomy. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2019;13(2):44-50. (In Russ.) Базылев В.В., Шматов М.Г., Морозов З.А. Предикторы развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после стентирования сонных артерий и каротидной эндартэктомии. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2019;13(2):44-50. doi:10.25512/DIR.2019.13.2.05.
 33. Anufriev PL, Tanashyan MM, Gulevskaya TS, et al. Morphological markers of the main pathogenetic variants of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(4):16-22. (In Russ.) Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Гулевская Т.С. и др. Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(4):16-22.
 34. Vinogradov RA, Kosenkov AN, Vinokurov IA, et al. "Dumb" ischemic foci in the brain after revascularization of the brachiocephalic arteries. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center*. N.I. Pirogov. 2017;12(2):52-4. (In Russ.) Виноградов Р.А., Косенков А.Н., Винокуров И.А. и др. "Немые" ишемические очаги в головном мозге после реваскуляризации брахиоцефальных артерий. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(2):52-4.
 35. Kazantsev AN. Multicenter study: results of classical and eversional carotid endarterectomy with and without type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S7):7. (In Russ.) Казанцев А.Н. Многоцентровое исследование: результаты классической и эверсионной каротидной эндартэктомии при наличии сахарного диабета 2 типа и без него. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S7):7.
 36. Zybin AV, Timina IE, Pokrovsky AV, et al. Immediate results of carotid endarterectomy in patients receiving statin therapy. *Russian medical and biological bulletin named after academician I. P. Pavlova*. 2017;25(3):404-14. (In Russ.) Зыбин А.В., Тимина И.Е., Покровский А.В. и др. Непосредственные результаты каротидной эндартэктомии у больных, получавших терапию статинами. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2017;25(3):404-14. doi:10.23888/PAVLOWJ20173404-414.
 37. Nazarenko MS, Sleptsov AA, Lebedev IN, et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Scientific Reports*. 2017;7:41268. doi:10.1038/srep41268.
 38. Nazarenko MS, Markov AV, Koroleva YuA, et al. Identification of differentially methylated genes potentially associated with atherosclerosis in humans. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(10):42-8. (In Russ.) Назаренко М.С., Марков А.В., Королева Ю.А. и др. Идентификация дифференциально метилированных генов, потенциально связанных с атеросклерозом у человека. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-42-48.
 39. Sharysh DV, Markov AV, Sleptsov AA, et al. Demethylation of line-1 retrotransposon is associated with the destabilization of atherosclerotic plaques. *Medical genetics*. 2020;19(5):50-1. (In Russ.) Шарыш Д.В., Марков А.В., Слепцов А.А. и др. Деметилирование ретротранспозона line-1 ассоциировано с дестабилизацией атеросклеротических бляшек. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):50-1. doi:10.25557/2073-7998.2020.05.50-51.
 40. Sleptsov AA, Nazarenko MS, Zaitseva AV, et al. Structural variability of the APOBEC3A-APOBEC3B locus in patients with carotid atherosclerosis in combination with acute cerebrovascular accidents and type 2 diabetes mellitus. *Medical genetics*. 2020;19(5):48-9. (In Russ.) Слепцов А.А., Назаренко М.С., Зайцева А.В. и др. Структурная вариабельность локуса APOBEC3A-APOBEC3B у больных с каротидным атеросклерозом в сочетании с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):48-9. doi:10.25557/2073-7998.2020.05.48-49.
 41. Sleptsov AA, Nazarenko MS, Zaitseva AV, et al. Somatic mosaicism and structural variability of the gbp3 gene in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2019;15(4):46-51. (In Russ.) Слепцов А.А., Назаренко М.С., Зайцева А.В. и др. Соматический мозаицизм и структурная вариабельность гена gbp3 при атеросклерозе. *Атеросклероз*. 2019;15(4):46-51. doi:10.15372/ATER20190404.
 42. Zakharevich NV, Nikitin MS, Artamonova II. 2020 Nobel Prize winners. In chemistry — Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna. *Nature*. 2020;1264(12):57-66. (In Russ.) Захаревич Н.В., Никитин М.С., Артамонова И.И. Лауреаты нобелевской премии 2020 года. По химии — Эммануэль Шарпантье, Дженнифер Даудна. *Природа*. 2020;1264(12):57-66. doi:10.7868/S0032874X20120078.
 43. Vasilevich NI. Genetic scissors are a genome editing tool. *Laboratory and production*. 2020;14(5):24-9. (In Russ.) Василевич Н.И. Генетические ножницы — инструмент для редактирования генома. *Лаборатория и производство*. 2020;14(5):24-9. doi:10.32757/2619-0923.2020.5.14.24.29.
 44. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Emergency glomus-sparing carotid endarterectomy according to A.N. Kazantsev. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2020;9(4):494-503. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю. и др. Экстренная гломус-сберегающая каротидная эндартэктомия по

- A. H. Kazantsev. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2020;9(4):494-503. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-4-494-503.
45. Tarasov RS, Kazantsev AN, Anufriev AI, et al. Surgical factors of restenosis of the internal carotid artery after carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;11(4):47-53. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Ануфриев А.И. и др. Хирургические факторы рестеноза внутренней сонной артерии после каротидной эндартэктомии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(4):47-53. doi:10.17116/kardio201811447.
46. Bakhmetyev AS, Chekhonatskaya ML, Dvoenko OG, et al. The incidence of residual stenosis after carotid endarterectomy. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2017;7(4):683. (In Russ.) Бахметьев А.С., Чехонацкая М.Л., Двоенко О.Г. и др. Встречаемость резидуального стеноза после каротидной эндартэктомии. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(4):683.
47. Cherednichenko YuV. Endovascular treatment of acute tandem occlusion of the left internal carotid and middle cerebral arteries as a complication of carotid endarterectomy. *Endovascular neurointerventional surgery*. 2019;30(4):68-78. (In Russ.) Череди́ченко Ю.В. Эндоваскулярное лечение острой тандемной окклюзии левых внутренней сонной и средней мозговой артерий как осложнения каротидной эндартэктомии. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2019;30(4):68-78. doi:10.26683/2304-9359-2019-4(30)-68-78.
48. Panfilov VA, Virgansky AO, Romanenko KV. Results of the application of the modified technique of eversion carotid endarterectomy in patients with widespread atherosclerotic lesion of the bifurcation of the common carotid artery. *Science of the Young (Erudito Juvenium)*. 2021;9(3):415-24. (In Russ.) Панфилов В.А., Вирганский А.О., Романенко К.В. Результаты применения модифицированной методики эверсионной каротидной эндартэктомии у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением бифуркации общей сонной артерии. Наука молодых (Erudito Juvenium). 2021;9(3):415-24. doi:10.23888/HMJ20193415-424.
49. Pryamnikov AD, Mironov AB, Khripun AI. Surgical treatment of tandem stenoses of the extra and intracranial sections of the internal carotid artery. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2021;25(3):20-6. (In Russ.) Прямыков А.Д., Миронов А.Б., Хрипун А.И. Хирургическое лечение тандемных стенозов экстра интракраниальных отделов внутренней сонной артерии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021;25(3):20-6. doi:10.21688/1681-3472-2021-3-20-26.
50. Sapranov VL, Bendov DV, Ibragimov AN. Selection of the optimal strategy for surgical treatment of patients with concomitant atherosclerotic lesions of the carotid and coronary regions. *Scientific aspect*. 2021;4(2):484-9. (In Russ.) Сапранов В.Л., Бендов Д.В., Ибрагимов А.Н. Выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением каротидного и коронарного бассейнов. Научный аспект. 2021;4(2):484-9.
51. Tajibayev TK, Matkerimov AZH, Demeuov TN, et al. Predictors of stroke development after carotid revascularization. *Review. Bulletin of surgery of Kazakhstan*. 2021;68(3):39-43. (In Russ.) Таджибаев Т.К., Маткеримов А.Ж., Демеуов Т.Н. и др. Предикторы развития инсульта после ревазуляризации сонной артерии. Обзор. Вестник хирургии Казахстана. 2021;68(3):39-43. doi:10.35805/BSK2021III039.
52. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Ganyukov VI. Hybrid revascularization of the brain and myocardium: stratification of the risk of hospital complications. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(2):118-23. (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Ганюков В.И. Гибридная ревазуляризация головного мозга и миокарда: стратификация риска госпитальных осложнений. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020;26(2):118-23. doi:10.33529/ANGIO2020212.
53. Ismoilova AB, Sultanbaeva NMU, Abdurakhmanov AA, et al. Comparative efficiency of simultaneous and staged operations in patients with atherosclerotic lesions of the carotid and coronary arteries. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):263-9. (In Russ.) Исмоилова А.Б., Султанбаева Н.М.У., Абдурахманов А.А. и др. Сравнительная эффективность симультанных и этапных операций у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(2):263-9. doi:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.051.
54. Tsygan NV, Sandalova OS, Kitachev KV, et al. Clinical types of postoperative cerebral dysfunction and postoperative cognitive improvement in reconstructive surgery on the carotid arteries. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;S3:105-8. (In Russ.) Цыган Н.В., Сандалова О.С., Китачев К.В. и др. Клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции и послеоперационное когнитивное улучшение при реконструктивных операциях на сонных артериях. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;S3:105-8. doi:10.32863/1682-7392-2020-3-71-105-108.
55. Alekhan BG, Bockeria LA, Golukhova EZ, et al. Immediate and long-term results of stenting and carotid endarterectomy in patients with atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *Endovascular surgery*. 2021;8(1):27-36. (In Russ.) Аляхан Б.Г., Бокерия Л.А., Голухова Е.З. и др. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования и каротидной эндартэктомии у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии. Эндоваскулярная хирургия. 2021;8(1):27-36. doi:10.24183/2409-40802021-8-1-27-36.
56. Vachev AN, Prozhoga MG, Dmitriev OV. Influence of systemic hemodynamics on retrograde pressure in the internal carotid artery during carotid endarterectomy. *Clinical physiology of blood circulation*. 2019;16(4):293-8. (In Russ.) Вачёв А.Н., Прожог М.Г., Дмитриев О.В. Влияние системной гемодинамики на ретроградное давление во внутренней сонной артерии при выполнении операции каротидной эндартэктомии. Клиническая физиология кровообращения. 2019;16(4):293-8. doi:10.24022/1814-6910-2019-16-4-293-298.
57. Mochadze BD, Sigaev IYu, Darvish NAMA, et al. Immediate results of combined operations of carotid endarterectomy and coronary revascularization in patients over 70 years of age with multifocal lesions of the brachiocephalic and coronary arteries. *Bulletin NTSSSH them. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2019;20(2):135-40. (In Russ.) Морчадзе Б.Д., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А. М.А. и др. Непосредственные результаты сочетанных операций каротидной эндартэктомии и коронарной ревазуляризации у больных старше 70 лет с мультифокальным поражением брахиоцефальных и коронарных артерий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019;20(2):135-40. doi:10.24022/1810-0694-2019-20-2-135-140.
58. Kazantsev AN. Personalized choice of the optimal strategy for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2017;32(1):74-8. (In Russ.) Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2017;32(1):74-8.
59. Sigaev IYu, Shumilina MV, Darvish NAM, Kazaryan AV. A clinical case of successful emergency combined reconstructive surgery on the internal carotid artery in acute dissection and coronary artery bypass grafting. *Bulletin NTSSSH them. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2018;19(6):856-62. (In Russ.) Сигаев И.Ю., Шумилина М.В., Дарвиш Н.А. М.А., Казарян А.В. Клинический случай успешного проведения экстренной сочетанной реконструктивной операции на внутренней сонной артерии при ее остром расслоении и коронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2018;19(6):856-62. doi:10.24022/1810-0694-2018-19-6-856-862.
60. Pyshkina LI, Abieva AR, Yasamanova AN, et al. Course of cerebrovascular pathology in patients with stenosing lesions of the carotid arteries. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9-2):8-13. (In Russ.) Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Ясаманова А.Н. и др. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9-2):8-13. doi:10.17116/jnevro20181180928.
61. Akchurin RS, Imaev TE, Pokidkin IA, et al. Hybrid surgical intervention in a patient with multi-storey atherosclerotic lesions of peripheral vessels: carotid endarterectomy with one-stage retrograde transcatheter stenting of bps, femoral-femoral shunting and stenting of the left external iliac artery (case report). *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2013;34:27-32. (In Russ.) Акчурин Р.С., Имаев Т.Э., Покидкин И.А. и др. Гибридное хирургическое вмешательство у пациента с многоэтажным атеросклеротическим поражением периферических сосудов: каротидная эндартэктомия с одномоментным ретроградным транскатетерным стентированием бпс, бедренно-бедренным шунтированием и стентированием левой наружной подвздошной артерии (клинический случай). Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013;34:27-32.
62. Glushkov NI, Ivanov MA, Zagorulko AA, et al. Choice of tactical approaches for combined lesions of the coronary and carotid beds of atherosclerotic genesis. *Preventive and clinical medicine*. 2019;72(3):53-9. (In Russ.) Глушков Н.И., Иванов М.А., Загорюлько А.А. и др. Выбор тактических подходов при сочетании поражении коронарного и каротидного русла атеросклеротического генеза. Профилактическая и клиническая медицина. 2019;72(3):53-9.
63. Ignatenko PV, Gostev AA, Novikova OA, et al. Dynamics of hemodynamic parameters in different types of carotid endarterectomy in the immediate and late postoperative period in patients with stenosing carotid atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2381. (In Russ.) Игнатенко П.В., Гостев А.А., Новикова О.А. и др. Динамика гемодинамических параметров при различных видах каротидной эндартэктомии в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2381. doi:10.15829/1728-8800-2020-2381.

Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Недогода С. В.¹, Ледяева А. А.¹, Чумачек Е. В.¹, Цома В. В.¹, Саласюк А. С.¹, Лутова В. О.¹, Попова Е. А.¹, Власов Д. С.¹, Бычкова О. И.², Лабазникова В. А.¹, Евдокимов К. С.¹

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквимер®) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ) после подтвержденной перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией тяжелого или крайне тяжелого течения, для терапии которого была использована терапия генно-инженерными биологическими препаратами, ранее не получавших комбинированную антигипертензивную терапию.

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование длительностью 12 нед. были включены 30 пациентов, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию. Пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), апplanationная тонометрия (определение индекса аугментации (ИА) и центрального аортального давления (ЦСАД)), измерение СПВ, лабораторные тесты (липидный состав крови, глюкоза натощак, С-реактивный белок, общий анализ крови, ферритин, фибриноген, Д-димер, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевая кислота) до и после перевода на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин.

Результаты. Исходно у пациентов отмечалось повышение офисного артериального давления (АД) до 152,6/89,1 мм рт.ст. После назначения пациентам фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин наблюдалось снижение систолического АД (САД) на 15,8% и диастолического АД (ДАД) на 12,2%. По данным СМАД, снижение САД составило 15% и ДАД — 9%, СПВ снизилась на 23,8%, ИА — на 9%, ЦСАД — на 12,4% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). Сосудистый возраст (СВ) исходно был повышен до 41,9 лет при паспортном возрасте 35,03 года. После окончания терапии отмечалось значительное снижение СВ до 36,5 лет, липопротеидов низкой плотности на 46,8%, триглицеридов на 16,8% и повышение липопротеидов высокой плотности на 10,7% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). Кроме того, достоверно уменьшились уровни С-реактивного белка, фибриногена, Д-димера, глюкозы, мочевой кислоты.

Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает лучший контроль АД, улучшение показателей эластичности сосудов (ИА, СПВ, ЦСАД, уменьшение СВ), а также способствует улучшению показателей липидного и углеводного обмена у пациентов, уменьшению воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией после перенесенной COVID-19 тяжелого течения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, COVID-19, скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление, индекс аугментации, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²Военно-медицинская служба УФСБ России по Волгоградской области, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Ледяева А. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0003-4771-6025, Чумачек Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0002-6740-8321, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Саласюк А. С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Лутова В. О. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Попова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0002-3498-7718, Власов Д. С. — аспирант кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0001-6321-7205, Бычкова О. И. — к.м.н., подполковник медицинской службы, начальник, ORCID: 0000-0002-7075-1235, Лабазникова В. А. — ординатор кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0002-7302-2257, Евдокимов К. С. — ординатор кафедры внутренних болезней ИИМФ, ORCID: 0000-0003-1343-1355.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ledy-alla@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сосудистый возраст, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЦСАД — центральное аортальное давление, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент II типа.

Рукопись получена 12.11.2021

Рецензия получена 06.12.2021

Принята к публикации 10.12.2021



Для цитирования: Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Лутова В. О., Попова Е. А., Власов Д. С., Бычкова О. И., Лабазникова В. А., Евдокимов К. С. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4766. doi:10.15829/1560-4071-2021-4766

Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin in hypertensive patients after COVID-19

Nedogoda S. V.¹, Ledyeva A. A.¹, Chumachek E. V.¹, Tsoma V. V.¹, Salasyuk A. S.¹, Lutova V. O.¹, Popova E. A.¹, Vlasov D. S.¹, Bychkova O. I.², Labaznikova V. A.¹, Evdokimov K. S.¹

Aim. To evaluate the potential of a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin (Equamer®) in achieving additional vascular protection in patients with hypertension and high pulse wave velocity (PWV) after severe and very severe coronavirus disease 2019 (COVID-19), complicated by bilateral multisegmental viral pneumonia, with the use of biological therapy, who had not previously received combination antihypertensive therapy.

Material and methods. This 12-week open-label observational study included 30 patients with or without antihypertensive therapy. The patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, applanation tonometry (determination of the augmentation index (AI) and central blood pressure (CBP)), PWV measurement, blood laboratory tests (lipid profile, fasting glucose, C-reactive protein, complete blood count, ferritin, fibrinogen, D-dimer, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, uric acid) before and after switch to a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin.

Results. At baseline, the patients had an increase in office blood pressure (BP) up to 152,6/89,1 mm Hg. After prescribing a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin, there was a decrease in systolic blood pressure (SBP) by 15,8% and diastolic blood pressure (DBP) by 12,2%. According to 24-hour blood pressure monitoring, the decrease in SBP was 15%, DBP — by 9%, PWV — by 23,8%, AI — by 9%, CBP — by 12,4% ($p < 0,05$ for all compared to baseline values). Vascular age (VA) was initially increased to 41,9 years with a chronological age of 35,03 years. After the end of therapy, there was a significant decrease in VA to 36,5 years, low-density lipoproteins by 46,8%, triglycerides by 16,8% and an increase in high-density lipoproteins by 10,7% ($p < 0,05$ for all compared to baseline values). In addition, the levels of C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, glucose, and uric acid significantly decreased.

Conclusion. The fixed-dosed combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin provides better blood pressure control, improved vascular elasticity parameters (AI, PWV, CBP, decrease in VA), and also improves lipid and carbohydrate metabolism,

reduces inflammation in patients with hypertension and hyperlipidemia after severe COVID-19.

Keywords: hypertension, COVID-19, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index, inflammation, combined antihypertensive therapy, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Military Medical Service of the Directorate of the Volgograd Federal Security Service of Russia, Volgograd, Russia.

Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Ledyeva A. A.* ORCID: 0000-0003-4771-6025, Chumachek E. V. ORCID: 0000-0002-6740-8321, Tsoma V. V. ORCID: 0000-0002-0662-1217, Salasyuk A. S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Lutova V. O. ORCID: 0000-0002-0646-5824, Popova E. A. ORCID: 0000-0002-3498-7718, Vlasov D. S. ORCID: 0000-0001-6321-7205, Bychkova O. I. ORCID: 0000-0002-7075-1235, Labaznikova V. A. ORCID: 0000-0002-7302-2257, Evdokimov K. S. ORCID: 0000-0003-1343-1355.

*Corresponding author: ledy-alla@yandex.ru

Received: 12.11.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 10.12.2021

For citation: Nedogoda S. V., Ledyeva A. A., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Lutova V. O., Popova E. A., Vlasov D. S., Bychkova O. I., Labaznikova V. A., Evdokimov K. S. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed-dose combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin in hypertensive patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4766. doi:10.15829/1560-4071-2021-4766

Вирус SARS-CoV-2 проникает в дыхательные пути и связывается с клеткой мишенью (альвеолярные клетки 2 типа), имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) [1]. Гипотеза о причастности ренин-ангиотензиновой системы к воспалительному процессу, спровоцированному проникновением SARS-CoV-2 в ткань (в первую очередь в легкие), учитывает, что потеря функции ACE2 вызывает дисбаланс, повышая концентрацию ангиотензина II в тканях (провоспалительный эффект) и одновременно снижая уровень ангиотензина 1-7 (противовоспалительное действие) [2, 3]. Это приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [4, 5] и запускает каскад, приводящий к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).

В исследовании Semenzato L, et al. было показано, что применение пациентами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА) снижало риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также снижало частоту и длительность нахождения в реанимацион-

ных палатах, в т.ч. время нахождения на аппарате интенсивной вентиляции легких. И хотя наблюдательный дизайн этого исследования не позволяет сделать какие-либо окончательные выводы о природе этой связи, исследование предоставляет дополнительные доказательства в поддержку потенциального защитного эффекта иАПФ или БРА у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), что вызывает новые вопросы о фармакологических механизмах этого эффекта [6].

В работе Ayres JS было показано, что после перенесенного COVID-19 у значительной части пациентов развивается или усиливается кардиометаболический континуум [7]. Если задаваться вопросом, действительно ли целевое артериальное давление (АД) является прогностически благоприятным фактором, следует отметить, что еще в первую волну пандемии было продемонстрировано, что достижение целевых цифр АД не только влияет на общую смертность, частоту развития хронической сердечной недостаточности, но и значительно снижает частоту госпитализации в палаты интенсивной терапии [8].

Говоря о терапии статинами, следует отметить, что, с одной стороны, статины повышают экспрес-

сию ACE2, с другой стороны, противовоспалительные эффекты статинов подавляют синтез изопреноидов, что важно для генерации сигнальных молекул воспаления, таких как Rho и Ras, также они ингибируют молекулы адгезии лейкоцитов и активацию Т-клеток и снижают экспрессию провоспалительных цитокинов, тем самым изменяя воспалительный путь повреждения клетки-хозяина. Также в ряде исследований было показано, что смертность в группе пациентов, принимающих статины, в т.ч. розувастатин, составила 5,2%, без применения статинов — 9,4%, кроме того, назначение статинов на 75% снижало прогрессирование и более тяжелое течение COVID-19 и сокращало дни до выздоровления от COVID-19. Таким образом, раннее назначение статинов может не только снижать риски сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и оказывать не прямое противовирусное действие [9].

Взаимосвязь улучшения показателей эластичности сосудов различного калибра, выживаемости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ можно считать доказанной [10]. Характер поражения сосудистой стенки при тяжелом течении COVID-19 схож с поражением сосудистой стенки при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа. К настоящему моменту доказано также наличие существенных различий по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации (ИА), центральное систолическое и пульсовое давление) как между классами антигипертензивных препаратов, так и между отдельными их представителями и различными комбинациями антигипертензивных препаратов.

В связи с этим представляется практически важным оценить возможности фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов со статином в обеспечении более выраженной ангиопротекции, достижении целевых цифр АД и липидов, а также подавлении постинфекционного воспаления у пациентов с АГ, которые перенесли COVID-19 [10].

Целью исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквимер®, “Гедон Рихтер”) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ), после перенесенной COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, ИА, центральное аортальное давление (ЦСАД)), и воспаление при назначении пациентам фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Целевым считалось АД <140/90 мм рт.ст.

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, получавших или не получавших ранее антигипертензивную терапию (АГТ), СПВ стандартизированная по возрасту; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев: повышенная чувствительность к иАПФ, БРА, антагонистам кальция и розувастатину; нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью <1 мес., кардиогенный шок, клинически значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АГ тяжелой степени (АД >170/100 мм рт.ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в крови в 2 раза выше верхней границы нормы), печени (активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в крови в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование были включены 30 пациентов (из них 44% мужчин, 56% женщин), средний возраст $35,03 \pm 8,9$ года и индекс массы тела $30,17 \pm 3,02$ кг/м².

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу: В1 — визит включения, В2, В3 — контрольные визиты через 4, 12 нед. после визита включения. На первом визите вся предшествующая АГТ отменялась, пациенту назначали фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 10 мг.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки, лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7 до 23 ч) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23 до 7 ч) — каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с избыточной массой тела.

СПВ, ИА, ЦСАД в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

В 2021г был опубликован новый калькулятор для прогнозирования сердечно-сосудистого риска (ССР) у здоровых людей, получивший название SCORE2, где рассматривается основная модель, прогнозирующая 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у жителей Европы в возрасте 40-69 лет, не имеющих предшествующих ССЗ. Методика расчета сосудистого возраста (СВ) по

Таблица 1

Клинико-демографические
показатели когорты исследования

Показатель	Исходное значение
Возраст, годы	35,03±8,9
ИМТ, кг/м ²	30,17±3,02
Средний процент поражения легочной ткани	77±8,67
Сосудистый возраст, годы	41,9±9,74

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3

Изменение показателей СМАД через 12 нед.

Показатель	Исходно	12 нед.
САД сутки, мм рт.ст.	153,3±8,73	130,2±3,9*
ДАД сутки, мм рт.ст.	90,83±6,23	82,64±4,7*
САД день, мм рт.ст.	154,27±8,65	134,62±5,49*
ДАД день, мм рт.ст.	91,93±8,01	86,3±4,21*
ЧСС день, в мин	73,80±7,09	74,9±6,00*
САД ночь, мм рт.ст.	149,73±12,94	128,65±4,93*
ДАД ночь, мм рт.ст.	85,30±7,69	77,61±3,22*
ЧСС ночь, в мин	68,73±6,31	63,87±1,88*
Индекс времени САД сутки, %	85,39±10,76	81,24±7,46*
Индекс времени ДАД сутки, %	72,39±18,72	69,32±6,24*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

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

данным шкалам заключается в расчете абсолютного ССР по стандартным шкалам SCORE, а затем сопоставления полученного в процентах значения ССР с возрастом сосудов из модифицированной шкалы SCORE. Для данных расчетов требуются следующие данные: пол пациента, его паспортный возраст, статус курения, уровень систолического АД (САД) и общего холестерина. С-реактивный белок (СРБ) был определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (Biomerica, США). Кроме того, для расчета сосудистого возраста был применен калькулятор ADVANTAGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нём соответствует алгоритму SCORE, а расчёт ССР производится на основании шкалы ASCORE [11, 12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого критерия t для независимых выборок. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской

Таблица 2

Изменение офисных показателей АД
и частоты сердечных сокращений через 12 нед.

Показатель	Исходно	12 нед.
САД, мм рт.ст.	152,6±10,21	128,4±3,47*
ДАД, мм рт.ст.	89,1±7,3	78,21±5,33*
ЧСС, в мин	67,87±7,04	69,64±5,74*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

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

Декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

До выявления у пациентов COVID-19, АГ 1 степени была диагностирована у 33,3% пациентов. Предшествующая АГТ: 26% пациентов получали лозартан 50 мг/сут., 6,6% — бисопролол 2,5 мг/сут. Длительность АГТ до момента включения в исследование составляла в среднем ~1 года. До стационарного этапа гиперлипидемии не было выявлено ни у одного пациента. Также не было выявлено нарушений гликемического профиля до установления диагноза COVID-19. Средний стаж курения — 8 пачка/лет, курили 20% мужчин и 6% женщин.

Средний возраст пациентов — 35 лет. Средний процент поражения легких — 77%.

Все пациенты в стационаре находились в отделении реанимации и интенсивной терапии и получали в добавление к стандартной терапии глюкокортикостероидами и антикоагулянтами, терапию генно-инженерными биологическими препаратами, в т.ч. и комбинированную.

У 46,6% пациентов был выявлен ОРДС средней степени тяжести, у 53% пациентов — ОРДС легкой степени тяжести.

По данным офисных измерений АД (табл. 2), после назначения пациентам фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин отмечено снижение САД на 15,8% и диастолического АД (ДАД) на 12,2% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением) при отсутствии изменений со стороны частоты сердечных сокращений.

Данные СМАД говорят о снижении среднесуточных САД на 15,1%, среднесуточных ДАД на 9,01%, среднедневных САД на 12,7% и ДАД на 6,12%, средненочных САД на 14,08% и ДАД на 9,02% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). При

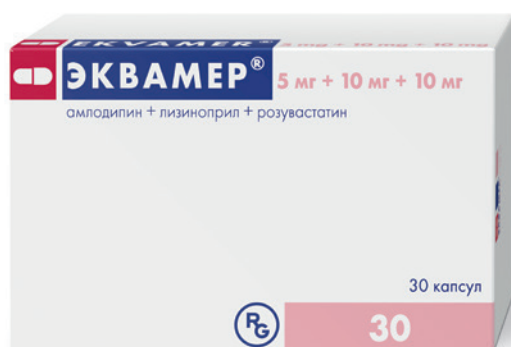
ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день

**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией^{1,2}



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

На правах рекламы

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

 **5 + 10 + 10 мг №30**

 **5 + 10 + 20 мг №30**

 **10 + 20 + 10 мг №30**

 **10 + 20 + 20 мг №30**

Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь перед применением с инструкцией по медицинскому применению препарата

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 01.12.2021

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквимер®, Рег. номер: ЛП-003094-30.10.2020

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581-83.

5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens, 2013; 31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

Таблица 4

Изменение показателей эластичности
сосудистой стенки через 12 нед.

Показатель	Исходно	12 нед.
СПВкф, м/с	11,84±2,06	9,02±1,34*
ЦСАД, мм рт.ст.	145,23±10,77	127,22±4,21*
ИА	37,21±5,54	33,83±3,55*
СВ, годы	41,9±9,74	36,47±7,32*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ИА — индекс аугментации, СВ — сосудистый возраст, СПВкф — скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, ЦСАД — центральное систолическое артериальное давление.

этом назначение фиксированной комбинации сопровождалось достоверным уменьшением вариабельности АД (табл. 3).

Частота достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 75,4%, причем у 26,1% из этих пациентов было достигнуто АД $< 130/80$ мм рт.ст.

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки сосудов. На фоне приема фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин было отмечено снижение СПВ на 23,8% ($p < 0,05$), ИА на 9,08% ($p < 0,05$) и ЦСАД на 12,4% ($p < 0,05$), что позволило уменьшить СВ на 12,96% ($p < 0,05$).

Терапия фиксированной комбинацией лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает благоприятную динамику показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина составило 31,7% ($p < 0,05$), уровня триглицеридов 16,8% ($p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 46,8% ($p < 0,05$), а повышение уровня липопротеидов высокой плотности 10,69% ($p < 0,05$). Частота достижения целевого уровня ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л на фоне фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 72,1%. После перевода на фиксированную комбинацию была отмечена положительная динамика исследуемых биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, однако она не была статистически значимой (табл. 5). Также отмечалось снижение уровня глюкозы крови на 19%, мочевой кислоты — на 14,1%.

Кроме того, стоит отметить следующее: в общем анализе крови через 12 нед. терапии фиксированной комбинацией отмечался рост уровня лимфоцитов — на 38,6%, снижение уровня лейкоцитов — на 16,6% и скорости оседания эритроцитов — на 46,6% (табл. 6).

Особое внимание следует обратить на возможность фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин позитивно влиять на маркеры воспаления и коагуляции: средний уровень фер-

Таблица 5

Изменение биохимических показателей
через 12 нед.

Показатель	Исходно	12 нед.
Общий холестерин, ммоль/л	6,5±0,74	4,44±0,39*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,31±0,26	1,45±0,17*
Триглицериды, ммоль/л	1,97±0,24	1,64±0,26*
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,55±0,67	2,42±0,39*
Аланинаминотрансфераза, Е/л	27,71±9,1	26,4±4,1*
Аспаратаминотрансфераза, Е/л	25,5±7,45	26,3±4,65*
Креатинин, мкмоль/л	80,1±7,78	82,1±6,5*
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,67±9,46	6,21±1,96*
Мочевая кислота, мкмоль/л	355,39±94,17	305,3±35,69*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 6

Изменение показателей
общего анализа крови через 12 нед.

Показатель	Исходно	12 нед.
Лейкоциты, 10^9 /л	7,96±2,13	6,64±1,9*
Лимфоциты, %	27,72±7,96	38,41±5,47*
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	23,41±15,08	12,49±2,47*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 7

Динамика показателей маркеров
воспаления и коагуляции через 12 нед.

Показатель	Исходно	12 нед.
СРБ, мг/л	13,41±9,66	6,22±4,01*
Ферритин, нг/мл	259,63±162,95	141,22±21,41*
Фибриноген, г/л	4,75±1,12	4,01±0,94*
Д-димер, мкг/л	0,52±0,27	0,44±0,09*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

ритина снизился на 45,61% ($p < 0,05$), СРБ — на 53,62% ($p < 0,05$), уровень фибриногена — на 15,6%, а Д-димера — на 15,4% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не было выявлено.

Обсуждение

Данные по сосудистому старению, полученные в таких работах, как CARTESIAN [13] и COSEVAST [14], свидетельствуют о том, что пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, имеют преждевременное сосудистое старение и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что также соотносится с нашими данными. Следует

отметить, что в исследование COSEVAST были включены пациенты со средней тяжестью течения COVID-19, имевшие СПВ $10,6 \pm 1,5$ м/с, и пациенты с тяжелым течением COVID-19, имевшие СПВ $14,6 \pm 2,53$ м/с, тогда как пациенты с легким течением COVID-19 имели СПВ $8,29 \pm 1,39$ м/с [14]. Что также соотносится с данными, полученными в нашей работе, где пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели схожее повышение СПВ ($11,84 \pm 2,06$ м/с). Таким образом, эти пациенты имеют высокие и очень высокие риски ССЗ. Результаты ряда крупных исследований показали, что риск развития сердечно-сосудистых событий при повышении СПВ на 1 м/с увеличивается на 39%, кроме того, возрастание СПВ на 1 м/с сопряжено с увеличением риска смерти на 10%. Таким образом, СПВ является независимым предиктором смертности от любых причин, главным образом, сердечно-сосудистых.

Следует отметить, что в нашем исследовании АГ до перенесенного COVID-19 была зарегистрирована у 33% пациентов, а наличие тяжелого и крайне-тяжелого COVID-19 явилось значимым фактором для манифестации АГ. Выявленный уровень СВ, превышающий паспортный на 6,9 лет ($41,9$ vs $35,03$ лет), служит крайне неблагоприятным фактором, влияющим не только на течение АГ, но и на риск сердечно-сосудистой смертности. Также следует отметить, что у 57% пациентов дебютировала АГ после перенесенной COVID-19, которая проявлялась повышением АД до значений, соответствующих 1 степени АГ. У пациентов, в анамнезе у которых была АГ, исходная АГТ была явно недостаточной, поскольку уровень их АД при включении в исследование соответствовал АГ 1 степени.

Вполне вероятно, что после перенесенной COVID-19 у данной группы пациентов был высокий резидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений (высокий уровень ЛНП и СРБ). У большинства пациентов в нашей группе не была выявлена дислипидемия до момента госпитализации. Наличие дислипидемии в виде высоких уровней ЛНП и триглицеридов после госпитализации у данных пациентов можно отнести к побочному эффекту глюкокортикостероидов и терапии генно-инженерными биологическими препаратами, однако нельзя исключить и механизм активации гена *CH25H*, активирующегося в ответ на проникновение SARS-CoV-2 [11]. Активация гена индуцирует *CH25H* в тканях с резидентными популяциями макрофагов (например, клетки Купфера в печени, альвеолярные макрофаги в легких), оказывая противовирусный эффект, влияя на макрофагальное звено воспаления, снижая уровень ИЛ-6, ИЛ-2. Поэтому раннее присоединение статинов может приводить не только к снижению ССР, но и оказывать в т.ч. иммуномодулирующий и противовирусный эффекты за счет воздействия на макрофаги [11].

Если же рассмотреть более ранние работы по применению препарата Эквамер®, то следует отметить, что данные противовоспалительные эффекты были отмечены в качестве дополнительной ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и АГ [15]. С учетом мощного воспалительного эффекта, обусловленного COVID-19, его негативного влияния на эндотелий сосудов, метаболические нарушения, а также крайне неблагоприятное воздействие на липидный обмен, следует рассматривать данные изменения как развитие кардиометаболического континуума, для коррекции которого рекомендуется применять схожие ангиопротективные подходы.

Назначение фиксированных комбинаций с использованием статинов, таких как лизиноприл+амлодипин+розувастатин, обеспечило достижение целевых цифр АД у подавляющего большинства пациентов, хотя максимальные дозировки компонентов комбинации использованы не были. Вероятно, это объясняется усилением гипотензивного потенциала за счет розувастатина. Снижение АД было подтверждено данными СМАД, причем независимо от предшествующей АГТ, отмечено положительное влияние на вариабельность АД фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин, что можно рассматривать как важную составляющую в коррекции SHATS синдрома (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome), который предполагает совместную роль в формировании ССЗ как непосредственно степени поражения сосудистого русла атеросклерозом, так и гемодинамического стресса кровеносных сосудов, вызванного вариабельностью АД.

В нашем исследовании было продемонстрировано значительное улучшение контроля АД при применении фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин и достижение целевого уровня липидов у большинства пациентов, что также сопровождалось положительными изменениями показателей эластичности сосудистой стенки (СПВ, ЦСАД, ИА, СВ). Объяснением этих благоприятных изменений следует считать не только достижение целевого АД и липидов на фоне терапии препаратом Эквамер®, но и положительное влияние фиксированной комбинации на постинфекционное воспаление (СРБ и ферритин), а также улучшение показателей коагулограммы (фибриноген и Д-димер) без использования антикоагулянтов, что является доказательством дополнительной ангиопротекции проводимой терапии. Также следует отметить снижение уровня лейкоцитов и повышение уровня лимфоцитов, вероятно, связанное с восстановлением показателей Т-хелперов (CD4 и CD8).

Таким образом, можно констатировать, что назначение пациентам в постковидном периоде фик-

сированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин позволяет обеспечить лучший контроль АД, липидов, ангиопротекцию и уменьшение воспаления в сочетании с улучшением показателей углеводного обмена и адипокинов.

Заключение

1. У пациентов, перенесших в тяжелой и крайне тяжелой форме COVID-19, осложненную двусторонней интерстициальной пневмонией и ОРДС, резко возрастают показатели СВ, а также у большей части пациентов дебютирует АГ или увеличивается степень повышения АД.

2. Назначение пациентам после перенесенной COVID-19 фиксированной комбинации лизиноприл+

амлодипин+розувастатин позволяет достичь одновременно целевого АД и липидов через 12 нед. терапии лечения у 8 из 10 пациентов.

3. Назначение пациентам после перенесенной COVID-19 фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает лучшую ангиопротекцию.

4. Назначение пациентам после перенесенной COVID-19 фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин уменьшает постинфекционное воспаление.

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

Литература/References

- Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi:10.1128/JVI.00127-20.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Aug;81(5):537-40. doi:10.1002/ddr.21656.
- Yamaguchi T, Hoshizaki M, Minato T, et al. ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury, 16 July 2021, PREPRINT (Version 2) available at Research Square. doi:10.21203/rs.3.rs-124634/v2.
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
- Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058-66. doi:10.1093/eurheartj/ehaa433.
- Patra T, Meyer K, Geerling L, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog* 2020;16(12):e1009128. doi:10.1371/journal.ppat.1009128.
- Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020;2(7):572-85. doi:10.1038/s42255-020-0237-2.
- Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2021;77(3):833-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314.
- Ran J, Song Y, Zhuang Z, et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res.* 2020;43(11):1267-76. doi:10.1038/s41440-020-00541-w.
- Castiglione V, Chiriacò M, Ermdin M, et al. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):258-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa042.
- Nemcsik J, Cseprenkál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:475-88. doi:10.1007/5584_2016_78.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
- Bruno RM, Spronck B, Hametner B, et al, on behalf of the ARTERY Society. Covid-19 Effects on ARTERIAL Stiffness and Vascular Ageing: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. *Artery Research.* 2021;27(2):59-68. doi:10.2991/artres.k.201124.001.
- Kumar S, Kumar N, Kumar A, et al. The COSEVAST Study: Unravelling the role of Arterial Stiffness in COVID-19 Disease severity. *Singh medRxiv.* 2020.12.18.20248317; doi:10.1101/2020.12.18.20248317.
- Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyayeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(4):49-55. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(4):49-55. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.

Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя “снижение смертности населения от болезней системы кровообращения”

Журавлева М. В.^{1,2}, Терещенко С. Н.^{3,4}, Жиров И. В.^{3,4}, Виллеальде С. В.⁵, Марин Т. В.², Гагарина Ю. В.²

Цель. Оценить влияние применения ингибитора натрий-глюкозного транспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНФВ) на целевой показатель (ЦП) государственной программы (ГП) “Развитие здравоохранения” и федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК).

Материал и методы. В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты с диагнозом ХСНФВ (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и функциональным классом (ФК) II-IV (NYHA). Характеристики пациентов в исследовании соответствовали таковым в Российском госпитальном регистре ХСН (RUS-HFR). В исследовании сделано предположение о расширении практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на 10% популяции пациентов ежегодно в 2022-2024гг. Моделирование кривой смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний выполнялось на основании экстраполяции результатов исследования DAPA-HF. Рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии. Далее рассчитывался вклад предотвращенных смертей при применении дапаглифлозина в достижение федерального и региональных ЦП “снижение смертности населения от БСК” на горизонте в 1, 2 и 3 года.

Результаты. Применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНФВ с ФК NYHA II-IV при условии расширения практики применения дапаглифлозина на 10% популяции пациентов ежегодно позволит предотвратить дополнительно: 1729 случаев смерти от БСК в первый год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2022г на 11,8%, 3769 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2023г на 17,2%, 5465 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 18,7%.

Заключение. Применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНФВ с ФК NYHA II-IV обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 18,7%.

Ключевые слова: дапаглифлозин, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, целевые показатели, смертность от болезней системы кровообращения, федеральный проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, государственная программа “Развитие здравоохранения”.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

¹ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В. — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4066-2661, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Марин Т. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-8974-4457, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doc@pharmset.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ГП — государственная программа, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛО — лекарственное обеспечение, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЦП — целевой показатель, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 29.11.2021

Рецензия получена 06.12.2021

Принята к публикации 15.12.2021



Для цитирования: Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Виллеальде С. В., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя “снижение смертности населения от болезней системы кровообращения”. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4800. doi:10.15829/1560-4071-2021-4800

Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Tereshchenko S. N.^{3,4}, Zhiron I. V.^{3,4}, Villevade S. V.⁵, Marin T. V.², Gagarina Yu. V.²

Aim. To assess the effect of therapy with sodium glucose co-transporter type 2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HrEF) on the state cardiovascular mortality target indicators.

Material and methods. All adult Russian patients with NYHA class II-IV HFrEF (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) were considered as the target population. The characteristics of patients in the study corresponded to those in the Russian Hospital HF Registry (RUS-HFR). The study suggests that the use of dapagliflozin

in addition to standard therapy will be expanded by 10% of the patient population annually in 2022-24. Cardiovascular mortality modeling was performed based on the extrapolation of DAPA-HF study result. The number of deaths that can be prevented was calculated when using dapagliflozin in addition to standard therapy. Further, the contribution of prevented deaths with dapagliflozin therapy to the achievement of federal and regional cardiovascular mortality target indicators (1, 2 and 3 years) was calculated.

Results. The use of dapagliflozin in addition to standard therapy for patients with NYHA class II-IV CHrEF with the expansion of dapagliflozin therapy by 10% of the patient population annually will additionally prevent 1729 cardiovascular death in the first year. This will ensure the implementation of cardiovascular mortality target indicators in Russia in 2022 by 11,8%. In the second year, 3769 cardiovascular deaths will be prevented, which will ensure the implementation of target indicators in 2023 by 17,2%. In the third year, 5465 cardiovascular deaths prevented, which will ensure the implementation of implementation of target indicators in 2024 by 18,7%.

Conclusion. The use of dapagliflozin in addition to standard therapy for patients with NYHA class II-IV CHrEF will ensure the implementation of implementation of target indicators in 2024 by 18,7%.

Keywords: dapagliflozin, heart failure with reduced ejection fraction, target indicators, mortality from circulatory system diseases, state program "Development of healthcare", federal project "Fight against cardiovascular diseases".

Relationships and Activities. This study was supported by AstraZeneca.

¹Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ⁵Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zhuravleva M. V.* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Zhiron I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Marin T. V. ORCID: 0000-0002-8974-4457, Gagarina Yu. V. ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Corresponding author: doc@pharmset.ru

Received: 29.11.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 15.12.2021

For citation: Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Zhiron I. V., Villevalde S. V., Marin T. V., Gagarina Yu. V. Effect of dapagliflozin therapy on achieving cardiovascular mortality target indicators in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4800. doi:10.15829/1560-4071-2021-4800

В Российской Федерации (РФ) болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смертности и в 2020г составили 43,9% [1] всех причин смерти, а показатель смертности от БСК — 640,8 случая на 100 тыс. населения [2]. Снижение смертности от БСК является одним из основных приоритетов системы здравоохранения РФ. В частности, одна из целей государственной программы (ГП) РФ "Развитие здравоохранения" и основная цель федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ССЗ), установленная в 2017г — снижение смертности от БСК от базового значения 587,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017г до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г [3]. К сожалению, вследствие ряда причин, в т.ч. из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), существенно ограничившей доступ населения к медицинской помощи, особенно на начальном этапе, на момент 2021г стало ясно, что цель по последовательному снижению смертности от БСК не выполняется. Более того, в 2020г смертность от БСК выросла на 11,8% по сравнению с 2019г — от 573,2 до 640,8 случаев на 100 тыс. населения [2], поэтому в 2021г целевые показатели по снижению были пересмотрены в сторону смягчения до 555 случаев на 100 тыс. населения в 2024г [3].

Важно отметить, что общая негативная ситуация со смертностью от БСК является в т.ч. следствием ограниченных до недавнего времени правовых и бюджетных возможностей финансирования лекарственного обеспечения (ЛО) пациентов с ССЗ на амбулаторном этапе лечения, за исключением ЛО пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в течение 6 мес. после события [4].

Несмотря на эпидемию, вызванную COVID-19, в регионах активно развиваются программы оказания помощи пациентам высокого сердечно-сосудистого риска, а именно — липидные центры, кабинеты

антикоагулянтной терапии, кабинеты резистентной артериальной гипертензии, кабинеты и отделения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако льготное ЛО пациентов с ХСН, которая вносит существенный вклад в структуру смертности от ССЗ, остается недостаточным.

Снижение смертности населения от БСК на 13,2% за 4 года (с 640,8 в 2020г до 555 случаев на 100 тыс. населения к 2024г) невозможно без обеспечения максимального количества пациентов современными эффективными лекарственными препаратами. С этой целью, начиная с 2020г, бюджетам субъектов РФ выделяются субсидии в размере 10,15 млрд рублей в год на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также лиц, которым были выполнены кардиологические интервенционные вмешательства [5]. Кроме того, с 2022г данные группы пациентов смогут получать льготные препараты в течение двух лет, а не одного, как было в начале действия программы [6]. Данная инициатива, направленная на решение проблемы недостаточного ЛО пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, несомненно, положительно сказывается на достижении целевого показателя (ЦП) "снижение смертности населения от БСК" ГП "Развитие здравоохранения".

Вклад острых форм ишемической болезни сердца и ИМ в стандартизованный показатель смертности от БСК у мужчин и женщин старше 50 лет в РФ за период с 1999 по 2013гг составил относительно небольшую долю 10,3% и 7%, соответственно. Большая часть случаев смертей от ССЗ является следствием развития хронических ССЗ, в первую очередь ХСН (38,9% в структуре смертности от ССЗ) [7]. Поэтому в целях снижения смертности от ССЗ необходимо разрабатывать и внедрять дополнительные меры по борьбе с хроническими ССЗ.

Для достижения ЦП ГП “Развитие здравоохранения” по снижению смертности населения от БСК до 555 случаев на 100 тыс. населения к 2024г, по мнению ведущих профильных специалистов, необходимо смещение фокуса с экстренной помощи и дорогостоящих высокотехнологичных вмешательств на модель долгосрочного управления сердечно-сосудистыми рисками в группах наиболее распространенных заболеваний с наиболее высоким риском неблагоприятных событий [8]. В данных подгруппах можно добиться снижения смертности в короткие сроки (концепция достижения “быстрых побед”). Одной из таких целевых групп для вмешательств по снижению смертности от БСК является популяция пациентов с ХСН.

ХСН, будучи финальным этапом развития практически всех ССЗ, лидирует по распространенности, затратам и смертности [9]. Основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия — 95,5% и ишемическая болезнь сердца — 69,7% или их комбинация [9]. За последние 10 лет “конкурирующими” причинами формирования ХСН стали перенесенный ИМ (по различным источникам от 15,3% [10] до 19,7% [9]) и наличие сахарного диабета (от 15,9% [10] до 22,7% [9]). Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7–10%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [10]. Доля пациентов с ХСН со сниженной (<40%) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНнФВ) колеблется от 24 до 50% [9]. На этих пациентов приходится до 60% госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [11]. Более того, ХСН является одним из самых распространенных сопутствующих заболеваний при COVID-19, который значительно ухудшает ее течение. Установлено, что частота сердечной недостаточности (СН) у пациентов с COVID-19 достигает 23%, причем если у выживших она составляет 12%, у умерших увеличивается до 57% [12].

ХСН является причиной существенного социально-экономического бремени для государства, которое оценивается в размере >80 млрд руб. в год, согласно анализу отечественных исследователей, опубликованному в 2021г. При этом на пациентов с ХСНнФВ медицинские затраты на 56% выше, чем на пациентов с ХСН с сохраненной ФВ [13].

Для выполнения ЦП “снижение смертности населения от БСК” важен доступ пациентов к лекарственным препаратам, влияющим на прогноз течения заболевания и прогноз жизни. Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим Советом Минздрава России в 2020г, базисная терапия симптомной (II–IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)) ХСНнФВ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

или антагонисты рецепторов ангиотензина II или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые рекомендуются для снижения госпитализации из-за СН и смертности. При их недостаточном эффекте (сохранении симптомов) рекомендуется добавить ингибитор натрийглюкозного транспортера 2 типа дапаглифлозин [14]. В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов препараты класса ингибиторов натрийглюкозного транспортера 2 типа дапаглифлозин и эмпаглифлозин стали обязательным компонентом терапии для всех пациентов с СН со сниженной ФВ. Цель их назначения — снижение риска смерти и госпитализаций по причине СН, класс рекомендаций I, уровень доказательности A [15].

Изменение подходов к терапии и включение препарата дапаглифлозин в рекомендации стало возможным благодаря результатам рандомизированного клинического исследования DAPA-HF [16]. Исследование доказало, что применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии ХСНнФВ снижает относительный риск первичной комбинированной конечной точки — ухудшение течения СН (госпитализация или экстренное обращение за помощью по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть — на 26% (отношение рисков (ОР) 0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,85, $p < 0,0001$), а также значительно снижает риск каждого из ее компонентов: частоты госпитализаций или экстренных обращений за помощью по поводу СН — на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,83), сердечно-сосудистой смерти — на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,69–0,98) по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо и стандартную терапию ХСНнФВ [16]. Кроме того, терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением риска смерти от любой причины на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97).

Таким образом, учитывая высокую распространенность ХСН и смертность, представляется важным оценить влияние применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ на ЦП “Снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”.

Впервые оценка влияния дапаглифлозина на общероссийский и региональные ЦП “снижение смертности населения от БСК” была проведена нами в 2020г [17]. В частности, было показано, что применение дапаглифлозина обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2021г на 5,9%, что является очень значимым эффектом. В связи с пересмотром ЦП по снижению смертности населения от БСК, представляется важным заново оценить потенциальное влияние дапаглифлозина на ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”.

Материал и методы**Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов**

В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ (ФВ $\leq 40\%$) II-IV ФК NYHA, которым терапия лекарственным препара-

том дапаглифлозин в комбинации со стандартной терапией может принести дополнительную пользу. На основании данных о численности населения на 1 января 2021г [1] и распространенности ХСН, составляющей согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН 7% [10], была рассчитана популяция пациентов с ХСН в РФ 10,23 млн. Доля пациентов с ХСНнФВ, согласно клиническим рекомендациям [9], составляет от 24 до 50%. В исследовании использовалась консервативная оценка — 24%, что соответствует 2,46 млн пациентов с ХСНнФВ. Распределение пациентов по ФК согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [10] представлено в таблице 1.

Таким образом, популяция российских пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК составляет 1,90 млн человек. Из целевой популяции согласно исследованию [18] были исключены 2% пациентов с сахарным диабетом

Таблица 1**Частотное распределение по ФК ХСН [9]**

ФК ХСН	Распространённость
I ФК	22,70%
II ФК	47,40%
III ФК	25,10%
IV ФК	4,70%

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2**Расчет целевой популяции пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ с II-IV ФК NYHA**

Показатель	Значение	Источник
Население Российской Федерации, млн чел.	146,2	[1]
Доля пациентов с ХСН	7,0%	[10]
Количество пациентов с ХСН, млн чел.	10,2	
Доля пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$	24,0%	[9]
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$, млн чел.	2,5	
Доля пациентов с ХСН ФК II-IV NYHA	77,2%	[10]
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, млн чел.	1,9	
Доля пациентов с СД 1 типа (исключены из расчета)	2,0%	[18]
Доля пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (исключены из расчета)	12,0%	[18]
Численность целевой популяции пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, млн чел.	1,6	

Сокращения: СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Таблица 3**Расчет популяции пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ с II-IV ФК NYHA, получающих терапию дапаглифлозином**

	Доля популяции пациентов, получающей дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии	Количество пациентов, получающих дапаглифлозин, тыс. чел.
Первый год	10%	163,0
Второй год	20%	326,1
Третий год	30%	489,1

Таблица 4**Результаты моделирования вероятностей исходов терапии 1 тыс. пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA согласно результатам исследования DAPA-HF [16]***

Исход	Дапаглифлозин + стандартная терапия			Стандартная терапия		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
Сердечно-сосудистая смерть, случаев	51,567	119,729	188,721	62,173	142,845	222,238
Смерть от любой причины, случаев	64,217	151,360	240,559	76,679	178,977	280,911
Госпитализация по причине сердечной недостаточности, случаев	70,534	150,982	233,490	96,447	203,572	309,407

Примечание: * — расчетные значения, оцененные в % к 360, 720 и 1080 дню по методу Каплана-Мейера, соответственно.



(дапаглифлозин) таблетки 10 мг



**Снижает риск
СС смерти
и госпитализаций
по поводу СН^{*,3}**

↓ 18% CH

**Снижает
риск СС смерти^{3**}**

↓ 30% CH

**Снижает
риск госпитализаций^{3**}**

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН²**

**1 таблетка
10 мг¹**

**1 раз
в сутки¹**

**без
титрации¹**

**включен в ЖНВЛП⁴
и ОНЛС⁵**

[illegible]

«Vibron» – торговая марка средства неадекватности по сминчиванию фиброзной оболочки, СС – сергидин-содержащий, АРН-«Ч» – сергидин-неадекватный.
* Включая неметодические обследования по причине «Ч» (сложная оценка первичной точки адекватности в исследовании АРН-«Ч»). Сокращение относительного риска СС смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании АРН-«Ч».

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фиброгид (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5, 10 мг). Регистрационное удостоверение: ЛП-02596 от 21.08.2014.
2. Клинические рекомендации «Сергидин-содержащие препараты». https://xanadu.ru/content/Guidelines/2020/01m_infom_infom_H51m.pdf (дата обращения 14.10.2020).
3. McKinstry JY et al. Paradoxical Effect in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2012; 367(18):1715-1723. doi:10.1056/NEJMoa1201181 (2012) 1995-2008.
4. Перечень лекарственных средств и включенных лекарственных препаратов для медицинского применения.
5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ООО «АстраЗенка Фармациалс», 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, Башня «ОКБ», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 795-56-99, факс: +7 (495) 795-56-98. www.astrazeneca.ru www.aiz-most.ru
РФ: RU11934. Дата публикации: 10.11.2017. Дата истечения: 09.11.2023.

AstraZeneca 

Таблица 5

Оценка влияния применения препарата дапаглифлозин у пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$
с II-IV ФК NYHA на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг в РФ

	2021	2022	2023	2024
Целевой показатель “снижение смертности населения от БСК” (на 100 тыс. населения)	600	590	575	555
Целевой показатель “снижение смертности населения от БСК” (абсолютное значение)	877 026	862 409	840 483	811 249
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения ЦП		14617	21926	29234
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии		1729	3769	5465
% достижения целевого показателя при применении дапаглифлозина		11,8%	17,2%	18,7%

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЦП — целевой показатель.

первого типа и 12% пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Таким образом, популяция пациентов, которым показана терапия дапаглифлозином составляет 1,63 млн человек. Расчет целевой популяции представлен в таблице 2.

Аналогичным образом, на основании данных о численности населения отдельных субъектов РФ на 1 января 2021г [1], проводился расчет региональных популяций пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК, которым показана терапия дапаглифлозином. В рамках данного исследования рассматривается применение лекарственного препарата дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (доза 10 мг 1 раз/сут.) [19]. В исследовании сделано предположение о расширении практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на 10% популяции пациентов ежегодно. Расчет количества пациентов, получающих терапию дапаглифлозином в дополнение к стандартной терапии, представлен в таблице 3.

Методика расчета достижения ЦП “снижение смертности населения от БСК” при применении различных видов терапии

Основываясь на данных о численности постоянного населения в регионах РФ на 1 января 2021г [1] и соответствующих региональных ЦП “снижение смертности населения от БСК” на 2021-2024гг, рассчитывались абсолютные значения региональных ЦП по снижению смертности от БСК в течение 2022-2024гг. Допускалось, что реализация мероприятий, заложенных в программу, приводит к достижению ежегодных установленных ЦП.

Далее рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии. Для этого использовались данные клинического исследования DAPA-HF, свидетельствующие о том, что дапаглифлозин значительно снижает частоту таких событий, как ухудшение течения СН и смерть от ССЗ, в сравнении с плацебо у пациентов с ХСНнФВ, независимо от базовой терапии [16]. Для целей настоящего исследования было выполнено моделирование кривой смертности по причине ССЗ на основании экстраполяции результатов исследования DAPA-HF на популяцию

пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК с использованием метода Каплана-Мейера. При этом была проведена локализация модели на основании характеристик пациентов согласно Российскому госпитальному регистру ХСН (RUS-HFR) [20]. Результаты моделирования вероятностей исходов терапии на когорту в 1 тыс. пациентов приведены в таблице 4.

Количество смертей, которые возможно дополнительно предотвратить в каждом отдельном регионе при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии, рассчитывалось по следующей формуле:

$$D = \sum_{j=1}^N P_{\text{рег}} \cdot \ln^*(HSt_j - HDapa_j) / 1000,$$

где D — количество дополнительно предотвращенных смертей, N — рассматриваемый временной горизонт в годах (1-3 года), $P_{\text{рег}}$ — все взрослые пациенты в регионе, с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ с II-IV ФК NYHA, $\ln=10\%$ — ежегодный процент увеличения практики применения лекарственного препарата, HSt_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при стандартной терапии в J-й год согласно данным из таблицы 4, $HDapa_j$ — вероятность наступления смерти от ССЗ при терапии дапаглифлозином в дополнение к стандартной терапии в J-й год согласно данным из таблицы 4.

Влияние применения дапаглифлозина на достижение регионального ЦП “снижение смертности населения от БСК” рассчитывалось как доля смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии, по отношению к общему количеству смертей от БСК в регионе, которые необходимо предотвратить для выполнения регионального ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”.

Результаты

Результаты оценки влияния применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК в дополнение к стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией на выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в 2022-2024гг на всей территории РФ и отдельно в регионах приведены в таблицах 5-6.

В рамках данного исследования, для ряда регионов было продемонстрировано достижение ЦП

“снижение смертности населения от БСК”, превышающее 100%. Это означает, что применение терапии дапаглифлозином в течение года позволит пред-

отвратить больше смертей по причине ХСН, чем требуется, согласно ГП “Развитие здравоохранения” на 2022-2024гг для полного достижения ЦП “сниже-

Таблица 6

Оценка влияния применения препарата дапаглифлозин у пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ с ФК II-IV NYHA на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг в регионах РФ

Регион	2022		2023		2024	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина
РФ в целом	1729	11,8%	3769	17,2%	5465	18,7%
Алтайский край	27	5,9%	59	12,8%	86	26,2%
Амурская область	10	64,0%	20	85,3%	29	74,2%
Архангельская область	14	4,2%	29	11,0%	42	14,3%
Астраханская область	12	4,8%	25	8,4%	37	9,0%
Белгородская область	18	4,2%	40	3,3%	58	20,9%
Брянская область	14	6,0%	31	13,4%	45	19,4%
Владимирская область	16	4,9%	34	10,3%	50	15,1%
Волгоградская область	29	6,4%	64	14,0%	93	27,0%
Вологодская область	13	4,7%	30	11,0%	43	21,0%
Воронежская область	27	5,9%	60	13,0%	86	2,7%
Еврейская АО	2	1,7%	4	3,3%	6	5,0%
Забайкальский край	13	11,3%	27	22,3%	40	24,5%
Ивановская область	12	7,2%	26	14,6%	37	37,5%
Иркутская область	28	4,7%	61	10,3%	89	7,5%
Кабардино-Балкарская Республика	11	50,6%	22	105,5%	33	151,9%
Калининградская область	12	5,9%	26	7,3%	38	24,1%
Калужская область	12	5,1%	26	11,1%	38	21,6%
Камчатский край	4	7,7%	8	15,4%	12	30,8%
Карачаево-Черкесская Республика	6	128,9%	12	257,9%	18	386,8%
Кемеровская область	31	6,4%	68	14,5%	98	21,8%
Кировская область	15	6,2%	33	13,5%	46	18,9%
Костромская область	7	4,8%	17	11,7%	23	20,9%
Краснодарский край	68	8,9%	146	19,0%	212	27,6%
Красноярский край	34	29,8%	74	51,8%	106	0,8%
Курганская область	9	5,5%	21	12,8%	30	130,9%
Курская область	13	2,4%	28	10,2%	41	15,0%
Ленинградская область	23	7,8%	49	8,1%	71	11,7%
Липецкая область	14	6,1%	29	12,7%	42	24,3%
Магаданская область	2	20,8%	4	28,8%	5	0,8%
Москва*	150	5,9%	326	12,9%	473	25,1%
Московская область	91	8,9%	199	19,6%	288	28,3%
Мурманская область	8	6,6%	19	15,7%	27	22,3%
Ненецкий АО	1	23,0%	2	46,0%	2	46,4%
Нижегородская область	38	7,5%	82	16,1%	119	23,6%
Новгородская область	7	3,6%	15	8,0%	22	12,3%
Новосибирская область	33	6,7%	71	14,4%	104	21,1%
Омская область	23	4,0%	49	17,2%	71	24,9%
Оренбургская область	23	5,9%	50	12,9%	73	18,8%
Орловская область	9	3,1%	19	8,7%	27	7,5%
Пензенская область	15	6,8%	33	14,9%	48	28,8%
Пермский край	30	6,3%	66	13,8%	97	20,2%

Таблица 6. Продолжение

Регион	2022		2023		2024	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при применении дапаглифлозина	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина
Приморский край*	22	2,9%	49	5,9%	70	33,6%
Псковская область	8	25,8%	16	258,0%	23	370,8%
Республика Адыгея	6	2,9%	12	5,9%	17	8,3%
Республика Алтай	3	11,0%	6	22,1%	8	39,4%
Республика Башкортостан	48	8,4%	103	18,1%	150	26,3%
Республика Бурятия	12	2,7%	26	5,6%	37	8,1%
Республика Дагестан	37	20,7%	81	45,4%	117	65,5%
Республика Ингушетия	6	29,8%	14	71,5%	19	97,0%
Республика Калмыкия	3	9,7%	7	22,7%	10	43,1%
Республика Карелия	7	5,8%	16	13,3%	22	18,3%
Республика Коми	10	8,2%	21	16,7%	30	13,7%
Республика Крым	22	3,6%	49	8,0%	71	11,2%
Республика Марий Эл	8	5,8%	17	12,3%	25	18,2%
Республика Мордовия	10	64,2%	20	285,3%	30	427,9%
Республика Тыва	4	23,3%	8	48,4%	12	72,6%
Республика Саха/Якутия	12	8,4%	25	23,1%	37	34,3%
Республика Северная Осетия — Алания	9	6,5%	18	13,0%	26	41,7%
Республика Татарстан	47	8,1%	100	17,1%	146	25,3%
Республика Хакасия	6	29,7%	13	90,5%	20	117,5%
Ростовская область	49	6,3%	108	13,5%	156	16,1%
Рязанская область	13	5,6%	28	12,0%	41	23,6%
Самарская область	37	8,0%	81	17,6%	118	25,6%
Санкт-Петербург	64	2,7%	138	8,4%	201	9,7%
Саратовская область	29	6,3%	62	13,7%	89	20,3%
Сахалинская область	6	56,2%	13	121,7%	18	218,0%
Свердловская область*	51	5,5%	111	12,0%	160	22,9%
Севастополь	6	2,9%	13	10,2%	19	0,8%
Смоленская область*	11	6,6%	23	13,8%	35	31,4%
Ставропольский край	33	4,2%	72	9,1%	105	17,9%
Тамбовская область	11	6,7%	26	15,8%	37	22,4%
Тверская область	15	6,0%	32	6,4%	46	7,4%
Томская область	13	10,1%	28	16,7%	40	12,4%
Тульская область	17	6,1%	37	13,4%	54	19,5%
Тюменская область	44	4,5%	97	9,5%	141	26,1%
Удмуртская Республика	18	8,4%	38	17,8%	56	26,2%
Ульяновская область	14	4,5%	32	10,8%	45	71,0%
Хабаровский край	16	4,2%	34	8,9%	49	17,2%
Ханты-Мансийский АО — Югра АО	20	18,0%	43	38,6%	63	56,6%
Челябинская область	40	6,0%	89	13,4%	129	19,3%
Чеченская Республика**	17	-	38	-	56	-
Чувашская Республика	14	9,3%	31	28,2%	45	31,6%
Чукотский АО	1	224,3%	1	1009,6%	2	4038,2%
Ямало-Ненецкий АО	6	36,6%	14	128,0%	20	121,9%
Ярославская область	15	6,0%	32	17,2%	46	18,5%

Примечание: * — региональный ЦП “снижение смертности населения от БСК” не был обновлен в официальных региональных нормативно-правовых актах после изменения одноименных общероссийских ЦП; ** — в Чеченской республике ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг остается без динамики, оценку влияния провести не представляется возможным.

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЦП — целевой показатель.

ние смертности населения от БСК” в конкретном регионе.

В работе был также проведен анализ одномоментного расширения практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии у всей популяции пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК. Результаты моделирования демонстрируют возможность предотвращения дополнительно 17292 случаев смерти от БСК в первый год, 37688 случаев смерти во второй год, 54645 случаев смерти от БСК в третий год терапии, что обеспечит полное выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в РФ в 2022-2024гг (выполнение ЦП в каждый год превысит 100%).

Обсуждение

Проведенная в настоящей работе оценка влияния дапаглифлозина на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” продемонстрировала, что применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК при условии расширения практики применения дапаглифлозина на 10% популяции пациентов ежегодно позволит:

- предотвратить дополнительно 1729 случаев смерти от БСК в первый год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2022г на 11,8%;
- предотвратить дополнительно 3769 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2023г на 17,2%;
- предотвратить дополнительно 5465 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 18,7%.

Настоящий анализ продемонстрировал существенные различия в эффекте применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в разных регионах, что объясняется различиями в эпидемиологической ситуации, базовых и плановых значениях показателей, определенных для каждого региона.

Одномоментное расширение практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии у всей популяции пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК позволит:

- предотвратить дополнительно 17292 случая смерти от БСК в первый год, что обеспечит полное выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2022г на 118,3%;
- предотвратить дополнительно 37688 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2023г на 171,9%;
- предотвратить дополнительно 54645 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполне-

ние ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 186,9%.

Предложенный в настоящей работе подход базируется на сравнительной оценке влияния клинической эффективности лекарственных альтернатив на показатель смертности от БСК и представляется рациональным для выбора схемы терапии, которая может внести наиболее значимый вклад в достижение одной из основных целей ГП “Развитие здравоохранения” — снижение смертности населения от БСК.

Следует отметить, что предложенная методика обладает некоторыми ограничениями. В данной работе использован метод моделирования, что не позволяет учесть все влияющие факторы, которые могут изменить эффект, однако при этом полученные результаты представляются значимыми. Во-вторых, в основе модели клинических исходов использованы результаты рандомизированного клинического исследования, которые могут отличаться от результатов применения в реальной клинической практике, несмотря на то, что для параметризации модели были использованы обобщенные данные о российской популяции пациентов с ХСН. Модель может быть улучшена в случае накопления достаточного количества наблюдений применения данного медицинского вмешательства в российской клинической практике. Также допускалось, что реализация мероприятий, заложенных в программу, приводит к достижению ежегодных установленных ЦП.

Полученные в настоящей работе результаты оценки влияния дапаглифлозина на ЦП “снижение смертности населения от БСК” ожидаемо являются более значимыми, чем таковые в аналогичной работе по оценке влияния дапаглифлозина на ЦП “снижение смертности населения от БСК” в течение 2021-2023гг, из-за изменения ЦП, произошедшего в 2021г, а именно уменьшения разницы между установленными показателями для каждого года реализации ГП “Развитие здравоохранения” [3].

Настоящее исследование на примере ХСН демонстрирует тот факт, что в силу многочисленности пациентов с хроническими ССЗ возможно получить быстрое и значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и, как следствие, быстрее достичь ЦП ГП “Развитие здравоохранения” за счет обеспечения таких пациентов лекарственными препаратами, модифицирующими прогноз течения заболевания и снижающими риск сердечно-сосудистой смерти.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительный потенциал применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии ХСН с целью снижения риска смерти или ухудшения течения заболевания у пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК для выполнения ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения”. Таким образом, применение дапаглифлозина у па-

циентов с ХСННФВ будет не только способствовать достижению одной из целей ГП “Развитие здравоохранения”, но и имеет четкие обоснованные доказательства эффективных расходов на здравоохранение, обеспечить которые потребовал Президент РФ В. В. Путин в Перечне поручений по итогам обращения к гражданам РФ 23 июня 2020г [21].

Таким образом, дапаглифлозин может быть рекомендован для широкого применения, в т.ч. в рамках региональных программ льготного ЛО пациентов с ХСН, для скорейшего и полного достижения целей ГП “Развитие

Литература/References

1. Federal state statistics service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
2. Mortality from diseases of the circulatory system (per 100 thousand population). Unified interdepartmental information and statistical system. (In Russ.) Смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения). Единая межведомственная информационно-статистическая система. <https://fedstat.ru/indicator/55382>.
3. Resolution of the Government of the Russian Federation of 26.12.2017 N 1640 (ed. of 24.07.2021) "On approval of the state program of the Russian Federation "Development of healthcare". (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 24.07.2021) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения".
4. Decree of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 N 890 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines and medical devices to the population and healthcare institutions" (with amendments and additions). (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (с изменениями и дополнениями). <http://base.garant.ru/101268/#ixzz6MEF1Tj6V>.
5. Resolution of the Government of the Russian Federation of 11.12.2020 No. 2081 "On Amendments to the State Program of the Russian Federation "Development of healthcare" and the Recognition of Certain Acts of the Government of the Russian Federation as Invalid". (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации". <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012150049?rangeSize=1>.
6. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1254 of July 24, 2021 "On Amendments to Appendix No. 10 to the State Program of the Russian Federation "Development of Healthcare". (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 24 июля 2021 года №1254 "О внесении изменений в приложение № 10 к государственной программе Российской Федерации "Развитие здравоохранения". <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202108020037>.
7. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
8. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шлякhto Е.В., Звартан Н.Э., Виллеальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
10. 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.
11. Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologia*. 2017;57(4S):19-30. (In Russ.) Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(4S):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
12. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus Disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4487. (In Russ.) Бубнова М.Г., Шлякhto Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4487. doi:10.15829/1560-4071-2021-4487.
13. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Дракпина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
14. 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.
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
16. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
17. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhurov IV, et al. Effect of dapagliflozin in patients with heart failure on reducing cardiovascular mortality. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):1412. (In Russ.) Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" — снижение смертности от болезней системы кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):1412. doi:10.15829/1560-4071-2020-1412.
18. Bassi NS, Ziaiean B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):948-51. doi:10.1001/jamacardio.2020.0898.
19. Instructions for the medical use of the drug dapagliflozin. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дапаглифлозин. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fb3abda5-69f1-4b85-8c92-7ca08263b61c&t=.
20. Sitnikova MY, Yurchenko AV, Lysanikova EA, et al. Experience of creation and the first results of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUS-HFR) in three subjects of the Russian Federation. *Translational Medicine*. 2014;(1):73-81. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лысикова Е.А. и др. Опыт создания и первые результаты работы российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трёх субъектах российской Федерации. *Трансляционная медицина*. 2014;(1):73-81. doi:10.18705/2311-4495-2014-0-1-73-81.
21. List of instructions based on the results of the appeal to citizens of the Russian Federation on June 23, 2020. (PR-1081 item 1 I) from 08.07.2020. (In Russ.) Перечень поручений по итогам обращения к гражданам Российской Федерации 23 июня 2020 года. (Пр-1081 п.1 л) от 08.07.2020 г. <http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/63625>.
22. Solov'eva AE, Yakovlev AN, Villevalde SV, et al. Prescription drug coverage in high cardiovascular risk patients as an important part of the national goals achievement. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;4:20-7. (In Russ.) Соловьева А.Е., Яковлев А.Н., Виллеальде С.В. и др. Льготное лекарственное обеспечение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска как важный компонент достижения национальных целей. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;4:20-7. doi:10.33576/article_50651dbc20114018252870.

здравоохранения”. Стратегия льготного ЛО препаратами с доказанной эффективностью у пациентов, характеризующихся высоким риском неблагоприятных событий, представляется стратегически эффективной и экономически оправданной при условии ее подкрепления программами увеличения приверженности пациентов, преодоления врачебной инертности и обеспечения преемственности кардиологической помощи [22].

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя “снижение смертности населения от болезней системы кровообращения” в периоде 2022-2024гг

Журавлева М. В.^{1,2}, Зырянов С. К.³, Палеев Ф. Н.⁴, Яковлев А. Н.⁵, Марин Т. В.², Гагарина Ю. В.²

Цель. Оценка влияния применения тикагрелора в составе двойной анти-тромбоцитарной терапии (ДАТ) по сравнению с ДАТ клопидогрелом и анти-тромбоцитарной терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) на выполнение целевого показателя (ЦП) Государственной программы (ГП) “Развитие здравоохранения” и федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК).

Материал и методы. В качестве целевой популяции в первый год лечения рассматривались все взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом острый коронарный синдром (ОКС), которым показана ДАТ, на второй и третий годы — пациенты высокого риска атеротромботических событий. Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ тикагрелор 90 мг + АСК вместо клопидогрел + АСК в течение 1-го года с даты постановки диагноза, производился на основе данных клинической эффективности рандомизированного клинического исследования (РКИ) PLATO, а для расчета количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ тикагрелор в дозировке 60 мг + АСК — вместо монотерапии АСК, были использованы данные клинической эффективности РКИ PEGASUS. Рассчитывали какую долю ЦП в 2022-2024гг возможно достичь при применении ДАТ с тикагрелором вместо клопидогрела или монотерапии АСК.

Результаты. Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволит (по сравнению с ДАТ с клопидогрелом или АСК): дополнительно предотвратить в Российской Федерации (РФ) в 2022-2024гг 5389, 5704 и 6012 смертей, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности от БСК” на 36,9%, 26,0% и 20,6%, соответственно.

Заключение. Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК” ГП “Развитие здравоохранения” в РФ в 2024г на 20,6%.

Ключевые слова: тикагрелор, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, целевые показатели, смертность от болезней системы кровообращения, смертность от инфаркта миокарда, государственная программа “Развитие здравоохранения”, федеральный проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

¹ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ⁴ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В.* — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Палеев Ф. Н. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, первый зам. генерального директора, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9481-9639, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Марин Т. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-8974-4457, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doc@pharmset.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, БСК — болезни системы кровообращения, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФП — федеральный проект, ЦП — целевой показатель, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 27.11.2021

Рецензия получена 06.12.2021

Принята к публикации 15.12.2021



Для цитирования: Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Яковлев А. Н., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя “снижение смертности населения от болезней системы кровообращения” в периоде 2022-2024гг. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4819. doi:10.15829/1560-4071-2021-4819

Evaluation of the effect of the use of the drug ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on achieving the target indicator “reduction of mortality from diseases of the circulatory system” in 2022-2024

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Zyryanov S. K.³, Paleev F. N.⁴, Yakovlev A. N.⁵, Marin T. V.², Gagarina Yu. V.²

Aim. To evaluate the effect of the use of the double antiplatelet therapy (DAT) with ticagrelor compared to DAT with clopidogrel and antithrombotic therapy with acetylsalicylic acid (ASA) in patients with acute coronary syndrome and patients with high coronary risk on the target indicator (CP) of the state program (GP) “Development of Healthcare” and the federal project “Fight against cardiovascular diseases” — reducing mortality from diseases of the circulatory system (BSC).

Material and methods. All adult Russian patients with a diagnosis of ACS eligible for DAT were considered as the target population; in the second and third years, only

patients with high coronary risk continued treatment. The calculation of the number of deaths that can be prevented using DAT ticagrelor 90 mg + ASA vs DAT of clopidogrel + ASA within 1st year from the date of diagnosis was based on the clinical efficacy data of the PLATO study. The number of deaths that can be prevented with the use of DAT ticagrelor 60 mg + ASA — instead of ASA monotherapy patients with a history of myocardial infarction was made based in the clinical efficacy results of the PEGASUS study. It was calculated what proportion of the target indicators could be achieved in 2022-24 years by using DAT with ticagrelor instead of clopidogrel or ASA monotherapy.

Results. The use of DAT with ticagrelor vs DAT with clopidogrel or ASA for the treatment of patients with ACS will prevent additional 5389, 5704 and 6012 deaths in 2022-2024, that will ensure the implementation of the CP "reduction of mortality from BSC" GP "Development of healthcare" in the Russian Federation by 36,9%, 26,0% and 20,6% respectively.

Conclusion. The use of DAT with ticagrelor for the treatment of patients with acute coronary syndrome ensure the implementation of the CP "reduction of mortality from BSC" GP "Development of healthcare" in the Russian Federation in 2024 by 20,6%.

Keywords: ticagrelor, secondary prevention of cardiovascular diseases, target indicators, mortality from circulatory system diseases, mortality from myocardial infarction, state program "Development of healthcare", federal project "Fight against cardiovascular diseases".

Relationships and activities. The study was carried out with the support of AstraZeneca.

¹Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow;

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁴National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁵Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zhuravleva M.V.* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Zyryanov S.K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Paleev F.N. ORCID: 0000-0001-9481-9639, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Marin T.V. ORCID: 0000-0002-8974-4457, Gagarina Yu.V. ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Corresponding author:
doc@pharmset.ru

Received: 27.11.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 15.12.2021

For citation: Zhuravleva M.V., Zyryanov S.K., Paleev F.N., Yakovlev A.N., Marin T.V., Gagarina Yu.V. Evaluation of the effect of the use of the drug ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on achieving the target indicator "reduction of mortality from diseases of the circulatory system" in 2022-2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4819. doi:10.15829/1560-4071-2021-4819

Болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смерти в России, по данным за 2020г смертность от БСК составила 640,8 случаев на 100 тыс. населения, что составило 43,9% от всех причин смерти [1, 2]. В России в 2018г с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) было госпитализировано 530098 человек, из них в 147375 случаях (27,8%) был поставлен диагноз инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) и в 383644 случаях (72,2%) — ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [3].

Снижение смертности от БСК является важным государственным приоритетом. Так, одна из четырех целей Государственной программы "Развитие здравоохранения" и основная цель федерального проекта (ФП) "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ССЗ), установленная в 2017г — снижение смертности населения от БСК от базового значения 587,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017г до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г [4, 5]. Вследствие ряда причин, в т.ч. из-за пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), существенно ограничившей доступ населения к медицинской помощи, особенно на начальном этапе пандемии, цель по снижению смертности от БСК в 2020г не была выполнена. Более того, по итогам 2020г смертность от БСК выросла на 11,8% по сравнению с 2019г от 573,2 до 640,8 случаев на 100 тыс. населения [2], что существенно, более чем на 9%, превысило базовое значение 2017г. В результате в 2021г целевые показатели (ЦП) были изменены и ЦП влияния на снижение смертности от БСК составил 555 случаев на 100 тыс. населения в 2024г [4].

Для обеспечения целей и результатов ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", начиная с 2020г, бюджетам субъектов Российской Федерации (РФ) выделяются субсидии на обеспечение профи-

лактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторных условиях у пациентов высокого риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также лиц, которым были выполнены аорто-коронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ (далее — Программа) [6]. Кроме того, с 2022г данные группы пациентов смогут получать льготные препараты в течение двух лет, а не одного, как было в начале действия Программы [7]. Лекарственные препараты, доступные для вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений в рамках Программы, регламентируются специальным перечнем лекарственных препаратов (далее — Перечень) [8]. В Перечень включены два блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов — тикагрелор и клопидогрел, применяемые для лечения ОКС в составе двойной анти-тромбоцитарной терапии (ДАТ) [4, 8]. Включение в Перечень льготных препаратов тикагрелора способствовало увеличению его доступности для широкого применения в рамках рутинной практики лечения пациентов, перенесших ОКС. Исходя из этого, представляется целесообразным оценить влияние применения тикагрелора на достижение ЦП "снижение смертности населения от БСК" по сравнению с клопидогрелом.

Антиагреганты относятся к препаратам, влияющим на прогноз жизни и частоту повторных атеротромботических событий [9, 10]. Согласно клиническим рекомендациям, для снижения риска смерти, сосудистой смерти, повторного ИМ и ишемического инсульта рекомендуется длительный (неопределенно долгий) прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) всем пациентам с ИМпST, не имеющим противопоказаний [9]. Также неопределенно долгий прием АСК рекомендуется всем пациентам

с ОКСбпST, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от стратегии лечения для снижения риска суммы случаев смерти и ИМ [10]. При этом всем пациентам с ИМпST, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК на протяжении 12 мес. рекомендуется прием блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (для снижения суммарного риска смерти, ИМ и ишемического инсульта) [9]. У пациентов с ОКСбпST, не имеющих высокого риска кровотечений, также рекомендуется продолжать ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов) на протяжении 12 мес. вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента для коронарных артерий, с целью уменьшить риск ишемических осложнений [10]. У всех пациентов, перенесших ИМ (ИМпST и без), имеющих высокий и средний ишемический риск и не имеющих высокого риска кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность продления ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов) на более длительный срок для дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов и рассмотреть возможность продления ДАТ в виде сочетания АСК с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза/сут. внутрь) на дополнительные 36 мес. с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [9, 10].

Впервые оценка влияния тикагрелора на общероссийский и региональные ЦП “снижение смертности населения от БСК” и “снижение смертности от ИМ” была проведена нами в 2020г [11]. В частности, было показано, что применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС по сравнению с клопидогрелом обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” в РФ в 2020г на 25%, а показателя “снижение смертности от ИМ” на 63%, что является значимым эффектом. В связи с пересмотром ЦП по снижению смертности от БСК, представляется целесообразным заново оценить потенциальное влияние тикагрелора на снижение смертности от БСК на 2022-2024гг.

Цель исследования: оценить влияние применения тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с ДАТ клопидогрелом и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК”.

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана ДАТ

В соответствии с клиническими рекомендациями, в качестве целевой популяции в первый год лечения рассматривались все взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом ОКС, кото-

рым показана ДАТ, во второй и третий годы — пациенты с подтвержденным диагнозом ИМ высокого коронарного риска, т.е. лица 50 лет и старше, у которых присутствует как минимум один из следующих факторов риска: возраст 65 лет, наличие сахарного диабета, требующего медикаментозного лечения, два и более перенесенных ИМ в прошлом, много-сосудистый коронарный атеросклероз, хроническая болезнь почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² [12]. Согласно данным мониторинга Федерального государственного бюджетного учреждения “Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” (ФГБУ “ЦНИИОИЗ”), представленным на профильной комиссии главными внештатными специалистами-кардиологами Минздрава России [3], за 2018г было зарегистрировано 530098 случаев госпитализации пациентов в стационары с диагнозом ОКС. Из настоящего исследования исключались пациенты с ОКС, которым была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), ввиду отсутствия таких пациентов в регистрационном исследовании PLATO [13].

Количество больных с ОКС, которым в 2018г была выполнена ТЛТ, составило 40176 человек [3]. Таким образом, популяция пациентов в первый год терапии составила 489922 человека (табл. 1). В течение первого года сравниваемыми схемами терапии являются ДАТ с тикагрелором 90 мг 2 раза/сут. и с клопидогрелом 75 мг 1 раз/сут.

Во второй и третий годы ДАТ получали только пациенты высокого коронарного риска с подтвержденным диагнозом ИМ. Согласно данным Минздрава России за 2019г, было зарегистрировано 187523 пациента, перенесших ИМ или повторный ИМ [14]. Исходя из доли пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, количество перенесших ИМ более одного, но менее двух лет назад, составило 77072 человека (табл. 1). При этом сравниваемыми схемами терапии являются тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. в комбинации с низкой дозой АСК (75-150 мг) и монотерапия АСК в дозировке 75-150 мг [16].

В настоящей статье сделано допущение о неизменной заболеваемости ИМ и ОКС в последующие 2 года в следствие отсутствия более актуальных информационных источников на момент проведения исследования. Таким образом, делается предположение о равномерном ежегодном приросте популяции пациентов.

Методика расчета достижения ЦП “снижение смертности населения от БСК”

Основываясь на данных о численности постоянного населения в РФ на 1 января 2021г [1] и ЦП ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” на 2021-2024гг [4, 6], рассчитывались абсолютные

Таблица 1

**Расчет целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана
антитромбоцитарная терапия в течение трех лет после установки диагноза**

Показатель	Значение	Источник
Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 90 мг в течение первого года после постановки диагноза		
Число пациентов с ОКС, поступивших в стационары субъекта	530098	[3]
Число пациентов с ОКС, которым выполнен тромболизис	40176	[3]
Всего пациентов с ОКС (за исключением пациентов с ТЛТ)	489922	
Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 60 мг в течение второго и третьего года после постановки диагноза		
Количество пациентов, которым впервые установлены диагнозы "Острый ИМ" и "Повторный ИМ", 2018г	187523	[14]
Доля пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, %	41,1%	[15]
Количество пациентов высокого коронарного риска, перенесших ИМ не менее одного и не более двух лет назад	77072	

Сокращения: ИМ — инфаркта миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ТЛТ — тромболитическая терапия.

ЦП смертности от БСК и ИМ в каждом регионе страны.

Для расчета количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ с тикагрелором 90 мг вместо клопидогрела в течение 1 года с даты постановки диагноза, использовались данные клинической эффективности рандомизированного клинического исследования (РКИ) PLATO [13]. Вероятности исходов терапии пациентов с ОКС оценивались в процентном отношении к 360 дню по методу Каплана-Мейера. Расчетные значения доли умерших от любой причины среди пациентов, получающих тикагрелор + АСК, составили 4,5%, среди получавших ДАТ с клопидогрелом + АСК — 5,9%, $p < 0,001$, из них доля исхода "сердечно-сосудистая смерть" среди пациентов, получавших ДАТ с тикагрелором, составила 4,0%, а среди пациентов, получавших ДАТ с клопидогрелом — 5,1%, $p = 0,001$.

Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ с тикагрелором в дозировке 60 мг вместо монотерапии АСК, производился на основе данных клинической эффективности РКИ PEGASUS для пациентов с ИМ в анамнезе [17]. Вероятности исходов антитромбоцитарной терапии пациентов высокого коронарного риска, перенесших ИМ не менее одного и не более двух лет назад, оценивались в процентном отношении к 3-му году лечения по методу Каплана-Мейера.

Расчетные значения доли умерших по причине сердечно-сосудистой смерти в течение 3 лет среди пациентов, получающих тикагрелор в дозе 60 мг + АСК, составили 2,5%, среди получавших антитромбоцитарную терапию АСК — 3,7%, отношение рисков 0,68 (95% доверительный интервал 0,53-0,89).

Для расчета вероятности наступления события "сердечно-сосудистая смерть" в течение первого и второго года лечения использовалась методология Fleurence RL, et al. [18], допуская равномерную плотность распределения событий, в отсутствие опубли-

Таблица 2

**Вероятность наступления события
"сердечно-сосудистая смерть" согласно PEGASUS [17]**

Год терапии	Тикагрелор + АСК	АСК
1-й год	0,84%	1,25%
2-й год	1,67%	2,48%
3-й год	2,50%	3,70%

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

кованных данных о времени до наступления события. Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить в первый год при применении ДАТ с тикагрелором основывался на данных мониторинга ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России для каждого региона. Исходя из количества пациентов с ОКС без ТЛТ, рассчитывались показатели смертности для целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором 90 мг по сравнению с клопидогрелом. Для второго и третьего года терапии, основываясь на данных по регионам о количестве случаев перенесенного ИМ или повторного ИМ в 2019г, рассчитывались показатели смертности при лечении целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором в дозе 60 мг по сравнению с АСК.

Результаты

Оценка дополнительного влияния применения тикагрелора в составе ДАТ по сравнению с ДАТ с клопидогрелом и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение ЦП "снижение смертности населения от БСК" в 2022-2024гг проводилась в первый год терапии у всех взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС, которым показана ДАТ, во второй и третий годы — у пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ высокого коронарного риска.

БРИЛИНТА® ДОСТУПНА
НА БЕСПЛАТНО
НА 12 МЕСЯЦЕВ

БРИЛИНТА® ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ* СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ

С ИБС
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ
ИМ
В АНАМНЕЗЕ^[2,4,7]



* Тикагрелор 90 мг в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) vs клопидогрел в составе ДАТ у пациентов с ОКС¹ или тикагрелор 60 мг в составе ДАТ vs монотерапия аспирином у пациентов со стабильной ИБС и высоким ишемическим риском^{4,5,6}

СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), включая пациентов, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровоизлияние в анамнезе. Печеночная недостаточность тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, ритонавиром и атазанавиром и тазавираном и тазавираном). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предисположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавно желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы. Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени; обмороком, связанным с брадикардией; совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию. Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, верапамилом и хинидином); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® изучался в двух крупных исследованиях по изучению исходов (PLATO и PEGASUS), в которых приняли участие более 39000 пациентов. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кости и полость): нечасто – кровотечения из опухоли. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – кровотечение, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперурикемия; часто – подагра/подагрический артрит. Нарушения психики: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головноекружение, обморочное состояние, головокружение, головная боль; нечасто – внутреннее кровоизлияние, кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – кровоизлияние в ухо. Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровотечение из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – подкожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – кровоизлияние в мышцы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровотечение из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровотечение из половых путей. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – кровотечение после проведения манипуляций, травматическое кровоизлияние. Дата утверждения – 11.06.2020.

БРИЛИНТА® 60 мг (тикагрелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ЛП-003779. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений; для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда (и/или) инсульта в анамнезе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому вспомогательному веществу препарата. Активное патологическое кровоизлияние. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, ритонавиром и атазанавиром и тазавираном и тазавираном). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предисположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавно желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы. Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе с предшествующим ишемическим инсультом при длительности терапии более одного года. Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести. Пациенты с риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени; обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию. Пациенты с бронхиальной астмой и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе. Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, верапамилом и хинидином); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Инфаркт миокарда в анамнезе Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется нагрузка дозы препарата Брилинта®, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Остаток применения препарата Брилинта® 60 мг свыше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует. Пациенты могут начать терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки через один год после инфаркта миокарда, независимо от предшествующей антиагрегативной терапии и от наличия перерыва в терапии. Пациенты, начавшие прием препарата Брилинта® 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки без перерывов. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и ЦД2, без инфаркта миокарда (и/или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® оценивался в трех исследованиях фазы 3 (PLATO, PEGASUS и THEMIS), включавших более 58000 пациентов, из которых более 32000 принимали тикагрелор. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кости и полость): нечасто – кровотечения из опухоли. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – кровотечение, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперурикемия; часто – подагра/подагрический артрит. Нарушения психики: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головноекружение, обморочное состояние, головокружение, головная боль; нечасто – внутреннее кровоизлияние, кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – ушное кровоизлияние. Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровотечение из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – подкожная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечные кровотечения. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровотечение из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровотечение из половых органов. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – кровотечение после проведения манипуляций, травматическое кровоизлияние. Дата утверждения – 24.02.2021.

Ссылки для инструкций по применению: 1. Полную редакцию раздела «С осторожностью» смотрите в полном варианте инструкции. 2. Полную редакцию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. 3. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. 4. Т.е. спонтанное, связанное с процедурой или травматическое внутреннее кровоизлияние. 5. Отмечено при постмаркетинговом применении. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс».

1. W. H. et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (тикагрелор, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016 г. (перереформировано 24.02.2021). 3. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <https://grs.minzdrav.ru/> (дата обращения: 23.03.2021). 4. Волоса MF. Pharm. 2015; May 3:732 (19):1791-1800. 5. Sheu PG et al. N Engl J Med. 2019;381:1309-1320. 6. Bryant D, Sheu PG et al. Lancet. 2019; Sep 28;394(10204):1169-1180. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (тикагрелор, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 г. (перереформировано 11.06.2020). 8. Приказ Минздрава России от 09.01.2020 N14 «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» (Зарегистрировано в Минюсте России 24.01.2020 N57272).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс». Россия 237122, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 96, www.astrazeneca.ru
ВР_RU-10092. Дата одобрения: 08.04.2021. Дата истечения: 09.04.2023

AstraZeneca

В таблице 3 приведены результаты оценки влияния препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг.

Таким образом, применение тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК для лечения пациентов с ОКС позволит обеспечить

прирост в достижении ЦП “снижение смертности от БСК” в РФ:

- в 2022г — на 36,9% (за счет предотвращения дополнительно 5389 смертей по причине БСК),
- в 2023г — на 26,0% (за счет предотвращения дополнительно 5704 смертей по причине БСК),
- в 2024г — на 20,6% (за счет предотвращения дополнительно 6012 смертей по причине БСК).

Таблица 3

Оценка возможного вклада применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022-2024гг в РФ

Показатель	2021	2022	2023	2024
ЦП “снижение смертности от БСК” (на 100 тыс. населения)	600	590	575	555
ЦП “снижение смертности от БСК” (абсолютное значение), чел.	877026	862409	840483	811249
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения ЦП	-	14617	21926	29234
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при добавлении тикагрелора к стандартной терапии	-	5389	5704	6012
% достижения ЦП при применении тикагрелора	-	36,9%	26,0%	20,6%

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЦП — целевой показатель.

Таблица 4

Оценка влияния применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” в 2022-2024гг в регионах РФ

Регион	2022		2023		2024	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора
Российская Федерация	5389	36,9%	5704	26,0%	6012	20,6%
Алтайский край	85	18,5%	93	20,2%	100	30,5%
Амурская область	37	238,3%	39	167,0%	41	105,0%
Архангельская область	36	11,1%	38	15,1%	41	14,5%
Астраханская область	28	11,1%	30	10,1%	32	7,9%
Белгородская область	47	10,8%	51	4,2%	54	19,5%
Брянская область	59	25,5%	62	26,7%	65	27,9%
Владимирская область	80	24,4%	84	25,6%	88	26,6%
Волгоградская область	57	12,6%	62	13,6%	68	19,6%
Вологодская область	43	15,6%	46	16,7%	48	23,7%
Воронежская область	79	17,1%	84	18,1%	88	2,7%
Еврейская автономная область	4	3,5%	5	3,8%	5	4,2%
Забайкальский край	17	14,7%	19	15,6%	21	12,8%
Ивановская область	52	31,0%	54	30,4%	56	56,6%
Иркутская область	104	17,5%	109	18,3%	113	9,5%
Кабардино-Балкарская Республика	33	153,5%	35	166,9%	36	166,8%
Калининградская область	27	13,5%	28	8,0%	29	18,6%
Калужская область	37	15,8%	39	16,6%	41	23,1%
Камчатский край	18	33,6%	19	35,6%	20	50,3%
Карачаево-Черкесская Республика	17	369,0%	18	388,6%	19	407,9%
Кемеровская область	136	28,0%	144	30,8%	153	33,9%
Кировская область	58	23,7%	62	25,4%	66	27,0%
Костромская область	42	28,8%	45	30,7%	47	43,0%
Краснодарский край	121	15,7%	129	16,8%	137	17,8%

Таблица 4. Продолжение

Регион	2022		2023		2024	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора
Красноярский край	102	89,3%	107	75,1%	112	0,9%
Курганская область	44	27,0%	47	28,6%	49	215,1%
Курская область	45	8,2%	47	17,2%	49	18,0%
Ленинградская область	60	20,6%	64	10,6%	68	11,3%
Липецкая область	47	20,6%	51	22,1%	54	31,1%
Магаданская область	3	29,9%	3	24,2%	4	0,6%
Московская область	192	18,8%	203	19,9%	213	21,0%
Мурманская область	40	32,8%	41	34,2%	43	35,5%
Ненецкий автономный округ	1	15,2%	1	17,6%	1	20,1%
Нижегородская область	130	25,8%	142	28,0%	154	30,5%
Новгородская область	16	8,0%	17	9,2%	19	10,5%
Новосибирская область	110	22,4%	114	23,2%	118	24,0%
Омская область	85	14,9%	91	32,0%	98	34,2%
Оренбургская область	76	19,6%	80	20,6%	84	21,7%
Орловская область	37	12,7%	39	17,9%	41	11,4%
Пензенская область	61	27,4%	65	29,6%	70	41,9%
Пермский край	101	21,1%	109	22,8%	118	24,5%
Приморский край**	86	-	89	-	92	-
Псковская область	26	83,7%	28	455,7%	31	492,0%
Республика Адыгея	20	10,0%	22	10,7%	23	11,3%
Республика Алтай	3	12,6%	4	14,1%	4	20,9%
Республика Башкортостан	142	25,0%	150	26,3%	157	27,5%
Республика Бурятия	27	6,2%	29	6,3%	30	6,6%
Республика Дагестан	48	27,0%	50	27,8%	51	28,6%
Республика Ингушетия	18	91,0%	19	96,8%	20	100,1%
Республика Калмыкия	13	41,6%	13	43,2%	14	59,5%
Республика Карелия	24	20,4%	26	22,0%	28	23,6%
Республика Коми	22	18,1%	24	19,3%	26	12,0%
Республика Крым	56	9,2%	61	9,9%	65	10,3%
Республика Марий Эл	14	10,4%	16	11,5%	17	12,6%
Республика Мордовия	31	197,1%	32	458,1%	34	477,9%
Республика Саха (Якутия)	27	18,7%	28	25,8%	29	27,0%
Республика Северная Осетия — Алания	19	13,9%	20	14,4%	21	33,0%
Республика Татарстан	144	24,9%	153	26,1%	161	27,9%
Республика Тыва	4	22,3%	4	25,2%	4	27,1%
Республика Хакасия	32	158,3%	33	230,5%	34	200,8%
Ростовская область	163	20,8%	176	21,9%	188	19,4%
Рязанская область	33	14,3%	36	15,7%	40	22,9%
Самарская область	150	32,6%	158	34,3%	165	35,9%
Санкт-Петербург	193	8,0%	199	12,2%	205	9,9%
Саратовская область	140	30,3%	147	32,5%	154	35,1%
Сахалинская область	11	100,4%	12	112,3%	13	160,3%
Свердловская область**	301	-	311	-	322	-
Севастополь	12	5,9%	13	10,2%	14	0,6%
Смоленская область**	22	-	24	-	26	-
Ставропольский край	149	19,0%	157	19,9%	166	28,2%
Тамбовская область	35	21,5%	38	23,2%	41	25,0%
Тверская область	62	24,9%	68	13,6%	74	11,8%

Таблица 4. Продолжение

Регион	2022		2023		2024	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора
Томская область	40	31,5%	42	25,1%	44	13,6%
Тульская область	52	18,9%	56	20,4%	60	21,8%
Тюменская область без автономных округов	48	11,9%	51	12,3%	55	24,9%
Удмуртская Республика	66	30,8%	70	32,6%	74	34,4%
Ульяновская область	55	17,7%	58	19,5%	61	96,2%
Хабаровский край	58	15,4%	61	16,0%	64	22,4%
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	61	54,4%	63	56,6%	65	58,7%
Челябинская область	154	23,0%	162	24,4%	170	25,5%
Чеченская Республика**	22	-	22	-	22	-
Чувашская Республика	37	24,5%	39	35,7%	42	29,3%
Чукотский автономный округ	1	-	1	595,6%	1	1357,1%
Ямало-Ненецкий автономный округ	12	73,8%	13	119,2%	14	85,0%
Ярославская область	39	15,8%	43	23,3%	47	19,1%
Москва**	349	-	365	-	381	-

Примечание: * — при применении тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК, ** — на момент проведения информационного поиска ЦП указанных регионов не были актуализованы.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЦП — целевой показатель.

Расчеты влияния тикагрелора у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности населения от БСК” в 2022–2024 гг для каждого региона в отдельности приведены в таблице 4.

Анализ показал существенные различия между регионами по величине эффекта применения тикагрелора на выполнение ЦП “снижение смертности населения от БСК”, что объясняется различиями в эпидемиологической ситуации, базовых и плановых значениях показателей, определенных в государственной программе “Развитие здравоохранения” субъекта РФ [5]. В рамках данного исследования для ряда регионов было продемонстрировано достижение ЦП свыше 100%. Это означает, что применение ДАТ с тикагрелором в течение года у пациентов с ОКС позволит предотвратить больше смертей пациентов по сравнению с расчетными данными по ЦП и, соответственно, сохранить больше жизней пациентов с БСК.

Обсуждение

В рамках государственной программы “Развитие здравоохранения” на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторных условиях у пациентов высокого риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ и оперативные вмешательства на сердце, регионам предоставляется федеральная суб-

сидия в целях обеспечения достижения целей, показателей и результатов ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” [5]. Обеспечение пациентов лекарственными препаратами регламентируется специальным Перечнем, содержащим 23 препарата [8].

Выбор препарата для конкретного пациента безусловно должен основываться на положениях соответствующих клинических рекомендаций и видении клинической ситуации лечащим врачом. Однако на уровне субъектов РФ, в рамках реализации ФП с выделенным государственным финансированием лекарственного обеспечения, при выборе подходов к лекарственному обеспечению пациентов, перенесших ОКС, представляется целесообразным руководствоваться также целями ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Такой подход позволит обеспечить целевое расходование выделяемых на лекарственное обеспечение средств, а также будет способствовать скорейшему достижению целей и показателей ФП в субъектах РФ.

С этих позиций рациональным представляется выбор препарата, способного внести более значимый вклад в достижение ЦП ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Поэтому в настоящем исследовании был применен подход, апробированный в нашей предыдущей работе [11], базирующийся на сравнительной оценке влияния клиниче-

ской эффективности лекарственных альтернатив на показатели смертности от БСК в течение года. В настоящей работе представлена оценка влияния применения тикагрелора на достижение данных ЦП за 2022–2024 гг. Показано, что применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС позволяет:

- в 2022 г дополнительно предотвратить 5389 смертей по причине БСК, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности населения от БСК” на 36,9%,
- в 2023 г дополнительно предотвратить 5704 смерти по причине БСК, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности населения от БСК” на 26,0%,
- в 2024 г дополнительно предотвратить 6012 смертей по причине БСК, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности населения от БСК” на 20,6%.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительный потенциал применения тикагрелора в составе ДАТ для вторичной профилактики ССЗ у пациентов с ОКС с целью снижения смертности от БСК. Применение тикагрелора в составе ДАТ у пациентов высокого риска в течение

длительного срока, ставшее возможным после продления субсидии на 2 года, оказывает значимое влияние на ЦП по снижению смертности у пациентов с ОКС. Таким образом, применение тикагрелора у пациентов с ОКС будет способствовать достижению целей как ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, так и государственной программы “Развитие здравоохранения”. Препарат тикагрелор может быть рекомендован для максимально широкого применения в рамках реализации программы “Развитие здравоохранения” в субъектах РФ, территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также для лечения пациентов высокого ишемического риска, продолжающих терапию после 2 лет с момента коронарного события в рамках региональных программ льготного лекарственного обеспечения. В современных условиях пациенты с ОКС, перенесшие COVID-19, находятся в особенно уязвимой позиции; своевременно начатая продленная терапия тикагрелором позволит снизить риск повторных коронарных событий и сердечно-сосудистых осложнений также и у данной категории больных.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

1. Federal state statistics service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. (дата обращения: 01.11.2021).
2. Mortality from diseases of the circulatory system (per 100 thousand population). Unified interdepartmental information and statistical system. (In Russ.) Смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения). Единая межведомственная информационно-статистическая система. <https://fedstat.ru/indicator/55382>.
3. Data from the Central research Institute for health organization and Informatization of the Ministry of health of the Russian Federation. (In Russ.) Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://box.almazovcentre.ru/index.php/s/EYpf3hPX5OrViHq?fbclid=IwAR3jBOaHn-ft3P13ztI7uUBAhjo1Jem6MYSFZ9RubSQbeg1wgrcp5uDVfs>.
4. Resolution of the Government of the Russian Federation of 26.12.2017 N 1640 (ed. of 24.07.2021) “On approval of the state program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 24.07.2021) “Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие здравоохранения”.
5. Passport of the Federal project “Fight against cardiovascular diseases”. (In Russ.) Паспорт федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooxraneniye/bssz>.
6. Resolution of the Government of the Russian Federation of 11.12.2020 No. 2081 “On Amendments to the State Program of the Russian Federation “Development of healthcare” and the Recognition of Certain Acts of the Government of the Russian Federation as Invalid”. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 “О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения” и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012150049?rangeSize=1>.
7. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1254 of July 24, 2021 “On Amendments to Appendix No. 10 to the State Program of the Russian Federation “Development of Healthcare”. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 24 июля 2021 года № 1254 “О внесении изменений в приложение № 10 к государственной программе Российской Федерации “Развитие здравоохранения”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202108020037>.
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09/24/2021 N 936n “On approval of the list of medicines for medical use to provide outpatient care for persons who have suffered acute cerebral circulatory disorders, myocardial infarction, and who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases”. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 24.09.2021 N 936н “Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110150031>.
9. 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.
10. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
11. Zhuravleva MV, Zyryanov SK, Paleev FN, et al. Effects of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the targets of the national cardiovascular program. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3931. (In Russ.) Журавлева М.В., Зырянов С.К., Палеев Ф.Н. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на целевые показатели федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3931. doi:10.15829/1560-4071-2020-3931.
12. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):113-63. (In Russ.) Двойная антиагрегатная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):113-63. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-113-163.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoA0904327.

14. The Ministry of health of the Russian Federation, the Department of monitoring, analysis and strategic development of health "Central scientific-research Institute of organization and Informatization of health" Ministry of health of Russia. Morbidity of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical data. part III. Moscow 2020. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть III. Москва 2020.
15. Bradley SM, Hess GP, Stewart P, et al. Implications of the PEGASUS-TIMI 54 trial for US clinical practice. *Open Heart*. 2017;4(1):e000580. doi:10.1136/openhrt-2016-000580.
16. Instructions for medical use of the drug Brilinta. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата Брилинта®. Ссылка: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fcdf646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=.
17. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1368-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.768.
18. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6. doi:10.2165/00019053-200725010-00002.

Пациент высокого сердечно-сосудистого риска — фокус на результат. Коррекция дислипидемий в клинической практике кардиолога, педиатра, невролога и эндокринолога

Отношения и деятельность. Форум и подготовка материалов статьи состоялись при поддержке компании Амджен.

Рукопись получена 15.11.2021

Принята к публикации 22.11.2021



Для цитирования: Пациент высокого сердечно-сосудистого риска — фокус на результат. Коррекция дислипидемий в клинической практике кардиолога, педиатра, невролога и эндокринолога. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4798. doi:10.15829/1560-4071-2021-4798

High cardiovascular risk patient — focus on results. Treatment of dyslipidemia in the clinical practice of a cardiologist, pediatrician, neurologist and endocrinologist

Relationships and Activities. The forum and the preparation of article materials were supported by the Amgen company.

Received: 15.11.2021

Accepted: 22.11.2021

For citation: High cardiovascular risk patient — focus on results. Treatment of dyslipidemia in the clinical practice of a cardiologist, pediatrician, neurologist and endocrinologist. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4798. doi:10.15829/1560-4071-2021-4798

23 октября 2021г в Санкт-Петербурге в рамках Российского национального конгресса кардиологов прошел Международный мультидисциплинарный форум, посвященный современным стратегиям управления сердечно-сосудистыми рисками (ССР). В насыщенной программе форума были доклады экспертов разных специальностей из России, Израиля, Нидерландов, Греции. Все сообщения объединяла одна актуальная проблема: оптимизация стратегии коррекции липидного профиля на основе оценки рисков.

Приветственное слово докладчикам и слушателям форума произнес **Марат Владиславович Ежов**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, президент Национального общества по изучению

атеросклероза (НОА). Марат Владиславович обозначил цели и задачи мероприятия: обмен опытом, формирование концепции борьбы с осложнениями атеросклероза в междисциплинарном аспекте и предложение по её применению в клинической практике.

Международный междисциплинарный подход по ведению пациентов высокого ССР был разобран на четырех сессиях. На первой сессии с докладом **“Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с острым коронарным синдромом. Комбинированная гиполипидемическая терапия: от рекомендаций к реальной клинической практике”** выступил **Виктор Савельевич Гуревич**, д.м.н., профессор, руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова



ФМБА РФ, вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза (Санкт-Петербург). Виктор Савельевич в своем докладе подчеркнул, что **целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в нашей стране определяются ССР**. У пациентов очень высокого риска при первичной профилактике предполагается снижать уровень ХС-ЛНП до 1,4 ммоль/л и ниже, а при повторном событии независимо от локализации — до 1,0 ммоль/л и ниже [1]. В то же время ещё со времён обнародования данных известного Шведского регистра и других крупных исследований известно, что риск повторного инфаркта миокарда (ИМ) в 2 раза выше по причине атеросклеротических бляшек, не связанных с первоначальным ИМ, чем со стороны тех, которые были с ним связаны [2]. Низкая приверженность к липидснижающей терапии после ИМ ассоциирована с повышением риска общей смертности [3]. Поэтому незамедлительное начало гиполипидемической терапии после перенесенного ИМ рекомендовано с целью минимизации вероятности повторных сердечно-сосудистых событий (ССС), учитывая, что наибольший риск наблюдается в течение первого года [4]. Если принять уровень ХС-ЛНП 2,6 ммоль/л за референтный, то любое последующее снижение целевых значений ЛНП приводит к достоверному снижению относительных рисков ССС на 20, 30 и более процентов [5]. Несомненным успехом В. С. Гуревич назвал охват пациентов, получающих высокоинтенсивную липидснижающую терапию статинами после коронарного события — по данным исследования EUROASPIRE V, он составляет порядка 60% [6]. Но при этом целевых уровней ХС-ЛНП достигают, увы, не >30% пациентов, и эта цифра за последние годы существенно не изменилась [5]. Кроме того, показано, что у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) с высокими исходными уровнями ХС-ЛНП (3,9-6,2 ммоль/л и более) добиться цели лечения с помощью монотерапии статинами нередко просто невозможно [7]. Полноценное применение статинов ограничивается и нежелательными явлениями препаратов этой группы, частота которых в обсервационных исследованиях достигает 20% [8]. Как избежать недостаточной эффективности статинотерапии, в т.ч. при серьезных дислипидемиях, и что делать при её неудовлетворительной переносимости? Прямой путь — комбинирование статинов с другими препаратами. До недавнего времени основными препаратами для комбинации со статинами были фибраты и эзетимиб, но сегодня в нашем распоряжении есть препараты нового поколения — ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Их место в гиполипидемических схемах уже достаточно хорошо определено и прописано

в рекомендациях: если целевой уровень ХС-ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 в качестве компонента гиполипидемической терапии или отдельно, или в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к приему статинов [9]. В исследовании FOURIER было показано, что назначение эволокумаба в дополнение к статину в максимально переносимой дозе у пациентов после острых ССС позволяет снизить уровень ХС-ЛНП дополнительно на 59% [10]. Также исследование FOURIER показало, что в интенсивной гиполипидемической терапии особенно нуждаются пациенты с недавним ИМ — менее двух лет. У них эффективное снижение уровня ХС-ЛНП приводит к еще более заметному снижению риска повторных событий по сравнению с пациентами с отдаленным по времени предыдущим инфарктом. Исследование EVOPACS ещё больше изменило наши представления о сроках назначения инновационных гиполипидемических препаратов — было показано, что назначение эволокумаба в первые 72 ч от начала ОКС позволяет 9 из 10 пациентов достичь целевых уровней ХС-ЛНП 1,4 ммоль/л и ниже [11]. Таких показателей ранее не удавалось добиться ни на монотерапии статинами, ни с помощью добавления эзетимиба. Сегодня мы обсуждаем нюансы терапии ингибиторами PCSK9 — недавно были опубликованы данные исследования EVACS, в котором назначение эволокумаба позволяло достигать целевых значений ХС-ЛНП при выписке из стационара у 65-80% пациентов [12]. Значимый гиполипидемический эффект эволокумаба сохранялся и через 30 дней после выписки при продолжении его приёма [12].

В своем докладе **“Оптимизация гиполипидемической терапии при остром коронарном синдроме. Клинический опыт применения ингибиторов PCSK9 в Израиле”** Idit Dobrecky Mery, профессор, руководитель отделения интенсивной кардиологии госпиталя Бней-Цион г. Хайфа (Израиль) поддержала концепцию раннего назначения в условиях стационара ингибиторов PCSK9 при ОКС. Она дополнила предыдущего докладчика: по данным исследования FOURIER [10] риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) уменьшался по мере увеличения длительности применения эволокумаба. На клинических примерах из личного опыта и статистических данных по Европе докладчик подтвердила, что **снижить частоту неблагоприятных ССС в значительной степени можно с помощью адекватной липидснижающей терапии** [13]. Доктор Idit Dobrecky Mery также обозначила важность влияния терапии на атеросклеротическую бляшку. Этот вопрос был изучен в ряде исследований, и оказалось, что при добавлении к статинам ингибитора PCSK9, последний достовер-

но эффективнее уменьшает размер бляшки и повышает её стабильность, т.е. происходит регресс атеромы [14]. Причем, как показала серия магнитно-резонансных сканирований, уменьшение бляшки происходило именно за счет её липидного компонента. Спикер указала, что при проведении липидснижающей терапии она ориентируется на европейские рекомендации, но у пациентов очень высокого риска с ССО в рамках вторичной профилактики целесообразно ориентироваться на ещё более низкие целевые уровни ХС-ЛНП, чем указано в регулирующих документах. Основание для такой тактики — результаты исследования EVOPACS, согласно которым назначение эволокумаба в дозе 420 мг в дополнение к аторвастатину пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема ST в течение 24-72 ч приводило к снижению ХС-ЛНП на 77,1%, в то время как монотерапия аторвастатином — только на 35,4% от исходного уровня [11]. На срезе 8 нед. в группе “аторвастатин+эволокумаб” 95,7% пациентов достигли целевого уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л, 90,1% — <1,4 ммоль/л. В группе аторвастатина показатели были гораздо более скромные — всего лишь 37,6 и 10,7%, соответственно. Этот результат докладчик назвала беспрецедентным.

Далее спикер акцентировала внимание, что сахарный диабет (СД) 2 типа является независимым фактором ССР и сердечно-сосудистой смерти. Для таких пациентов характерен мультифокальный атеросклероз. Так, по данным субанализа исследования FOURIER [10], риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД при назначении эволокумаба снижался до цифр, сравнимых с пациентами без СД. Таким образом, назначение эволокумаба представляется важным компонентом вторичной профилактики ССО у пациентов с СД. Между тем, докладчик назвала неудовлетворительными цифры ХС-ЛНП, регистрировавшиеся в ключевых исследованиях по СД (EMPA-REG OUTCOME, LEADER и др.). Это свидетельствует о недостаточном внимании к липидснижающей терапии у пациентов с СД. В Израиле лишь у 35% пациентов с СД регистрируется уровень ХС-ЛНП в пределах целевых значений.

Обсуждая первую сессию форума, М. В. Ежов и I. Dobrescu Mery отметили, что и в российских, и в израильских рекомендациях выделена группа пациентов экстремального риска с крайне высокими значениями ХС-ЛНП. Пациенты с ОКС относятся именно к группе экстремального риска, к их лечению нужно подходить как можно строже, корректируя все возможные факторы риска на самых ранних этапах. Применение эволокумаба оказывает положительное системное воздействие, позволяет влиять на атеросклеротические бляшки во всех сосудистых бассейнах. Парадигма сегодняшнего дня — комбинированная гиполипидемическая терапия: чем ниже уровень ХС-ЛНП, тем дольше живет пациент, особенно перенесший ССС.

Вторую сессию форума открывал доклад Гагика Радиковича Галстяна, профессора, заведующего отделением диабетической стопы НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ (Москва) на тему: **“Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом. Комбинированная гиполипидемическая терапия: от рекомендаций к реальной клинической практике”**. Спикер обратил внимание на значительные успехи в лечении больных СД за последние 10 лет, отметив, что, тем не менее, ампутации у этой категории пациентов проводятся в 10 раз чаще, чем у здоровых людей. Сердечно-сосудистая и общая смертность среди пациентов с СД остаются высокими, а продолжительность их жизни на 6-10 лет ниже, чем в общей популяции. Для пациентов с СД важен контроль и гликемии, и липидного профиля. В отличие от гликемии, низких цифр ХС-ЛНП можно не опасаться: напротив, чем выше ССР при СД, тем ниже должен быть целевой уровень ХС-ЛНП. **Необходимость коррекции гиперхолестеринемии, в т.ч. с помощью ингибиторов PCSK9 (при недостижении целевых уровней ХС-ЛНП на фоне терапии статинами), прописана в клинических рекомендациях “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом”**. Между тем, в клинической практике приходится сталкиваться с отсутствием адекватной коррекции липидного профиля при обилии назначений препаратов и методик с недоказанной эффективностью. Например, терапия фибратами не приводит к снижению ССР при СД, однако в реальности препараты данной группы зачастую рассматривают как альтернативу статинам. Пациенты с СД и заболеваниями периферических артерий (ЗПА) требуют особого внимания — у них без надлежащей терапии



статинами риски смерти, ССР и неблагоприятных событий со стороны конечностей сохраняются на высоком уровне. Но даже эти пациенты лишь в 1/3 случаев получают хотя бы какую-то терапию статинами, не говоря о высокоинтенсивной статинотерапии — она назначается только у 15% пациентов с СД и с изолированными ЗПА [15]. Это данные США. В европейской когорте ситуация не лучше: в клинической практике только ~1/3 пациентов с ЗПА получают высокоинтенсивную монотерапию статинами [16]. Между тем, пациентам с СД и ЗПА необходимы чрезвычайные меры, и сегодня мы располагаем полноценной доказательной базой, что такой мерой является комбинированная стратегия управления липидным спектром. Увы, средне- и высокоинтенсивная монотерапия статинами позволяет достичь целевых уровней ХС-ЛНП лишь у 20% пациентов с СД и ЗПА [16]. И есть данные по эволокумабу, свидетельствующие о снижении абсолютного ССР у данной категории пациентов более чем в 2 раза по сравнению с общей когортой участников исследования FOURIER [17]. Это означает, что пациенты с СД и ЗПА получают неоспоримое преимущество при получении эволокумаба. Раннее начало терапии ингибиторами PCSK9 у пациентов с СД позволяет уменьшить липотоксичность, предотвратить появление атеросклеротических повреждений стенок магистральных и периферических артерий. При проведении липидснижающего лечения больным с СД следует придерживаться принципа “чем ниже ХС-ЛНП, тем лучше”, и у пациентов очень высокого и экстремального риска применять комбинированную терапию с включением в схемы ингибиторов PCSK9.

В своем докладе **“Управление сердечно-сосудистыми рисками при дислипидемиях в рамках первичной профилактики. Роль системы поддержки принятия решений”** Асият Сайгидовна Алиева, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава РФ (Санкт-Петербург) назвала **коррекцию дислипидемий в зоне первичной профилактики одной из ключевых задач современной липидологии**, а неоднократно упоминавшийся в ходе форума принцип “чем ниже ХС-ЛНП, тем лучше” — фундаментальным постулатом гиполипидемической терапии в зоне очень высокого ССР. Данная концепция первично отработывалась на пациентах из зоны вторичной профилактики. Её внедрение в первичную профилактику произошло, в числе прочего, благодаря появлению в нашем арсенале молекулы эволокумаба и других ингибиторов PCSK9. **И сегодня мы понимаем, что при назначении и проведении липидснижающей терапии нужно опираться не на категоризацию пациента по критериям первичной или вторичной профилактики, а на уровень ССР.** Эта мысль красной нитью проходит через все современные рекомендации по коррекции липид-



ного обмена и кардиоваскулярной профилактике. Целевые значения ХС-ЛНП также ранжируются по уровню ССР, т.к. разные группы риска получают различную пользу от одинакового снижения ХС-ЛНП. Чем выше исходный риск, тем большую пользу получает пациент от выраженного снижения ХС-ЛНП [1]. Второй постулат гиполипидемической терапии — “чем раньше, тем лучше”. Он базируется на данных исследования с использованием менделевской рандомизации, показавших, что люди с наследственной предрасположенностью к низким значениям ХС-ЛНП и артериального давления имеют значительно более низкий кумулятивный ССР заболеваний [18]. Ведь используемые нами шкалы ССР позволяют оценить этот риск на основании показателей, которые определены у пациента на текущий момент, и не берут в расчет кумулятивный риск. В сентябре 2021г Европейское общество кардиологов представило новую шкалу SCORE2 [19], ключевым отличием которой от предыдущей версии является использование параметра ХС-нЛВП вместо общего холестерина. При оценке ССР у пациентов зоны первичной профилактики мы не применяем шкалу SCORE, и Национальное общество по изучению атеросклероза в рекомендациях 2020г [20] официально обозначило позицию по субклиническому атеросклерозу, бессимптомным атеросклеротическим бляшкам, пациентам с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), у которых уровень ССР выше, чем в общей популяции. У пациентов с СГХС при недостаточно агрессивном лечении клинический дебют заболевания регистрируется в возрасте ~35 лет, но при раннем

назначении гиполипидемической терапии смещается к 55 годам, приближаясь к общепопуляционному [21]. В рамках первичной профилактики абсолютное снижение ХС-ЛНП на 1 ммоль/л ассоциировано с уменьшением ССР на 20% [1]. Российские рекомендации поддерживают концепцию назначения ингибиторов PCSK9 у пациентов очень высокого ССР в зоне первичной профилактики [20]. За этим постулатом стоит обширная доказательная база, в т.ч. с большим пулом исследований на молекуле эволокумаба, которые подтвердили эффективность и оправданность его применения у пациентов данной группы. Сегодня идут исследования II и III фазы, по результатам которых нам, возможно, будут предложены совершенно новые подходы к гиполипидемической терапии, таргетами которых станут липопропротеиды(а) (ЛП(а)), триглицериды, системное воспаление и др. 14 октября 2021г увидел свет новый консенсус, отразивший позицию экспертов в отношении комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов высокого ССР [22]. В нем обсуждается целесообразность старта с комбинации не только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у пациентов первичной профилактики с очень высоким ССР. Сегодня для работы липидных центров в едином контуре, внедрения и поддержания стандартов ведения пациентов с нарушениями липидного обмена проводится целый ряд инициатив, среди которых Lipid Clinic Network и электронные системы поддержки принятия решений в липидологии. Очевидно, что такие системы особенно важны в амбулаторном звене, на большом потоке пациентов, в зоне первичной профилактики.

В рамках обсуждения второй сессии В. С. Гуревич и Г. Р. Галстян подчеркнули необходимость консоли-

дации позиций и работы с коморбидными пациентами в контексте СД и дислипидемий. Важно проводить интегрированное обучение врачей и организационно закрепить возможность междисциплинарных назначений.

Третья сессия форума была посвящена СГХС. Профессор **Геннадий Александрович Коновалов**, председатель Ученого Совета ГК “МЕДСИ”, научный руководитель Клинико-диагностического Центра МЕДСИ на Белорусской (Москва) представил доклад на тему **“Семейная гиперхолестеринемия — мишень для снижения сердечно-сосудистой смертности в России”**. Спикер напомнил, что бремя СГХС во всем мире оценивается как высокое. СГХС признана плохо управляемой проблемой общественного здравоохранения [23]. 9 из 10 людей, родившихся с СГХС, своевременно не устанавливается диагноз. При отсутствии лечения у лиц с СГХС риск сердечно-сосудистого заболевания и смерти увеличивается в 20 раз. В России 22% девушек в возрасте 15-19 лет и 24% юношей 15-19 лет имеют повышенный уровень холестерина. Среди жителей России, обратившихся по любому поводу к терапевту, гиперхолестеринемия выявляется у 81,3% женщин и 78,9% мужчин. Экономический ущерб от СГХС в Российской Федерации за 2016г, связанный с низким приемом липидснижающей терапии, составил 1,29 трлн руб., что составляет 1,5% ВВП, причем большая часть ущерба обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) [24]. Однако при своевременной диагностике и надлежащем лечении можно предотвратить ССО и даже необходимость хирургического вмешательства. Клинический диагноз СГХС не представляет трудностей благодаря специфическому анамнезу и симптомокомплексу, нужно всего лишь проявлять настороженность и передавать таких пациентов



кардиологу или липидологу. **Сегодня мы располагаем высокоэффективными инструментами коррекции липидного профиля, такими как ингибиторы PCSK9** — препараты, которые снижают не только ХС-ЛНП, но и ЛП(а). Они эффективны у ряда групп пациентов, в т.ч. при гомо- и гетерозиготной форме СГХС. Они могут применяться в схемах с ЛНП- и ЛП(а)-аферезом, что немаловажно. Спикер подтвердил свои слова клиническими примерами пациентов с СГХС, с которыми работает >30 лет и у которых удалось достичь нормолипидемии с отсутствием атеросклеротических бляшек. Эволокумаб можно назначать как пациентам, которым ещё не проводился аферез ХС-ЛНП, так и тем, кто уже проходит аферез. Докладчик представил данные по 17 таким пациентам из своей практики, когда применение эволокумаба в дозе 140 мг 2 раза в мес. привело к дополнительному положительному эффекту — значимому снижению содержания ХС-ЛНП (более чем на 60%) [25]. Всего в клинику липидологии КДЦБ ГК “Медси” ежемесячно обращаются 1,5–2 тыс. пациентов с дислипидемиями, 1500 состоящих на учете получают ингибиторы PCSK9, 60% из них — в качестве первичной профилактики. Спикер привел данные из собственного опыта: за год наблюдения среди этих пациентов не было случаев развития ИМ, ишемического инсульта, и наблюдался регресс атеросклероза на 20%. Есть работы, показавшие, что ингибиторы PCSK9 стимулируют увеличение числа эндотелиальных клеток-предшественников и восстанавливают функцию эндотелия [26]. Геннадий Александрович подчеркнул, что в период пандемии новой коронавирусной инфекции пациенты с СГХС нуждаются в особом внимании, т.к. у них из-за гиперлипидемии нарушена вязкость крови и повышен риск тромботических осложнений. С целью улучшения своевременной диагностики наследственных форм гиперхолестеринемии необходимо открытие кабинетов липидологии в первичном звене здравоохранения с обучением кардиологов и терапевтов, неврологов и эндокринологов. По мнению докладчика, определять липидограмму, включая ЛП(а), с целью диагностики и стратификации риска ИБС необходимо у каждого взрослого человека, начиная с подросткового возраста. Применение ингибиторов PCSK9 для первичной профилактики ИБС целесообразно в случаях недостижения целевых уровней ХС-ЛНП и ЛП(а) при применении статинов и эзетимиба, или непереносимости статинов, а также при высоком уровне ЛП(а).

Междисциплинарную тему с докладом **“Дислипидемия в практике детского кардиолога: основные подходы к диагностике и лечению”** продолжила **Динара Ильгизаровна Садыкова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО “Казанский ГМУ” Минздрава России, руководитель “Республиканского центра липидологии для детей”



ДРКБ МЗ РТ (Казань). Спикер начала своё сообщение с напоминания, что истоки взрослых болезней лежат в детском возрасте. Ежегодно в России умирает от сердечно-сосудистых заболеваний ~1 млн человек, и >80% этих летальных исходов связаны с ИБС и инсультами атеросклеротического генеза. Такие предрасположения к ССО, как болезнь Кавасаки, системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, диагностируются, как правило, в детском возрасте. Детские кардиологи всё чаще сталкиваются с факторами риска, которые принято считать более характерными для взрослых: СД 2 типа, высокие цифры артериального давления, курение. Однако кроме вторичных дислипидемий нельзя сбрасывать со счетов и генетические причины, ответственные за уровень липидов в 40–60% случаев. Каждую минуту в мире рождается 1 ребёнок с СГХС [27]. В Российской Федерации фактически не проводится скрининг липидного профиля у детей. Динара Ильгизаровна сообщила, что в следующем году планируется совместный с Ассоциацией детских кардиологов России (АДКР) и НОА пилотный проект по скринингу липидов в детской популяции. Это очень важно, т.к. для гомозиготной формы СГХС характерны чрезвычайно ранние ССО: например, ИБС с возраста 5–7 лет или ИМ в 10–12 лет. Течение гетерозиготной формы СГХС более “благоприятно”, но у таких пациентов ИМ в 30 лет может стать первым (и фатальным!) проявлением заболевания, которое можно предотвратить. У детей часто отсутствует клиника СГХС, трудно убедить родителей в наличии серьезной болезни. И, к сожалению, многие педиатры нередко придерживаются в корне

неправильного мнения, что липидснижающую терапию лучше отложить до 18-летия. Хотя, **показано, что раннее начало холестеринснижающей терапии может существенно изменить естественное течение СГХС.** Общеизвестно, что нет необходимости добиваться у детей таких же низких целевых уровней ХС-ЛНП, как у взрослых, т.к. в отличие от взрослых для детей недостаточное количество исследований об абсолютных или относительных целевых уровнях холестерина. Целевыми значениями уровня ХС-ЛНП в плазме следует считать $<3,5$ ммоль/л для детей старше 10 лет, а в младшем возрасте — снижение ХС-ЛНП на $\geq 50\%$. Для подростков начиная с 14-летнего возраста предлагается более жесткий режим снижения уровня ХС-ЛНП до целевого — $<2,5$ ммоль/л (100 мг/дл) при наличии СД или отягощенной по раннему атеросклерозу наследственности. У детей монотерапия статинами находится в приоритете, но при недостижении адекватного контроля липидов, как и у взрослых, применяется комбинированная терапия. Добавление эзетимиба к статину нередко не дает значимых преимуществ, поэтому большое значение приобретают ингибиторы PCSK9. Эволокумаб в нашей стране разрешен у подростков с гомозиготной СГХС старше 12 лет. Спикер назвала эволокумаб, по сути, единственной возможностью интенсификации липидснижающей терапии у педиатрических пациентов с гомозиготной формой СГХС.

В своем докладе **“Семейная гиперхолестеринемия у детей и подростков: сохраняя десятилетия жизни путем оптимизации выявления и лечения”** профессор **Albert Wiegman**, детский кардиолог университетских клиник Амстердама (Нидерланды) сообщил, что в европейских странах СГХС является большой медико-социальной проблемой, и в подтверждение привел клинические примеры. Пациент из Италии в возрасте 5 лет с уровнем ХС-ЛНП 26 ммоль/л и множественными ксантомами перенес ИМ с последующим рестентированием и погиб от повторного ИМ спустя 3 мес. [28]. Пациент из Австрии турецкого происхождения, возраст 4 года. ХС-ЛНП 20 ммоль/л на фоне приема статина и эзетимиба, ИМ с летальным исходом, окклюзия просвета левой коронарной артерии 98% [29]. Докладчик назвал ситуацию с гомозиготной СГХС катастрофической и обозначил необходимость принятия мер. По опыту спикера, проведение афереза позволяет снизить ХС-ЛНП, но только в комбинации с лекарственной терапией. В последнее время эволокумаб стал очень ценным компонентом данной схемы лечения. Кроме того, сегодня нет доказательств, что аферез предупреждает ССО. Аферез более перспективен в сочетании с медикаментозной терапией. У каждого четвертого родителя пациента с гетерозиготной СГХС случается ССС в среднем в возрасте 38,2 лет, а каждый третий из них умирает в среднем в возрасте 41,2 года [30]. Дети и подростки теряют десятилетия жизни из-

за отсутствия оптимизации выявления СГХС и лечения. По подсчетам профессора A. Wiegman, ежегодно детский липидный центр Амстердама выявляет 250 новых случаев СГХС у детей, ещё 125 обращаются по направлениям. Но при этом каждый год в Нидерландах рождаются 550 детей с СГХС и ежегодно 300 из них остаются не выявленными. В Дании ситуация еще хуже, только 4% от ожидаемого числа пациентов с СГХС были обнаружены [21]. В то время как взрослые подвергаются значительному кумулятивному риску, их детей можно спасти. Для этого их нужно выявить, но по последним подсчетам в странах Евросоюза в поле зрения врачей попадают лишь 10% людей с СГХС. По данным метаанализа, проведенного в 56 странах, СГХС диагностируется очень поздно — средний возраст постановки диагноза составляет 44 года. Спикер уверен: изменить ситуацию поможет каскадный скрининг по выявлению СГХС у родственников пациента и более четкое закрепление назначения комбинированной гиполипидемической терапии в рекомендациях. Лечение должно начинаться как можно раньше, это дополнительно подтверждает динамика толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ): одно и то же значение 0,8 мм в общей популяции достигается к 80 годам, а в популяции пациентов с СГХС — уже к 40 годам [31]. Но при раннем начале терапии динамика ТКИМ у пациентов с СГХС сравнима с таковой в общей популяции. Прием статинов способствует уменьшению ТКИМ спустя 2 года от начала применения и действительно предупреждает развитие ИМ в раннем возрасте [32]. В случае с тяжелой гетерозиготной формой СГХС, которая встречается с вероятностью у 1 из 50 детей с гетерозиготной формой СГХС, исходный уровень ХС-ЛНП крайне высок, и мы понимаем, что вряд ли мы достигнем целевых значений с помощью статинов. Другая группа с непереносимостью статинов, которая встречается с той же вероятностью у 1 из 50, не может достичь целей лечения. В обоих случаях профессор A. Wiegman рекомендовал без колебаний организовывать консилиум и начинать прием эволокумаба. Границы применения эволокумаба расширяются: уже завершено и опубликовано исследование HAUSER, в котором препарат применялся у детей старше 10 лет [33]. В этом исследовании была показана огромная разница между статином и эволокумабом по степени снижения ХС-ЛНП — фактически, пациенты возвращались к нормальным значениям. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское медицинское агентство (EMA) уже одобрили назначение эволокумаба пациентам с 10 лет. Соответствующие сообщения появились на сайте EMA [34] 14 октября 2021г и на сайте FDA [35] 24 сентября 2021г. Спикер выразил большую радость по поводу появившейся возможности назначать эволокумаб в Европе пациентам с 10 лет.

Своим докладом “Оптимизация гиполипидемической терапии у пациентов после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки” профессор George Ntaios, кафедра внутренней медицины, Университет Фессалии (Греция), открыл четвертую сессию форума. Он согласился с предыдущим докладчиком: возможности для лечения дислипидемий сегодня есть. И добавил, что в полную силу они, увы, не используются. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) автоматически попадают в группу не просто высокого, а очень высокого риска [1]. Основанием являются данные обсервационных исследований: **после перенесенного инсульта риск повторной цереброваскулярной катастрофы за 10 лет составляет 40% [36], а вероятность не быть госпитализированным в ближайшие 5 лет — всего 14,3% [37].** Поэтому в рамках вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и ТИА рекомендована интенсивная липидснижающая терапия [1]. Уменьшение концентрации ХС-ЛНП на каждый 1 ммоль/л снижает риск повторного инсульта на 21% [38]. Это означает, что нужно достигать целевого уровня ХС-ЛНП 1,4 ммоль/л. Назначение статинов снижает риск повторных инсультов примерно на 12% [39]. Принцип “чем ниже значения ХС-ЛНП, тем лучше” работает и в первичной профилактике инсультов [40]. Но статины — это ещё не всё: дополнение статинотерапии эволокумабом дополнительно снижает относительный риск как первичных, так и повторных инсультов приблизительно на 56% [10]. Низкие уровни ХС-ЛНП абсолютно безопасны [41].

Греческое общество по борьбе с инсультом совместно с Греческим обществом по атеросклерозу разработало алгоритм работы с больными, перенесшими ИИ или ТИА, в котором отправной точкой терапии является назначение высокоинтенсивной терапии статинами [42]. Ингибиторы PCSK9 в нем представлены в качестве третьей линии терапии, таким образом, этот алгоритм очень схож с алгоритмом по оптимизации терапии после ИИ, разработанным российскими экспертами [43]. Спикер задался вопросом, почему же при наличии хороших алгоритмов лишь 1 из 5 пациентов после инсульта достигает хотя бы сколько-нибудь приемлемого значения ХС-ЛНП, не говоря о целевых значениях [44]. Сложность работы с пациентами после инсульта состоит ещё и в разнообразии этиологий ИИ. Если в случае ИМ этиология всегда лежит в плоскости атеросклероза, то при ИИ это может быть болезнь малых сосудов и множество других причин. Нужна ли пациентам с ИИ неатеросклеротического генеза липид-снижающая терапия? Как ни странно, ответ — да. Исследования показали, что после ИИ, даже не связанного с атеросклерозом, гиполипидемическая терапия снижает общую летальность [45]. С учетом того, что целевых уровней ХС-ЛНП сложно достичь с помощью статинов даже в комбинации с эзетимибом, применение тройной терапии с включением эволокумаба становится прекрасной липидснижающей опцией.

Заключительный доклад четвертой сессии представил д.м.н., профессор Николай Анатольевич Шамалов, директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ ФЦМН ФМБА России (Москва)



на тему “Ведение ишемического инсульта в Российской Федерации: проблемы и перспективы”. Николай Анатольевич заметил, что изменение эпидемиологической обстановки повлияло на работу службы по борьбе с инсультами в нашей стране, привело к сокращению коечного фонда в отделениях общей неврологии. Показатель летальности при инсульте за прошлый год оказался выше, чем за предыдущий период, наблюдалось увеличение доли пациентов с тяжелыми формами по шкале NIHSS. Повысилась нагрузка на сосудистые центры и амбулаторное звено. Спикер согласился с мнением предыдущего докладчика, что и ИИ, и ТИА являются значимыми факторами высокого риска повторного сосудистого события, и требуют проведения вторичной профилактики. Н.А. Шамалов уточнил, что мероприятия по вторичной профилактике должны начинаться в случае ИИ — в течение 48 ч, при ТИА — сразу после установки диагноза [46]. **Профилактическая терапия должна базироваться на данных обследования пациента, носить комбинированный характер, важным её компонентом является гиполипидемическая терапия.** Рекомендуются достигать цифр ХС-ЛНП не $>1,4$ ммоль/л, а у пациентов экстремального риска оптимальным следует считать ХС-ЛНП не $>1,0$ ммоль/л [46]. Эта позиция созвучна с американскими и европейскими рекомендациями, которые уже цитировались в ходе форума. Доля пациентов с ИИ, которым назначают статины во время госпитализации или при выписке, является одним из критериев качества оказания медицинской помощи, который учитывается в Московском инсультном регистре. По данным этого регистра, в 2017г при выписке статины назначались 41,3% пациентов, а в 2020 — уже 69,4%.

То есть есть резерв для улучшения. В 2017г в Москве стали создаваться кабинеты по вторичной профилактике ИМ и инсульта, сегодня их >50 . В них из общей сети также направляют пациентов с СГСХ, пациентов после ИИ с гиперлипидемией, резистентной к рекомендованной терапии. В этих кабинетах регуляторами гиполипидемической терапии являются кардиологи. В перспективе целесообразно создавать кабинеты по вторичной профилактике инсульта в регионе. Уровень знаний неврологов и других специалистов в отношении вторичной профилактики, нарушений липидного обмена и гиполипидемической терапии также необходимо повышать.

В рамках панельной дискуссии участники форума отметили, что в России пациенты после инсульта получают гиполипидемическую терапию бесплатно, а в ряде регионов — также ингибиторы PCSK9. В Израиле почти 7 тыс. пациентов получают ингибиторы PCSK9. Очень важно внедрять скрининг СГХС любым методом, по возможности проводить генетическое тестирование пациентов и их родственников. Для качественного выявления и эффективного лечения необходима коллаборация кардиологов, эндокринологов, педиатров, неврологов. Сегодня наступил этап формализации междисциплинарных отношений. Среди специалистов всего мира есть согласованное мнение о целевых уровнях ХС-ЛНП и возможностях терапии, настал момент внедрения высокоэффективных схем гиполипидемической терапии в ежедневную клиническую практику.

Отношения и деятельность. Форум и подготовка материалов статьи состоялись при поддержке компании Амджен.

Литература/References

- 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>.
- Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(1):e007174. doi:10.1161/JAHA.117.007174.
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA.* 2007;297(2):177-86. doi:10.1001/jama.297.2.177.
- Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ.* 2012;344:d8059. doi:10.1136/bmj.d8059.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1411-6. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.064.
- Kotseva K, on behalf of EUROASPIRE investigators. Presented at ESC 2018, Munich. [https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide%20\(10.09.2018\)](https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide%20(10.09.2018)).
- Catapano AL, Graham I, Backer GD, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal.* 2016;37:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(3):157-73. doi:10.1007/s40256-017-0259-7.
- National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA), Russian Society for Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (ROSOKR). Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis Russian recommendations. VI revision. Moscow, 2017. (In Russ.) Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации. VI пересмотр. Москва, 2017. <http://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-naruseniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroz>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2452-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.010.
- Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, et al. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation.* 2020;142(4):419-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
- Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL. Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(3):251-64. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.048.
- Ray KK, Laufs U, Cosentino F, et al. The year in cardiology: cardiovascular prevention. *Eur Heart J.* 2020;41(11):1157-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz929.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights

- From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
18. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(14):1381-91. doi:10.1001/jama.2019.14120.
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
20. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.
22. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2021;ehab718. doi:10.1093/eurheartj/ehab718.
23. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol*. 2020;5(2):217-29. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173.
24. Kontsevaia AV, Drapkina OM, Balanova YuA, et al. Economic damage of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2018;14(2):156-16. (In Russ.) Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156-16. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
25. Kononov GA, Bazhan SS. Evolocumab: innovative possibilities of lowering low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and cardiovascular risk management. *Cardiology: news, opinions, training*. 2017;2:45-56. (In Russ.) Коновалов Г.А., Бажан С.С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;2:45-56. doi:10.24411/2309-1908-2017-00025.
26. Itzhaki Ben Zadok O, Mager A, Leshem-Lev D, et al. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Inhibitors on Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. doi:10.1007/s10557-020-07119-1.
27. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157.
28. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2012;379(9823):1330. doi:10.1016/S0140-6736(11)61476-1.
29. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011;158(1):167. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.027.
30. Wiegman A, et al. Unpublished data Feb 2021.
31. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1): III33-8. doi:10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba.
32. Lurink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-56. doi:10.1056/NEJMoa1816454.
33. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al.; HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317-27. doi:10.1056/NEJMoa2019910.
34. Repatha. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/repatha-0>.
35. FDA approves add-on drug for ages 10 & up with rare forms of high cholesterol. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-drug-ages-10-rare-forms-high-cholesterol>.
36. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94. doi:10.1161/STROKEAHA.110.602615.
37. Bravata DM, Ho SY, Meehan TP, et al. Readmission and death after hospitalization for acute ischemic stroke: 5-year follow-up in the medicare population. *Stroke*. 2007;38(6):1899-904. doi:10.1161/STROKEAHA.106.481465.
38. Milionis H, Ntaios G, Korompoki E, et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke*. 2020;15(4):377-84. doi:10.1177/1747493019873594.
39. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):453-63. doi:10.1016/S1474-4422(09)70058-4.
40. Shin J, Chung JW, Jang HS, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;2047487319830503. doi:10.1177/2047487319830503.
41. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9. doi:10.1056/NEJMoa1910355.
42. Sagris D, Ntaios G, Georgiopoulos G, et al. Recommendations for lipid modification in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A clinical guide by the Hellenic Stroke Organization and the Hellenic Atherosclerosis Society. *Int J Stroke*. 2021;16(6):738-50. doi:10.1177/1747493020971970.
43. Voznyuk IA, Shamalov NA, Yezhov MV, et al. Optimization of lipid-lowering therapy in patients who have suffered an ischemic stroke. Resolution of the Council of Experts. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2020;120(6):152-61. (In Russ.) Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Ежов М.В. и др. Оптимизация гиплипидемической терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Резолюция Совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):152-61. doi:10.17116/jnevro2020120061152.
44. Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al.; AHA Get-with-the-Guidelines Stroke. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from Get with the Guidelines-Stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006736.
45. Eun MY, Jung JM, Choi KH, Seo WK. Statin Effects in Atrial Fibrillation-Related Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:589684. doi:10.3389/fneur.2020.589684.
46. All-Russian Society of Neurologists. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Russian clinical Guidelines-2020. (In Russ.) Всероссийское общество неврологов и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Российские клинические рекомендации-2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2.



Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. Итоги совещания Совета экспертов

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО “Нижфарм” (группа компаний STADA). Мнение участников Совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

Рукопись получена 29.11.2021
Принята к публикации 03.12.2021



Для цитирования: Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. Итоги совещания Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4797. doi:10.15829/1560-4071-2021-4797

The possibilities of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the Expert Council meeting

Relationships and Activities. The material was prepared with the support of JSC “Nizhpharm” (STADA Group of companies). The opinion of the members of the Expert Council may not coincide with the opinion of STADA.

Received: 29.11.2021
Accepted: 03.12.2021

For citation: The possibilities of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the Expert Council meeting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4797. doi:10.15829/1560-4071-2021-4797

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала самой масштабной проблемой начала XXI века. COVID-19 характеризуется не только осложненным течением и высокой смертностью больных, имеющих сопутствующие заболевания или факторы их развития (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальную гипертензию, пожилой возраст, ожирение) [1], но и влияет на развитие патологий различного генеза после выписки из стационара. Последствия воздействия инфекции на организм могут сохраняться в течение недель и даже месяцев, поэтому отмечается частая повторная обращаемость за внеплановой медицинской помощью, включающая повторные госпитализации. По данным международного регистра АКТИВ [2], наиболее частыми причинами обращений являются неконтролируемая артериальная гипертензия, дестабилизация хронической ишемической болезни сердца и/или декомпенсация сахарного диабета 2 типа. В постгоспитальном периоде также отмечается высокий уровень летальности 1,9% в первые 3 мес. наблюдения.

Хотя пандемия продолжается и были опубликованы несколько руководств от авторитетных профессиональных сообществ [3–8], современные рекомендации по лечению COVID-19 не дают врачам ответа на все возможные вопросы в отношении использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в числе препаратов антиагрегантной терапии.

Компания STADA как один из лидеров российского фармацевтического рынка уделяет большое внимание помощи пациентам с COVID-19 и ее последстви-

ями¹. По инициативе компании и при научной и организационной поддержке ФГБУ “Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины” Минздрава России и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний состоялось заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая АСК, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания.

В обсуждении приняли участие эксперты различных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная медицина, гематология, клиническая фармакология, реанимация и интенсивная терапия), имеющие клинический опыт лечения пациентов с COVID-19: **Драпкина О.М.**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, **Бурячковская Л.И.**, д.б.н., в.н.с., руководитель группы механизмов тромбообразования Института экспериментальной кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии, **Вавилова Т.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, **Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии НМИЦ кардиологии, **Ломакин Н.В.**, д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиоре-

¹ Входит в ТОП10 фармацевтических компаний в РФ по данным продаж за период январь–сентябрь 2021г согласно IQVIA databases. Retail, Public, DLO, RLO (excluding food supplements and diagnostic agents), TRD Prices.

анимации ЦКБ с поликлиникой управления делами Президента России, главный внештатный специалист-кардиолог управления делами Президента России, **Мартынов А. И.**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, **Ройтман Е. В.**, д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии, **Сычев Д. А.**, д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корр. РАН, ректор РМАНПО.

В итоге заседания эксперты пришли к следующему общему мнению:

1. У пациентов с имеющимися ССЗ, определяющими показания к приему АСК, следует рассмотреть возможность продолжения приема препарата во время COVID-19 и после перенесенного заболевания. При этом необходимо мотивировать к приему АСК пациентов, которые перенесли инфекцию и по каким-то причинам не получают этот антиагрегант.

2. У пациентов с развившимся ССЗ во время COVID-19 следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сообществ [9-11]. При этом следует выбирать антитромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска, а также межлекарственного взаимодействия. Необходимо рассматривать инфекционный процесс как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

3. У стационарных пациентов использование АСК на фоне COVID-19 способствует сокращению сроков госпитализации и летальности. Может быть рассмотрен вопрос о добавлении АСК к стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска геморрагических осложнений при отсутствии противопоказаний². Для решения этого вопроса це-

лесообразно использование специальных шкал (например, HAS-BLED).

4. У амбулаторных пациентов, не получающих по той или иной причине антикоагулянты, возможно назначение АСК в минимально возможной дозе 75 мг с целью снижения риска осложнений и неблагоприятных исходов². Необходимо тщательно взвесить соотношение пользы терапии и возможного риска геморрагических осложнений.

5. У пациентов без ССЗ, перенесших COVID-19 и не получающих АСК, следует пересмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска². Для расчета глобального сердечно-сосудистого риска в этом случае рекомендовано пользоваться альтернативными сердечно-сосудистыми шкалами, учитывающими протромботический и провоспалительный статус пациента (например, Reynolds Score <http://www.reynoldsriskscore.org/>).

Во время встречи был обсужден вопрос совместного применения АСК и антикоагулянтов. С целью снижения риска кровотечений рекомендовано использование минимально возможной дозы АСК (75 мг) и применение ингибиторов протонной помпы.

Поскольку повреждение вирусом кишечника может привести к нарушению всасывания лекарственных препаратов, эксперты сошлись во мнении, что по возможности следует отдавать предпочтение препаратам, всасывающимся преимущественно в желудке, например, АСК без кишечнорастворимой оболочки.

Полный текст резолюции, отражающей общий взгляд научного сообщества на возможность более широкого применения препаратов АСК у пациентов с COVID-19, опубликован в журнале "Терапия" [12].

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО "Нижфарм" (группа компаний STADA). Мнение участников Совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

² Не является показанием для назначения лекарственных препаратов АСК в РФ.

Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165.
2. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
3. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
4. Drapkina OM, Gambaryan MG, Gorniy BE, et al. Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2605. (In Russ.) Драккина О.М., Гамбарян М.Г., Горный Б.Э. и др. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605.

5. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
6. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2601. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. *Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2601. doi:10.15829/1728-8800-2020-2601.
7. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
8. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Sivtseva MG, et al. COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2585. (In Russ.) Дранкина О.М., Самородская И.В., Сивцева М.Г. и др. Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2585. doi:10.15829/1728-8800-2020-2585.
9. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. *Клинические рекомендации 2020*. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
10. 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.
11. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации 2020*. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
12. Resolution of the Council of Experts on the exchange of scientific experience in the use of antiplatelet agents, including acetylsalicylic acid, as a prevention of arterial vascular complications of COVID-19 in different periods of the disease. *Therapy*. 2021;9:113-24. (In Russ.) Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. *Терапия*. 2021;9:113-24. doi:10.18565/therapy.2021.9.113-124.



Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии — как выбрать оптимальное решение?

Шляхто Е. В.¹, Баранова Е. И.^{1,2}, Ионин В. А.²

В обзоре обсуждается проблема антикоагулянтной терапии и выбора антикоагулянта для предупреждения инсульта и системных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией: артериальной гипертензией, пороками сердца, в т.ч. после операций на клапанах сердца, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, анемией, онкопатологией, а также с высоким риском экстренных операций и травм.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, коморбидная патология.

Отношения и деятельность: нет.

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

Шляхто Е. В. — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Баранова Е. И.* — д.м.н., зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Ионин В. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиоло-

гии и функциональной диагностики с клиникой, с.н.с. НИИССЗ НКЦ, ORCID: 0000-0001-7293-1144.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
baranova.grant2015@yandex.ru

АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖК — желудочно-кишечный, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КлКр — клиренс креатинина, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЭ — системная эмболия, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 29.11.2021

Рецензия получена 07.12.2021

Принята к публикации 15.12.2021



Для цитирования: Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Ионин В. А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии — как выбрать оптимальное решение? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4801. doi:10.15829/1560-4071-2021-4801

Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and comorbidities — how to choose the optimal solution?

Shlyakhto E. V.¹, Baranova E. I.^{1,2}, Ionin V. A.²

The review discusses the problem of anticoagulant therapy for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation and comorbidities (hypertension, heart defects, including after heart valve surgery, coronary artery disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, gastrointestinal diseases, anemia, cancer), as well as with a high risk of emergency operations and injuries.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulants, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

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

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Baranova E. I.* ORCID: 0000-0002-8788-0076, Ionin V. A. ORCID: 0000-0001-7293-1144.

*Corresponding author:
baranova.grant2015@yandex.ru

Received: 29.11.2021 **Revision Received:** 07.12.2021 **Accepted:** 15.12.2021

For citation: Shlyakhto E. V., Baranova E. I., Ionin V. A. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and comorbidities — how to choose the optimal solution? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4801. doi:10.15829/1560-4071-2021-4801

В 2009г были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) RE-LY, в котором сопоставлена эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Публикация этих данных и одобрение клинического применения дабигатрана открыло новую эру использования прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для предупреждения инсульта и системных эмболий (СЭ) у больных с ФП. Данные реальной практики

подтверждают эффективность ПОАК, и эти препараты все чаще используются в клинической практике, по данным регистра GLORIA-AF 60,2% пациентов с ФП принимают ПОАК, а 23,6% — антагонисты витамина К (АВК) [2]. В мире и в Российской Федерации ПОАК у больных ФП с высоким риском инсульта используются 12 лет, накоплен большой опыт применения этих препаратов [3]. В 2021г Европейская Ассоциация по нарушениям ритма сердца (EHRA) опубликовала практическое руко-

водство по применению не-АВК у больных с ФП [4]. Необходимость публикации данных рекомендаций была обусловлена тем, что антикоагулянты при ФП практически всегда применяются у коморбидных больных, 71,2% пациентов, по данным регистра GLORIA-AF, имеют 2 и более сопутствующих заболевания [2]. Наличие коморбидной патологии следует принимать во внимание при выборе препарата и его дозы. Обзор посвящен анализу применения ПОАК у больных ФП с различными сопутствующими заболеваниями.

Гипертоническая болезнь

Развитие ФП у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) ухудшает прогноз заболевания, значительно повышает риск развития инсульта кардиоэмболического генеза и сердечной недостаточности. АГ — самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с ФП. Гипертоническая болезнь — фактор риска (ФР) развития инсульта у больных ФП и при наличии этой патологии пациенту присваивается 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc [5]. При этом не имеет значения контролируемая АГ или неконтролируемая, принимает ли больной антигипертензивные препараты. Наличие хотя бы 1 балла, кроме женского пола, уже диктует необходимость рассмотреть антикоагулянтную терапию у таких больных, учитывая индивидуальные особенности и предпочтения пациента (класс Па) и, как и у большинства больных, предпочтение следует отдать ПОАК. Вместе с тем систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт.ст. повышает риск кровотечений, и неконтролируемая АГ является ФР геморрагий по шкале HAS-BLED [5].

Клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых”, опубликованные в 2020г, постулируют, что оральные антикоагулянты следует применять с осторожностью у пациентов со значительно повышенным артериальным давлением (АД) (САД ≥180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥100 мм рт.ст.), т.к. это увеличивает риск геморрагического инсульта. В этом случае необходимо применить срочные меры для достижения контроля АД; целью является снижение САД как минимум <140 мм рт.ст., ДАД <90 мм рт.ст. Целесообразно оценить возможность снижения САД до <130 мм рт.ст. [6]. Однако рекомендации Европейского общества кардиологов предупреждают, что, если достижение целевого уровня АД невозможно, то следует получить информированное согласие пациента о том, что защита от инсульта, обусловленная антикоагулянтной терапией, сопряжена в этом случае с более высоким риском кровотечения [7]. Подобная тактика может быть применима к терапии АВК, поскольку время подбора оптимальной дозировки варфарина до достижения эффективной гипокоагуляции и це-

левого международного нормализованного отношения в среднем составляет 5–7 дней. Назначенная антигипертензивная терапия за это время, как правило, позволяет нормализовать исходно повышенное АД или существенно его снизить. При назначении ПОАК, по нашему мнению, следует первоначально снизить САД до уровня <160 мм рт.ст. и только после этого назначить ПОАК, т.к. после приема этих препаратов максимальная концентрация ПОАК в плазме крови наблюдается уже через 1–4 ч и, таким образом, антикоагулянтный эффект возникает очень быстро [8].

Пороки сердца

Европейские рекомендации по ФП во избежание путаницы настоятельно не рекомендуют использовать термин “неклапанная фибрилляция предсердий” при ведении пациентов с этой аритмией, и ссылка при выборе терапии делается только на определенные виды патологии клапанов сердца [4, 5, 8]. Обусловлено это тем, что пациенты с механическими протезами клапанов либо с тяжелым и умеренным митральным стенозом не включались в РКИ с ПОАК, а больные с другими пороками клапанов сердца составили от 13 до 26% пациентов с ФП, получавших ПОАК либо варфарин в этих исследованиях [9]. Субанализ этих исследований показал, что эффективность ПОАК в сравнении с варфарином у больных с пороками сердца и без пороков не различалась и у пациентов с клапанной патологией наблюдались те же закономерности, что и в когортах в целом. То есть на фоне применения дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут. и на фоне терапии апиксабаном частота инсультов и СЭ была ниже, чем на фоне лечения варфарином, а при использовании дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза/сут. и ривароксана частота инсультов и СЭ была сопоставима с варфарином. Безопасность применения ПОАК у больных с пороками сердца и без пороков не отличалась у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, т.е. на фоне оптимальных доз препарата частота больших кровотечений была такая же, как на фоне варфарина, а на сниженной дозе была значимо меньше, чем на фоне терапии варфарином. У больных с пороками сердца, получавших апиксабан, частота больших кровотечений была сопоставима с таковой на фоне варфарина, т.е. преимущество, свойственное пациентам без пороков сердца, исчезало. Но наиболее существенные различия в безопасности обнаружены у больных, получавших ривароксaban — больших кровотечений у пациентов с пороками сердца на фоне этой терапии было на 56% больше, чем на фоне лечения варфарином [9]. Опубликованные в 2021г рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с клапанной патологией сердца постулируют, что “Для предупреждения инсульта

при ФП у пациентов, которым не противопоказаны оральные антикоагулянты, рекомендованы преимущественно ПОАК (а не-АВК) при аортальном стенозе, аортальной и митральной недостаточности” (I, A), а применение ПОАК не рекомендовано пациентам с ФП в сочетании с митральным стенозом (тяжелым или умеренным) (III, C) [10].

Состояния после хирургических и транскатетерных вмешательств на клапанах сердца

Антитромботическая терапия после протезирования клапанов сердца механическими протезами должна проводиться пожизненно только с применением АВК, как правило, варфарина, с подбором целевого международного нормализованного отношения, значение которого зависит от тромбогенности протеза и наличия у пациента ФР тромбоэмболий, к которым относятся, наряду с ФП, протез в митральной позиции, наличие тромбоэмболий в анамнезе, фракции выброса левого желудочка <30% и митрального стеноза [10]. Если больному имплантирован биологический протез, в т.ч. транскатетерным способом (TAVI), или выполнена пластика митрального клапана и пациент имеет показания для длительного применения антикоагулянтов (в т.ч. ФП и высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc), то таким больным антикоагулянты, несомненно, показаны для длительного применения. При ФП в первые 3 мес. после имплантации биопротеза рекомендованы АВК, а затем возможно применение ПОАК (IIa, B) [10]. Доказательная база эффективности применения ПОАК в первые 3 мес. после имплантации биопротеза в митральной позиции у больных ФП ограничена. Исходя из этого, ПОАК, по мнению экспертов, можно лишь рассмотреть в сравнении с АВК в течение первых 3 мес. после имплантации биопротеза (IIb, C) [10]. По нашему мнению, в этой ситуации вполне оправдана тактика лечения варфарином в первые 3 мес. после имплантации, а после 3 мес. — замена на ПОАК.

Иная ситуация с антитромботической терапией после имплантации биопротезов у больных, не имеющих показаний для длительной терапии антикоагулянтами. Если биопротез имплантирован в митральную позицию или выполнена пластика митрального или трикуспидального клапана, то терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) проводится 3 мес. после операции (IIa). У пациентов с отсутствием показаний для ОАК низкие дозы аспирина (75-100 мг/сут.) или варфарин следует рассмотреть в течение 3 мес. после хирургической имплантации биологического протеза в аортальную позицию (IIa, B) [10]. После транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) пациентам, не имеющим показаний для ОАК, рекомендована длительная монотерапия антиагрегантом (75-100 мг аспирина) (I, A) [10].

Ишемическая болезнь сердца, первый пароксизм ФП на фоне острого коронарного синдрома и операции на сердце

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявляется у 20% больных с ФП. Шкала CHA₂DS₂-VASc включает в качестве балла риска инсульта наличие ИБС, подтвержденной значимыми ангиографическими изменениями [11], наличие перенесенного инфаркта миокарда, заболеваний периферических артерий атеросклеротического генеза или наличие атеросклеротической бляшки в аорте [5]. При ФП и стабильном течении ИБС для профилактики инсульта, СЭ и артериальных тромбозов достаточно монотерапии ОАК, т.к. эти препараты, снижая уровень тромбина в крови, оказывают и антиагрегантное действие, действуя через протеиназа-активируемые рецепторы 1, 4 типа, что снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов [12]. При впервые возникшей ФП, в т.ч. на фоне острого коронарного синдрома (ОКС) или в течение первого года после ОКС и чрескожного коронарного вмешательства, тактика антитромботической терапии определяется риском инсульта у пациента, который при ИБС, как правило, высокий, и таким больным целесообразно начать терапию антикоагулянтом в сочетании с одним или двумя антиагрегантами (двойную или тройную антитромботическую терапию), характер и длительность которой зависит от риска артериального тромбоза и риска кровотечения [4].

В последнее время наметилась четкая тенденция к снижению интенсивности антитромботической терапии после ОКС. Установлено, что комбинация клопидогрела с антикоагулянтом, в т.ч. с дабигатраном этексилатом в дозе 150 мг 2 раза/сут. (RE-DUAL PCI), не менее эффективна, но более безопасна по сравнению с тройной антитромботической терапией у пациентов с ФП и ОКС [13]. Алгоритм назначения многокомпонентной терапии у пациентов с ФП после чрескожного коронарного вмешательства представлен в клинических рекомендациях “Фибрилляция и трепетание предсердий”, одобренных Министерством здравоохранения РФ (2020), и в Европейских рекомендациях по ФП (2020) [5, 14].

При операциях на сердце и в раннем послеоперационном периоде при этих хирургических вмешательствах ФП встречается в 20-50% случаев [5, 15]. Рекомендации Европейского общества кардиологов указывают на то, что длительная терапия ОАК может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском инсульта в этой клинической ситуации (IIb, B), т.к. ФП, впервые возникшая в пери/послеоперационном периоде, в последующем нередко рецидивирует, и у этих пациентов повышен риск инсульта как непосредственно после операции, так и в будущем [5, 16].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) предрасполагает к развитию ФП и, как показало Фремингемское исследова-

ние, риск развития ФП при наличии СД увеличивался у мужчин на 40%, а у женщин — на 60% [17]. СД увеличивает смертность больных ФП в 1,5 раза [18], диабет — ФР инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc [5]. В РКИ III фазы (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), оценивавших эффективность и безопасность ПОАК, доля больных СД составила 23-40% [19]. Метаанализ этих исследований продемонстрировал, что на фоне ПОАК в сравнении с варфарином риск инсульта/СЭ у больных диабетом и без диабета достоверно ниже (на 20% и на 17%, соответственно) [19]. Вместе с тем следует отметить, что при анализе эффективности отдельных препаратов только терапия дабигатраном этексилатом в дозе 150 мг 2 раза/сут. ассоциировалась с более низким риском инсульта/СЭ, чем лечение варфарином [20], для других ПОАК достоверных различий в эффективности по предупреждению инсульта/СЭ не было [19]. Метаанализ РКИ III фазы, проведенный Jin H, et al., по ранжированию эффективности и безопасности ПОАК и варфарина у больных ФП в сочетании с СД продемонстрировал, что наиболее эффективный препарат у этой категории пациентов — дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. [21]. Следовательно, дабигатрана этексилат эффективен даже в подгруппе пациентов с ФП в сочетании с СД, т.е. у больных особенно высокого риска.

Хроническая болезнь почек

ФП и хроническая болезнь почек (ХБП) имеют много общих ФР — пожилой возраст, АГ, СД, ожирение, хроническая сердечная недостаточность, патология клапанов сердца [22]. Пациенты с ХБП, как правило, мультиморбидны, и требуются особые подходы к лечению этих больных, в т.ч. к назначению антикоагулянтной терапии. ХБП встречается у 40-50% больных с ФП, однако регистр EurObservational Research Programme AF General Pilot Registry (EORP AF), в котором оценивали функцию почек у пациентов с ФП в реальной практике, позволил установить, что больных с тяжелой степенью ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) в регистре было всего 3,7% [23]. По нашим данным, среди больных, госпитализированных в университетскую клинику в период 2014-2018гг, доля больных с ХБП 4-5 стадии (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) составила 2,75%.

Известно, что СКФ — независимый предиктор инсульта/транзиторной ишемической атаки или смерти с повышением относительного риска при тяжелой степени дисфункции почек по сравнению с легкой (отношение шансов 3,641, 95% доверительный интервал 1,572-8,433, p<0,0001) [23]. ХБП ассоциирована со многими заболеваниями, которые являются ФР инсульта/СЭ при ФП (пожилой и старческий возраст, АГ, СД, хроническая сердечная недо-

статочность). Вместе с тем ХБП с уровнем креатинина на 200 мкмоль/л и выше — ФР кровотечения в шкале HAS-BLED [4]. Следовательно, хроническая почечная недостаточность — ФР и инсульта, и большого кровотечения. В РКИ не изучались эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с ФП и ХБП 5 стадии. Современные рекомендации постулируют, что пациентам с ФП и ХБП 5 стадии с клиренсом креатинина (КлКр) <15 мл/мин ПОАК противопоказаны, а по поводу эффективности и безопасности АВК данные немногочисленны [5]. Исходя из этого, решение о назначении антикоагулянтной терапии и выборе препарата у больных с ХБП и КлКр <15 мл/мин, или находящихся на программном гемодиализе, должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов с учетом всех особенностей пациента и с учетом мнения больного [4, 24]. При ХБП С4 применение антикоагулянтов у пациентов с ФП и с наличием показаний для этой терапии возможно, но при тщательном контроле и, как правило, в сниженных дозах [14]. Наличие ХБП нередко требует применения ПОАК в сниженных дозах: в частности, ривароксабан при КлКр 15-49 мл/мин следует применять в дозе 15 мг/сут., апиксабан при КлКр ≥133 мкмоль/л в сочетании с возрастом пациента 80 лет и старше и/или массой тела 60 кг и менее необходимо использовать в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза/сут. Дабигатрана этексилат можно применять в обеих дозировках (150 и 110 мг 2 раза/сут.) при КлКр 30 мл/мин и выше, показания для использования сниженной дозы препарата — возраст 80 лет и старше, применение верапамила и высокий риск кровотечения [4]. Анализ пяти РКИ, включавших 13878 пациентов с ФП и умеренной ХБП (КлКр 30-50 мл/мин) и использование метода построения площади под кривой кумулятивного ранжирования, позволил создать иерархию ОАК у этой когорты больных. При умеренной ХБП максимальная эффективность выявлена у дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут., ниже у апиксабана, еще ниже у дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. и у ривароксабана и эдоксабана [25].

Мнение экспертов по поводу выбора ОАК при умеренной ХБП следующее: ПОАК — препараты выбора в сравнении с варфарином, а среди ПОАК: апиксабан, дабигатран (без снижения дозы), ривароксабан в дозе 15 мг в сут. или эдоксабан в дозе 30 мг в сут. При этом эксперты подчеркивают, что РКИ III фазы, проводившиеся у больных с ФП, исключали пациентов с КлКр <30 мл/мин (<25 мл/мин для апиксабана) и, следовательно, данных о применении ПОАК при значениях КлКр <30 мл/мин пока недостаточно [26]. Кроме того, следует отметить, что эффективность сниженной дозы исследована только для дабигатрана этексилата. В исследовании RE-LY у пациентов с ФП установлено, что терапия дабига-

траном в дозе 110 мг 2 раза/сут. не менее эффективна в предупреждении инсульта/СЭ, чем лечение варфарином [1]. Эффективность сниженных доз других ПОАК в РКИ не изучена и, по нашему мнению, назначая редуцированные дозы апиксабана и ривароксабана, врачи не могут быть уверены в результативности такой терапии. Рекомендации по ПОАК 2018г постулируют, что все ПОАК в сравнении с варфарином продемонстрировали эффективность и безопасность у больных с легкой и умеренной ХБП, о чем свидетельствует субанализ РКИ с НОАК [27]. В рекомендациях по ПОАК 2021г эксперты еще раз подчеркивают, что необходимы исследования ПОАК у больных с ХБП разной степени тяжести [4].

Патология печени

У больных ФП с высоким риском инсульта и с патологией печени при решении вопроса о возможности применения антикоагулянтов следует оценить тяжесть заболевания печени по шкале Чайлд-Пью до начала терапии антикоагулянтами. Далее целесообразно руководствоваться Европейскими рекомендациями по применению ПОАК, учесть лекарственные взаимодействия и в сложных случаях принять решение мультидисциплинарной командой [4]. Особое внимание следует обратить на злоупотребление алкоголем и такие осложнения цирроза печени, как высокий риск кровотечений, особенно, из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, тромбоцитопению как проявление гиперспленизма, значительные изменения параметров коагулограммы на фоне печеночной недостаточности. Целесообразно воздействовать на потенциально модифицируемые ФР кровотечений (злоупотребление алкоголем, анемию, тромбоцитопению), выполнить эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода. Особое внимание следует уделять тромбоцитопении и при уровне тромбоцитов <20 тыс./мкл следует избегать терапии ОАК, при уровне 20-50 тыс./мкл ПОАК следует использовать в половинной дозе с большой осторожностью и при тщательном мониторинговании, а при уровне тромбоцитов >50 тыс./мкл продолжать лечение с осторожностью [4]. Эксперты справедливо считают, что нет “безопасного уровня тромбоцитопении” и при принятии решения о терапии ОАК необходимо учитывать и другие ФР кровотечений, в т.ч. наличие тромбоцитопатии и других аномалий коагуляции. Решение о начале терапии антикоагулянтами следует принимать мультидисциплинарной командой и учитывать при этом информированное мнение пациента [4].

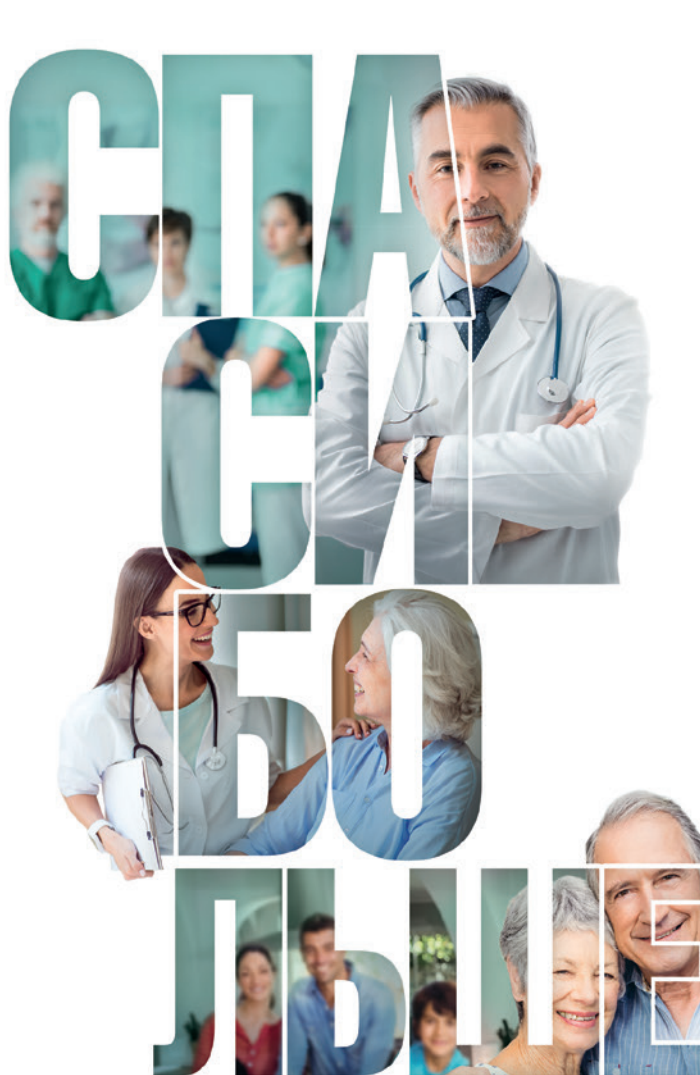
Данные реальной клинической практики, в частности, анализ данных систем Medicare и MarkerScan в США у 113717 больных ФП показал, что наибольшее число госпитализаций в связи с патологией печени отмечено на фоне терапии варфарином, не-

сколько меньше на фоне лечения ривароксабаном, а меньше всего госпитализаций было на фоне терапии дабигатраном этексилатом [28]. Рекомендации Европейского аритмологического общества по применению ПОАК постулируют, что при категории А (<7 баллов по шкале Чайлд-Пью) можно использовать все ПОАК в стандартных дозах, при категории В (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) можно применять с осторожностью дабигатрана этексилат, апиксабан и эдоксабан, а использование ривароксабана не рекомендовано, а при категории С (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует применять ПОАК [4].

Заболевания желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к кровотечениям

Наиболее частые кровотечения на фоне длительного применения ОАК — желудочно-кишечные (ЖК). Особенно часто такие кровотечения возникают на фоне совместного применения антикоагулянтов и антиагрегантов [29] после ОКС или после планового стентирования коронарных артерий. Все антикоагулянты потенциально увеличивают риск ЖК кровотечений, однако их частота на фоне использования данных препаратов сравнительно невелика, составляет ~3,5% и сопоставима с риском кровотечений на фоне приема антиагрегантов [29]. Следует помнить, что, в отличие от аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ОАК не вызывают образования язв ЖК тракта (ЖКТ). Антикоагулянты потенцируют ЖК кровотечения, особенно, из верхних отделов ЖКТ при наличии ранее существовавших язв/эрозий, инфекции *H. Pylori*, применения НПВП или аспирина.

Рациональная тактика при назначении оральных антикоагулянтов, по нашему мнению, позволит снизить риск развития этих осложнений антикоагулянтной терапии. Такая тактика заключается прежде всего в коррекции потенциально модифицируемых ФР кровотечений (исключения алкоголя, сочетанного применения аспирина и НПВП без крайней необходимости, уточнении причины анемии) [4]. Последнее обстоятельство имеет особое значение, т.к. у больных с уровнем гемоглобина в крови <100 г/л вероятность ЖК кровотечений выше, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина [30]. Скрининг до начала терапии ОАК следует проводить для выявления не только анемии, особенно, железодефицитной, но и тромбоцитопении. При обнаружении анемии целесообразно проводить поиск ее причины: уточнение наличия геморроя, проведение фиброгастроскопии и фиброколоноскопии. Анализ кала на скрытую кровь следует проводить не только до начала терапии ОАК, но и через 2-4 нед. после ее начала, т.к. антикоагулянты могут способствовать выявлению патологии, которая может осложниться кровотечением (прежде всего онкопатологии) [31].



Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

Прадакса® – единственный[#] НОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином¹:

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

[#]Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 18.11.2021, доступном по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. * Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. **Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®)

Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность ($\geq$ II функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте); лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин); активные клинически значимые кровотечения; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриполостные или внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи, заливая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсул из блистера:** • оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; • выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; • не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$ случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморрагический синдром, ургентные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыясненным причинам, или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен специфический антидот Праксбайнд® (идаруцизумаб). **Исходное клиническое наблюдение:** тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетки и/или контейнеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®

Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г; **Показания к применению:** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антидот дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: • Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; • Жизнєугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и наблюдается длительное время свертывания крови, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбоинное время (рТВ) и эритроцитарное время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антикоагулянтной терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении гемостаза. Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Пожилые пациенты.** У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. **Пациенты с почечной недостаточностью.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность** не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Пациенты с печеночной недостаточностью.** У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. **Педиатрические пациенты.** Безопасность и эффективность препарата ПРАКСБАЙНД в педиатрической популяции не установлена. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Кроме того, 359 пациентов были включены в глобальную программу наблюдения за применением идаруцизумаба для сбора данных о моделях его применения в реальных условиях. Один педиатрический пациент проходил лечение в рамках исследования детской безопасности. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

По нашему мнению, до начала терапии ОАК у пациентов с ФП 65 лет и старше следует проводить эзофагогастродуоденоскопию по возможности всегда, т.к. острые эрозии, язва желудка, 12-перстной кишки и другая ЖК патология, предрасполагающая к кровотечениям, обнаруживается, как мы показали ранее, у 45,6% пациентов и нередко бессимптомна [32]. После эффективного лечения кислотозависимых заболеваний у больных ФП и высокого риска инсульта ОАК следует начать/возобновить и проводить на фоне ингибиторов протонной помпы (ИПП). Другие показания для назначения ИПП или H₂-гистаминоблокаторов — сочетанное применение ОАК и антиагрегантов в составе двойной или тройной антитромботической терапии, при наличии язвенной болезни или ЖК кровотечения в анамнезе, при длительном применении НПВП или глюкокортикостероидов. Кроме того, гастропротективную терапию следует назначить при наличии нескольких из нижеперечисленных ФР ЖК кровотечений: возраст 65 лет и старше, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, наличие *H. Pylori*, желудочная диспепсия [33]. При наличии инфекции *H. Pylori* следует провести эрадикационную терапию.

Ретроспективное когортное исследование безопасности антикоагулянтной терапии, включавшее 754389 пациенто-лет (оценка базы данных Medicare (США)), показало следующее: частота госпитализаций по поводу кровотечений из верхнего отдела ЖКТ наиболее высока на фоне терапии ривароксабаном. Терапия ИПП ассоциирована со снижением частоты ЖК кровотечений на фоне терапии НОАК и варфарином, однако и при этом частота ЖК кровотечений на фоне ривароксабана оставалась наиболее высокой [34]. Национальный регистр Исландии, включавший больных, которые впервые начали принимать ПОАК в период 2014-2019гг, продемонстрировал, что терапия ривароксабаном ассоциирована с большей частотой ЖК кровотечений, чем терапия дабигатраном и апиксабаном. Эта закономерность была присуща и пациентам с ФП [35].

Анемия

Тяжелая анемия, особенно, если ее причина не ясна, является противопоказанием для терапии антикоагулянтами [5]. У таких пациентов следует проводить поиск источника скрытого кровотечения (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) [14, 36]. Анемия — независимый предиктор кровотечений у больных ФП и является потенциально модифицируемым ФР кровотечений [5, 14]. Терапия антикоагулянтами при наличии тяжелой и умеренной анемии значительно увеличивает риск кровотечений, но не снижает вероятность тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [36]. Обследование с целью уточнения причин железодефицитной ане-

мии перед началом терапии антикоагулянтами имеет особое значение, т.к. позволяет выявить рак, язву, эрозии и другие потенциально устранимые причины анемии. После адекватного лечения больных с этой патологией следует начать/возобновить терапию антикоагулянтами.

Онкологическая патология

Ведение больных с ФП и онкологической патологией сопряжено с определенными трудностями, учитывая повышенный риск не только тромбозов, но и кровотечений у этих пациентов. Кроме традиционной оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED у больных с онкопатологией необходимо учитывать наличие активно кровоточащей опухоли или опухоли с высоким риском кровотечений, метастазов в печени и в головном мозге, а также наличие ФР кровотечений, ассоциированных с лечением (хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, наличие тромбоцитопении и т.д.) [4]. Для профилактики венозных тромбоэмболий при онкопатологии обычно используется низкомолекулярный гепарин. Активный рак ЖКТ — противопоказание для терапии ПОАК, в т.ч. у больных с ФП. Эксперты Европейского общества кардиологов считают, что, принимая во внимание данные РКИ у больных с ФП, и экстраполируя результаты исследований у больных с венозными тромбоэмболиями, обусловленными онкопатологией, ПОАК возможно использовать у больных ФП с онкопатологией, но это решение должно быть принято мультидисциплинарной командой специалистов (кардиолог, онколог, гематолог, радиолог и другие специалисты) [4, 37].

Вентральная грыжа, желчнокаменная болезнь, высокий риск травмы

Пациенты с ФП и с сопутствующей патологией высокого риска неотложных операций (с вентральной грыжей, с желчнокаменной болезнью), а также пациенты с высоким риском падений и тяжелых травм (пожилые пациенты с высоким риском падений и переломов, в т.ч. шейки бедренной кости, представители профессий с высоким риском травматизма (водители автотранспорта, строители и др.)) представляют особую группу пациентов при решении вопроса о выборе антикоагулянта. В этих клинических ситуациях нередко возникает необходимость выполнять экстренные оперативные вмешательства и нет возможности отложить операцию на время, необходимое для прекращения действия антикоагулянта (на несколько суток, если пациент принимает варфарин и, как минимум на 24-48 ч, если пациент принимает ПОАК) [4]. Если экстренное вмешательство будет выполняться у пациента, находящегося в состоянии гипокоагуляции, то, как правило, будет сопровождаться высоким риском геморрагических

осложнений. Выбирая антикоагулянт у таких пациентов необходимо учитывать высокую вероятность таких событий. В такой ситуации важнейшее значение имеет возможность быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК. В Российской Федерации зарегистрирован антагонист только для одного ПОАК — для дабигатрана этексилата. Таким образом, наличие идаруцизумаба — специфического быстродействующего антагониста дабигатрана этексилата создает возможность немедленного и эффективного устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана, что позволяет обеспечить своевременное выполнение экстренного хирургического вмешательства или неотложной процедуры у пациентов, получающих этот ПОАК. По мнению российских экспертов “...наличие специфического антагониста может служить одним из аргументов в пользу выбора данного препарата у пациентов группы высокого риска по травматизму (водители, пациенты, занимающиеся видами спорта, сопряженными с высоким риском травм, пациенты с высоким риском падений), у пациентов с высоким риском развития ОКС, у которых может возникнуть необходимость выполнения экстренного кардиохирургического вмешательства, у пациентов с высоким риском инсульта, у которых в случае развития ишемического инсульта может потребо-

ваться срочная реверсия антикоагулянтного эффекта для возможности выполнения тромболизиса, а также у пациентов с высоким риском кровотечений” [38].

Особое значение при выборе антикоагулянта у больных с ФП, по нашему мнению, имеет и тот факт, что при назначении дабигатрана этексилата в соответствии с инструкцией, утвержденной в Европейских странах и в РФ, этот препарат снижает общую и сердечно-сосудистую смертность в большей степени, чем варфарин [39].

Заключение

ПОАК все чаще применяются для профилактики инсульта и СЭ при ФП у пациентов, которые, как правило, имеют сопутствующие заболевания. Коморбидную патологию следует принимать во внимание при выборе антикоагулянтной терапии, дозы антикоагулянта. Рациональное обследование больного с ФП до начала терапии с целью диагностики сопутствующей патологии и рациональный выбор антикоагулянта позволит оптимизировать персонализированную терапию у больных с ФП.

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

Литература/References

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Kozielec M, Teutsch C, Halperin JL, et al.; GLORIA-AF Investigators. Atrial fibrillation and comorbidities: Clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249524. doi:10.1371/journal.pone.0249524.
- Ionin VA, Bliznuk OI, Pavlova VA, Baranova EI. Factors associated with inappropriate reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2021;28(1):52-61. (In Russ.) Ионин В.А., Близнак О.И., Павлова В.А., Баранова Е.И. Факторы, ассоциированные с применением сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2021;28(1):52-61. doi:10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;00:1-65. doi:10.1093/eurpace/eurab065.
- 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). *Eur Heart J*. 2020;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:891-911. doi:10.1093/eurpace/eux091.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial. *Circulation*. 2016;134(8):589-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardio-Thor Surgery*. 2021;60(4):727-800. doi:10.1093/ejcts/ezab389.
- Steensig K, Olesen KKW, Thim T, et al. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):2162-70. doi:10.1055/s-0038-1675401.
- Nehaj FN, Sokol J, Mokan M, et al. Thrombin receptor agonist peptide-induced platelet aggregation is reduced in patients receiving dabigatran. *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(2):268-72. doi:10.1177/1076029617713871.
- Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020;22:33-46. doi:10.1093/eurpace/euz259.
- Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911-21. doi:10.1056/NEJMoa1602002.
- Lin MH, Kamel H, Singer DE, et al. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke*. 2019;50:1364-71. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023921.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-4.
- Papazoglou AS, Kartas A, Samaras A, et al. Prognostic significance of diabetes mellitus in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(40):1-11. doi:10.1186/s12933-021-01232-7.
- Kreutz R, Camm AJ, Rosengren P. Concomitant diabetes with atrial fibrillation and anticoagulation management considerations. *European Heart Journal Supplements*. 2020;22(supplement O):078-086. doi:10.1093/eurheartj/suaa182.
- Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. *International J Cardiol*. 2015;196:127-31. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
- Jin H, Zhu K, Wang L, Zhi H. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Acta Cardiologica*. 76(9):960-9. doi:10.1080/00015385.2020.186971.
- Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovascular Research*. 2021;117(4):1046-59. doi:10.1093/cvr/cvaa258.
- Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11. doi:10.1038/srep30271.

23. Pritchett RV, Bem D, Turner GM, et al. Improving the Prescription of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systemic Review. *Thromb Haemost.* 2019;119(02):294-307. doi:10.1055/s-0038-1676835.
24. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
25. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systemic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;231:162-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.017.
26. De Caterina R, Agno W, Agnelli G, et al. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in heart disease: section V — special situations. *Thromb Haemost.* 2019;119:14-38. doi:10.1055/s-0038-1675816.
27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
28. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103(11):834-9. doi:10.1136/heartjnl-2016-310586.
29. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, et al. Risk of gastrointestinal bleeding increases with combinations of antithrombotic agents and patient age. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:337-46. doi:10.1016/j.cgh.2019.05.017.
30. Wang Ch-L, Wu VCh-Ch, Huang YT, et al. Safety and effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and anemia: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012029. doi:10.1161/JAHA.119.012029.
31. Flack KF, Desai J, Kolb J, et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:682-90. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.011.
32. Baranova EI, Filatova AG, Ionin VA. How to reduce gastrointestinal bleeding risk on anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation? *Russian Journal of Cardiology.* 2017;10:124-32. (In Russ.) Баранова Е.И., Филатова А.Г., Ионин В.А. Как снизить риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий? Российский кардиологический журнал. 2017;10:124-32. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-124-132.
33. Zullo A, Hassan C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):7-14. doi:10.20524/aog.2016.0096.
34. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton-pump-inhibitor co-therapy with hospitalization for upper gastrointestinal bleeding. *JAMA.* 2018;320(21):2221-30. doi:10.1001/jama.2018.17242.
35. Ingason AB, Hreinsson JP, Agustsson AS, et al. Rivaroxaban is associated with higher rates of gastrointestinal bleeding than other direct oral anticoagulants. A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(11):1493-502. doi:10.7326/M21-1474.
36. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia; an observational cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3782-90. doi:10.1093/eurheartj/ehz155.
37. Zamorano JL, Lancelotti P, Rodriguez Munoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
38. Revishvili AS, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of the provision of emergency and urgent medical care to patients receiving direct oral anticoagulants: a conciliatory document of an interdisciplinary group of experts. *Arrhythmology Bulletin.* 2018;92:59-72. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018;92:59-72. doi:10.25760/VA-2018-92-59-72.
39. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):933-942. doi:10.1160/TH13-09-0734.

Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий

Арутюнов А. Г.^{1,2}, Батлук Т. И.^{1,2}, Башкинов Р. А.^{1,3}, Трубникова М. А.^{1,4}

У пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение двух и более бассейнов или мультифокальный атеросклероз (МФА), риски ишемических событий крайне высокие. МФА приводит не только к развитию сердечно-сосудистых исходов, но и к снижению качества жизни пациента, уменьшению ее продолжительности, в большинстве случаев — к инвалидизации. Распространенность этой патологии и значимость профилактики неблагоприятных исходов часто недооценивается. В настоящем литературном обзоре рассматривается проблема МФА в контексте ключевых работ по исследованию распространенности, течению многососудистого поражения и снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у этой группы пациентов, с акцентом на антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, заболевание периферических артерий, ишемическая болезнь сердца, антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании «Байер» (PP-XAR-RU-0881-1).

¹Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва; ²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань», Сочи, Россия.

Арутюнов А. Г.* — д.м.н., доцент, генеральный секретарь, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Батлук Т. И. — к.м.н., медицинский советник, ассистент

кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Башкинов Р. А. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2019-2022, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФР — фактор риска, MACE — major adverse cardiovascular events (основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

Рукопись получена 25.11.2021

Рецензия получена 07.12.2021

Принята к публикации 15.12.2021



Для цитирования: Арутюнов А. Г., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Трубникова М. А. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4808. doi:10.15829/1560-4071-2021-4808

Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events

Arutyunov A. G.^{1,2}, Batluk T. I.^{1,2}, Bashkinov R. A.^{1,3}, Trubnikova M. A.^{1,4}

In patients with atherosclerotic lesions of two or more systems or multifocal atherosclerosis (MFA), the risks of ischemic events are extremely high. MFA leads not only to cardiovascular outcomes, but also to a decrease in the patient's quality of life, life expectancy, and in most cases to disability. The prevalence of this pathology and the importance of preventing adverse outcomes are often underestimated. This literature review examines the problem of MFA in the context of key studies on the prevalence, course of multivessel disease and the reduction of the risk of cardiovascular events in this group of patients, with an emphasis on antiplatelet and anticoagulant therapy.

Keywords: multifocal atherosclerosis, peripheral arterial disease, coronary artery disease, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy.

Relationships and Activities. This publication was supported by Bayer (PP-XAR-RU-0881-1).

В настоящий момент большой клинический и социальный интерес представляет проблема мультифокального атеросклероза (МФА). В последнее десятилетие обсуждение атеросклероза как системного процесса вышло на первый план благодаря проведению ряда исследований в этой области. Известно, что каждый пятый пациент с выявленным атеро-

¹Eurasian Association of Therapists, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁴LLC Fresenius Medical Care Kuban, Sochi, Russia.

Arutyunov A. G.* ORCID: 0000-0003-1180-3549, Batluk T. I. ORCID: 0000-0002-0210-2321, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X.

*Corresponding author:
Agarutyunov@mail.ru

Received: 25.11.2021 **Revision Received:** 07.12.2021 **Accepted:** 15.12.2021

For citation: Arutyunov A. G., Batluk T. I., Bashkinov R. A., Trubnikova M. A. Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4808. doi:10.15829/1560-4071-2021-4808

склеротическим процессом имеет поражение сразу нескольких бассейнов [1, 2]. Несмотря на то, что термин МФА применяется не во всех странах, российскими и европейскими экспертами он применяется как описание системного процесса, с поражением двух и более артериальных бассейнов, склонный к прогрессированию и распространению за пределы

клинически манифестирующего бассейна [3]. Эта позиция во многом схожа с позицией Европейского общества кардиологов (2017г) где как “клинически значимое” определяется атеросклеротическое поражение как минимум 2 основных артериальных бассейнов [4].

К факторам риска (ФР) развития МФА относят такие клинические состояния, как:

- артериальную гипертензию (АГ),
- предиабет,
- сахарный диабет (СД) 2 типа,
- дислипотеинемии,
- снижение фракции выброса левого желудочка,
- курение,
- хроническую сердечную недостаточность,
- хроническую болезнь почек,

а также некоторые другие факторы, представляющие пока лишь научный интерес, например, сененция (“дряхление”) клеток. Вклад гендерной составляющей носит дискуссионный характер: в одних исследованиях мужской пол был ассоциирован с развитием МФА, в других — женский [5–8]. Выделяют основные бассейны поражения артериального русла: цереброваскулярный, коронарный и бассейн артерий нижних конечностей.

Следует упомянуть, что под термином периферический атеросклероз подразумевается атеросклеротический процесс в любой не коронарной артерии — в т.ч. почечной или мезентериальной, а не только артериях нижних конечностей и в цереброваскулярном бассейне [4, 9, 10].

Известно, что прогрессирование атеросклеротического поражения в пределах одного бассейна увеличивает риск манифестации поражения в других бассейнах, характеризуя этот процесс как системное генерализованное заболевание. Сочетанное наличие атеросклероза в различных артериальных бассейнах является независимым предиктором и ухудшает прогноз пациентов относительно развития серьезных сердечно-сосудистых катастроф, в особенности, острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта [11–15]. Терапия, направленная на модификацию ФР, представляет собой основу лечения данной группы пациентов. И определяется тремя важными направлениями: коррекцией дислипидемии и системного воспаления [16], лечением сопутствующей патологии [17] и профилактическими мероприятиями, снижающими риск события непосредственно в артериях, основанными на назначении антиагрегантов и антикоагулянтов [18].

Специалисты также отмечают тот факт, что вероятность наличия МФА выше у пациентов, имеющих поражение периферических артерий, чем у имеющих поражение только коронарных артерий. Так как чаще всего локализация на периферии ассоциирована с более обширным и тяжелым вовлечением

артериального русла, что подразумевает худший прогноз [19].

Распространенность МФА

Оценка распространенности и течения МФА на больших выборках пациентов была проведена с помощью крупных регистров. По данным регистра CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), включившего в себя 95749 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, 10675 человек имели поражение двух артериальных бассейнов и 1556 человек — трех. Анализ данных показал, что большее поражение кровеносного русла было связано с пожилым возрастом, мужским полом, высокими показателями артериального давления, липидов крови, наличием почечной недостаточности и диабета 2 типа, снижением фракции выброса левого желудочка и признаками хронической сердечной недостаточности, но с более низким индексом массы тела и меньшим процентом курильщиков. Риск ишемических событий увеличивался прямо пропорционально увеличению количества пораженных бассейнов: показатель отношения шансов (ОШ) 1,07 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,12), ОШ 1,25 (95% ДИ 1,18–1,33) и ОШ 1,31 (95% ДИ 1,15–1,46), $p < 0,001$ для одно-, двух- и трехсосудистого поражения, соответственно, по сравнению с отсутствием поражения [6].

Проблема МФА получила широкую огласку после публикации результатов регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry), в который были включены 68236 пациентов из 44 стран в возрасте от 45 лет (средний возраст составил 68 лет) с 3-мя и более ФР атеросклероза с ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеванием периферических артерий (ЗПА) или поражением цереброваскулярного бассейна. Распространенность МФА в этой популяции составила почти 16%. И неутешительные данные были получены в отношении этой группы пациентов — риск достижения первичной конечной точки (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, смерть от сердечно-сосудистых событий) значительно увеличивался в течение четырехлетнего наблюдения: отношение рисков (ОР) 1,99 (95% ДИ 1,78–2,24), $p < 0,001$. Авторы приходят к выводу, что МФА был более сильным независимым ФР развития неблагоприятных событий, даже чем диабет, что отклонило прежде сформулированную гипотезу об их эквивалентности [20]. Говоря о выводах, получаемых в регистрах реальной клинической практики, не стоит забывать и об их ограничениях, в т.ч. по финансовым причинам работа некоторых центров была прекращена, а конечные точки остались неоцененными [21]. При проведении регистра не подразумевается какое-либо вмешательство, что не позволяет выстра-

ивать причинно-следственные связи или полагаться на их высокую достоверность.

Также оценку распространенности МФА проводили и в отдельных популяциях. В исследование AGATHA (a Global Atherothrombosis Assessment), в котором оценивалась степень атеросклеротического поражения с использованием лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у пациентов с сосудистым заболеванием, в работу был включен 8891 пациент. Среди всех обследованных, 7099 человек имели установленное атеросклеротическое заболевание: 27,6% — двухсосудистое поражение, 7,1% — трехсосудистое. Снижение показателя ЛПИ было обратно связано с локализацией и количеством вовлеченных артериальных русел ($p < 0,001$). Авторы делают вывод о том, что атеросклеротическое заболевание часто возникает более, чем в одном месте [22]. Другое исследование SMART (Second Manifestations of ARterial disease) установило, что количество задействованных в атеросклеротическом процессе сосудистых русел увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти — ОР 4,40 (95% ДИ 2,32–8,35) для пациентов с тремя и более пораженными бассейнами, по сравнению с двумя — ОР 2,13 (95% ДИ 1,29–3,50) [15]. Российские исследования, выполненные в г. Кемерово, показали, что даже наличие менее выраженных стенозов (30%), локализованных в периферических артериях и артериях дуги аорты, также является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС, риск сохранялся даже после проведения вмешательства по поводу коронарного шунтирования [23, 24]. При использовании разных критериев определения МФА, учитывая стенозы $\geq 50\%$ или $\geq 30\%$, определялась разная распространенность: 27,5% и 47,4%, соответственно. Ключевыми факторами, ассоциированными с распространенностью, для данной популяции, были возраст, курение в анамнезе и АГ вне зависимости от критериев постановки диагноза МФА. Kwon H, et al. в своем исследовании у пациентов с атеросклерозом сонных артерий продемонстрировали, что частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (фатального и нефатального ИМ, инсульта и смерти от всех причин) у пациентов с умеренными ($< 50\%$) и выраженными ($\geq 50\%$) стенозами сонных артерий может не различаться [25]. В качестве скринингового метода диагностики поражения периферических артерий у пациентов с ИБС может использоваться показатель толщины комплекса интима-медиа [26]. В исследовании с участием 1045 пациентов, среди которых МФА был выявлен у 480, было показано, что лица с МФА чаще имели АГ (р от 0,03 до $< 0,001$), дислипидемию ($p < 0,001$), уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) 3 мг/л или выше ($p = 0,005$), в большинстве случаев были курильщиками в настоящее время ($p < 0,001$)

или в прошлом (р от 0,03 до 0,001). Находкой в исследовании стало то, что по сравнению с поражением сонных артерий, поражение артерий нижних конечностей чаще являлось компонентом полисосудистого заболевания ($p = 0,002$) и сочеталось с большим количеством атеросклеротических поражений других областей ($p = 0,02$) [27]. Это исключительно важная информация, т.к. именно сонные артерии, а не артерии нижних конечностей, часто становятся объектом поиска в реальной практике при обследовании индивида. Частично эти данные были подтверждены в работе, выполненной на севере Европы, в Нидерландах. Там выполнялась оценка наличия полисосудистого заболевания у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на сосудах, и выявление связи с воспалительными и клиническими ФР. Был включен 431 пациент старшей возрастной группы (средний возраст составил 68 лет). Установлено, что поражение одного артериального русла выявлялось у 29% пациентов, тогда как у большинства пациентов отмечалось полисосудистое поражение: атеросклероз двух областей отмечался у 45% пациентов, трех — 23% и четырех — 3%. Более того, анализ медицинских карт показал, что у 35% пациентов была ошибочно отмечена только одна область поражения, что позволяет сделать вывод о большем распространении и недостаточной диагностике МФА даже в странах с высоко развитой системой здравоохранения. Еще одной находкой этого исследования стали уровни воспалительного маркера — вЧСРБ — они возрастали с увеличением количества пораженных артерий ($p < 0,001$). Возраст > 70 лет, мужской пол, индекс массы тела > 25 кг/м² и вЧСРБ были независимо связаны с МФА [28].

Изучалась также связь распространенности МФА с отдаленными исходами. Например, в популяционной выборке (регистр CRUSADE), включившей 34205 человек, перенесших ИМ без подъема ST в возрасте > 65 лет, пациенты, имеющие полисосудистое поражение, страдали большим количеством сопутствующих заболеваний, реже подвергались операциям по реваскуляризации и в меньшей степени получали другие рекомендованные вмешательства. Частота смерти в течение 3 лет наблюдения возрастала с увеличением количества пораженных артериальных бассейнов. Для группы больных с двухсосудистым поражением она составила 48% для ИБС+ЗПА, 52% для ИБС и поражения цереброваскулярного бассейна; с трехсосудистым поражением 59% по сравнению с однососудистым поражением — 33%. Самый высокий риск фатального исхода был в группе с вовлечением в процесс трех сосудистых русел ОР 1,49 (95% ДИ 1,38–1,61) [14]. Тем самым МФА является независимым прогностическим ФР среди пациентов с ОКС, что подтверждалось и в других исследованиях [29, 30].

Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов с МФА

Лечение пациентов с многососудистым поражением представляет собой особую клиническую задачу, как было уже упомянуто, данная популяция имеет наиболее высокие риски развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Поэтому крайне необходимо выстраивать тактику ведения такой когорты пациентов с акцентом на профилактику неблагоприятных событий.

Исследования, описанные далее, имели неодинаковые цели, но сравнивали различные подходы к профилактике, направленные на снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с МФА.

Антиагрегантная терапия

Изначально для предупреждения атеротромботических осложнений у больных с МФА использовалась антиагрегантная терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (или в случае непереносимости — клопидогрелом) при стабильном течении ИБС и с присоединением клопидогрела при наличии клинических проявлений ЗПА. С течением времени появлялись исследования, направленные на изучения влияния различных представителей антагонистов P2Y-рецепторов на профилактику возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Стоит отметить, что в большинстве исследований антиагрегантная терапия не показала значимого снижения общей смертности и частоты ампутаций у группы пациентов с МФА, но оказывала влияние на крупные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events — MACE). Кроме того, некоторые препараты повышали риск кровотечений.

Раннее исследование по сравнению терапии АСК и клопидогрелом — CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events), включило в себя 19185 пациентов, среди которых были лица с многососудистым поражением (23% имели двухсосудистое поражение и 3% — трех). Частота развития сердечно-сосудистых событий в группе АСК у этой популяции составила 19,84% и 17,39% в группе клопидогрела. Однако авторы также отмечали, что частота исходов у пациентов с подтвержденным МФА была больше в отличие от общей выборки, где, например, при приеме АСК она составила 14% [31, 32].

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction), 21162 человека, изучалась эффективность профилактики сердечно-сосудистых событий с помощью приема тикагрелора у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с группой плацебо на фоне низких доз АСК. Группа больных с наличием перенесенного ИМ в анамнезе и ЗПА через 3 года наблюдения имела высокий риск MACE — 19,3%, по сравнению с груп-

пой без ЗПА — 8,4% (ОР 1,60; 95% ДИ 1,20-2,13). Тикагрелор показал эффективность в отношении уменьшения относительного риска MACE вне зависимости от наличия ЗПА, но в группе наличия было продемонстрировано большее его снижение [33, 34].

Сравнение эффективности терапии клопидогрела в комбинации с низкими дозами АСК и плацебо с низкими дозами АСК в течение 28 мес. проводилось в исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance). В подгрупповом анализе 12153 человек, имевших поражение как минимум одного артериального бассейна, подтвержденное документально, было показано, что частота первичной конечной точки (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть, включая кровотечения) незначительно снижалась в группе клопидогрела и составила 6,9%, в группе плацебо — 7,9% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77-0,998), $p=0,046$. В целом клопидогрел с аспирином не были значительно эффективнее, чем монотерапия аспирином для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений [35].

В исследование EUCLID (Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease) было включено 13885 пациентов (средний возраст — 66 лет) с ЗПА, в т.ч. и с наличием поражения других бассейнов (коронарного и цереброваскулярного). Целью являлась оценка эффективности терапии тикагрелором в сравнении с клопидогрелом в предотвращении серьезных событий — смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или ишемический инсульт и определение риска серьезных кровотечений у пациентов с ЗПА. Из всех обследованных ЗПА и ИБС имели 2639 пациентов (19%); ЗПА и цереброваскулярные заболевания — 2049 (15%) и 1393 (10%) имели и ЗПА, и ИБС, и поражение цереброваскулярного бассейна. Авторы делают выводы о том, что риск неблагоприятных событий (включая реваскуляризацию нижних конечностей) был выше при поражении нескольких сосудистых бассейнов по сравнению с наличием только ЗПА: для пациентов с ЗПА и цереброваскулярным заболеванием скорректированное ОР 1,34 (95% ДИ 1,15-1,57), $p<0,001$; для ЗПА и ИБС — 1,65 (95% ДИ 1,43-1,91), $p<0,001$; для ЗПА, ИБС и цереброваскулярного заболевания — ОР 1,99 (95% ДИ 1,69-2,34; $P<0,001$). Однако тикагрелор не показал преимущества перед клопидогрелом [36].

Также исследовались когорты, потенциально имевшие пациентов с МФА. Целью исследования DAPT (Dual Antiplatelet Therapy), 9961 человек, было изучение влияния различной антитромбоцитарной терапии на частоту тромбозов стента с лекарственным покрытием, возникновение событий MACE и кровотечений, где дополнительный прием тиенопиридина в течение 18 мес. продемонстрировал статистически значимые различия по сравнению

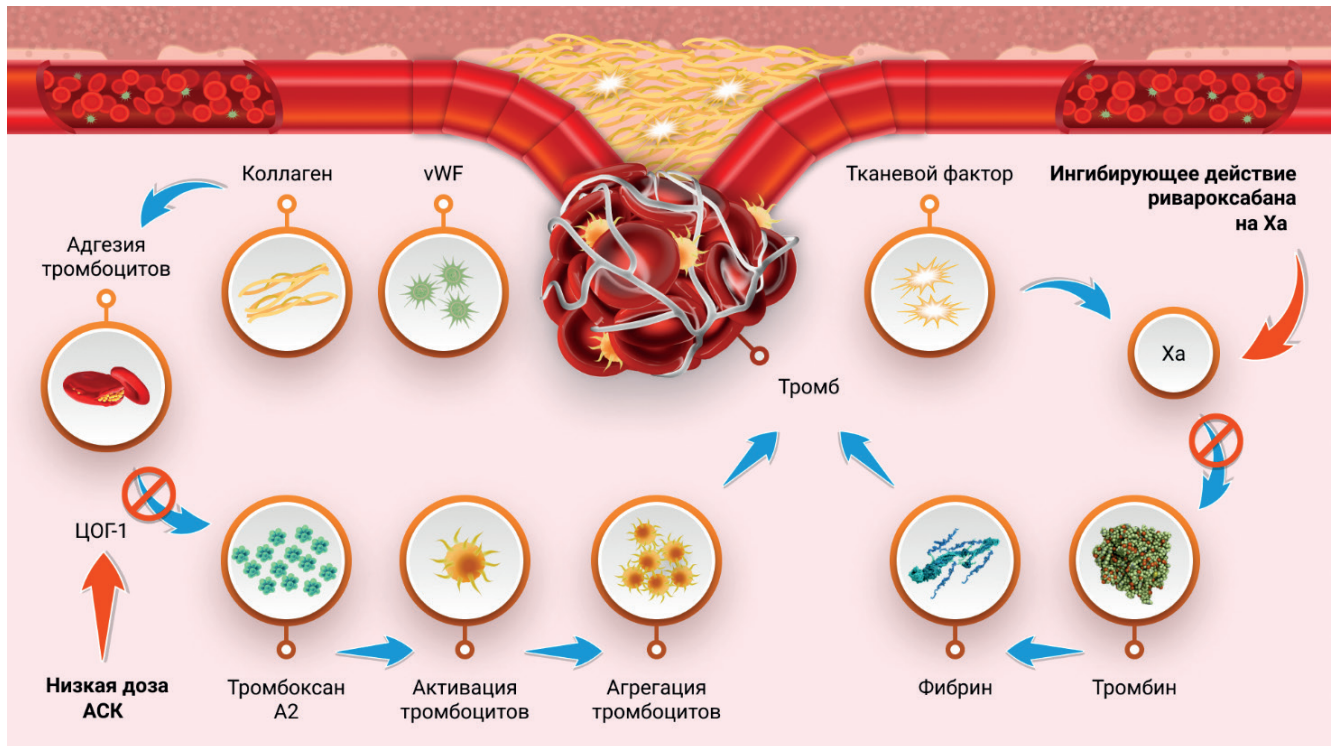


Рис. 1. Пути патогенеза тромбообразования.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1, vWF — фактор Виллебранда.

с аспирином в сторону снижения рисков, но было зафиксировано увеличение числа кровотечений [37].

Антикоагулянтная терапия

Помимо вышеописанных препаратов большой интерес представляет концепция усиления антиагрегантной терапии добавлением антикоагулянта (в частности, прямого ингибитора фактора Ха — ривароксабана, апиксабана). Этот подход связан с механизмом тромбообразования и необходимостью воздействия на оба его пути: тромбоцитарный и коагуляционный. Процесс тромбообразования у пациентов с атеросклерозом начинается с разрушения бляшки, приводящего к высвобождению тканевого фактора, субэндотелиального коллагена и фактора Виллебранда. Тканевой фактор запускает активацию фактора Ха, который инициирует конечный путь коагуляционного каскада и приводит к образованию тромбина, в результате чего происходит формирование фибринового тромба и активация тромбоцитов. Также тромбоциты, прикрепляясь к коллагену и связываясь с фактором Виллебранда, высвобождают тромбоксан А2, который активирует другие тромбоциты и вызывает их агрегацию. Под действием фибрина активированные тромбоциты и агрегаты тромбоцитов образуют тромб. Ингибирование фактора Ха (антикоагулянты) и подавление синтеза тромбоксана А2 (антиагреганты) позволяют пациентам с МФА снизить риски ишемических событий (рис. 1) [38].

Авторы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events-2) изучали эффекты добавления апиксабана у пациентов после недавно перенесенного ОКС (в комбинации с как минимум двумя дополнительными ФР повторных событий) по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной антиагрегантной терапии. Испытание новой комбинации досрочно прекратили из-за высокого числа серьезных кровотечений и отсутствия снижения повторяющихся ишемических событий [39].

Исследования с другим ингибитором Ха фактора, ривароксабаном, у пациентов с различными проявлениями атеросклероза, были более успешными. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51), 15526 пациентов с недавним ОКС, изучавшее действие ривароксабана, выявило, что его применение значительно снижает события MACE по сравнению с плацебо — 8,9% и 10,7%, соответственно, ОР 0,84 (95% ДИ 0,74–0,96), $p=0,008$. Уровень смертности от сердечно-сосудистых причин составил 2,7% vs 4,1% ($p=0,002$) и от любых причин — 2,9% vs 4,5% ($p=0,002$) при приеме 2,5 мг ривароксабана. Несмотря на повышение риска больших и внутричерепных кровотечений, это не приводило к повышению частоты смертельных кровотечений [40].

Существенным прорывом в лечении пациентов с МФА стали результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования COMPASS (Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease) у пациентов со стабильной атеросклеротической болезнью, которое было прекращено досрочно в связи с регистрацией преобладающей эффективности схемы лечения ривароксабаном по 2,5 мг 2 раза/сут. в комбинации с АСК. В рамках исследования было проведено сравнение применения низких доз ривароксабана с АСК (2,5 мг x 2 раза + 100 мг в сут.) или ривароксабаном отдельно (5 мг в сут.) по сравнению с монотерапией АСК (100 мг в сут.) для профилактики сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, а также острой и хронической ишемии конечностей, и ампутации у 27395 пациентов (средний возраст 67,8 лет) с ИБС и/или заболеванием периферических артерий. Отдельно оценивались риски кровотечения на проводимой терапии. Срок наблюдения в среднем составил 21 мес. В анализе подгруппы пациентов с ЗПА двойная терапия ривароксабана 2,5 мг и АСК по сравнению с монотерапией АСК снижала комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (126 из 2492 vs 174 из 2504; ОР 0,72, 95% ДИ 0,57-0,90, $p=0,0047$), а также серьезные нежелательные явления со стороны конечностей, включая ампутацию (32 vs 60; ОР 0,54, 95% ДИ 0,35-0,82, $p=0,0037$) [41]. Как отмечают другие исследователи, несомненно, у пациентов с МФА польза от двойной антитромботической терапии будет существенней, чем у пациентов с однососудистым поражением [42]. Результаты исследования COMPASS стали основой для включения ривароксабана 2,5 мг в комбинации с АСК в рекомендации по ведению пациентов с ИБС и высоким риском ишемических событий, к которым относятся пациенты с МФА.

Исследование VOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of ASA Along With Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease), включившее 6564 человека с ЗПА, перенесших реваскуляризацию, показало, что комбинированной первичной конечной точки (состоящей из острой ишемии конечностей, ампутации по причине сосудистого заболевания, ИМ, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин) в течение трёх лет достигали 17,3% пациентов в группе ривароксабана и 19,9% в группе плацебо ОР 0,85 (95% ДИ 0,76-0,96), $p=0,009$. Авторы приходят к выводу, что комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг с АСК связана со значительно более низкой частотой исходов, чем монотерапия АСК. Частота кровотечений, определенная в соответствии с классификацией TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), существенно не различалась между группами, в то время

как по другим рекомендациям ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) — в группе ривароксабана кровотечения были значимо выше, чем при приеме АСК [43].

Таким образом, воздействие на оба пути тромбообразования более целесообразно, т.к. позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы, ампутаций нижних конечностей и общей смертности, что не всегда удавалось достичь усилением антиагрегантной терапии.

Другие препараты

Другим направлением дальнейшего снижения риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с многососудистым поражением является усиление гипوليцидемической терапии, в частности, добавление к терапии статинами эзетимиба, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) и малых интерферирующих РНК. Проведен ряд исследований, например, результаты ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) (18924 пациента 40 лет и старше после перенесенного ОКС, среди которых 1554 пациента имели МФА) показали, что сосудистые катастрофы и смертность были снижены за счет добавления к терапии алирокумаба по сравнению с группой плацебо. Однако авторы отмечают: существенная часть пациентов с моноартериальным поражением могла иметь не выявленные поражения других бассейнов, т.к. пациенты с ОКС обычно не проходили скрининг на наличие МФА [44].

В исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) ($n=27564$) выявлено, что пациенты с МФА имели более высокие риски достижения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульта, и применение эволокумаба их снижало на 27% (9,5% vs 13,0%; ОР 0,73; 95% ДИ 0,59-0,91; $p=0,004$) [45, 46].

Кроме того, в связи с высокой распространенностью СД 2 типа у пациентов с МФА, были проведены работы по изучению этой когорты пациентов и по поиску наиболее эффективной лекарственной терапии. Проведен анализ эффекта применения эзетимиба, саксаглиптина, лираглутида на частоту крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (исследования IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)) [47-49].

Также проблема МФА была исследована у разных групп пациентов, например, Fujisue K, et al. исследо-

вали влияние МФА на клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Было включено 510 пациентов с СНсФВ, наблюдаемых в течение 1500 дней или до появления сердечно-сосудистого события. За время исследования было показано, что МФА был независимо связан с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СНсФВ ОР 2,56 (95% ДИ 1,715–3,827), $p < 0,001$. Данные, полученные в этом исследовании, еще раз показывают важность проведения скрининга на МФА. Однако в рамках данного исследования говорить об улучшении прогноза изученной группы пациентов при лечении полисосудистого заболевания не представляется возможным [50].

Таким образом, ведение пациентов с МФА представляет сложную проблему для клинициста в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Комбинированная антитромботическая терапия позволяет снизить этот риск.

Авторы недавнего обзора по лечению МФА приходят к выводу, что необходимо дальнейшее изучение данной когорты пациентов для полного понимания патофизиологии процессов и фенотипов больных. Сердечно-сосудистые риски этой группы пациентов являются крайне высокими, особенно, при присоединении СД 2 типа. Появляется необходимость использовать более мощную терапию (в т.ч. двухкомпонентную) для профилактики прогрессирования и развития осложнений у больных, страдающих полисосудистым поражением. Однако эти же авторы обращают внимание на недообследованность основной массы пациентов и невозможность оперировать реальными данными о масштабах многососудистого поражения [42, 51].

Заключение

Распространенность МФА у пациентов с ИБС и/или симптомным ЗПА высокая и часто недооценен-

ная. Для пациентов с ИБС нередко характерно сопутствующее поражение другого сосудистого бассейна. Фактически можно говорить о том, что МФА — это системный процесс с поражением двух и более артериальных бассейнов, как правило, коронарного и периферического. Периферический атеросклероз подразумевает атеросклеротический процесс в любой не коронарной артерии (включая аорту). При диагностике МФА важно учитывать даже гемодинамически незначимые стенозы (<50%) периферических артерий.

Использование скрининговых методов повышает вероятность установить у пациента диагноз МФА и, самое главное, вовремя назначить необходимую модифицирующую прогноз терапию.

Методом выбора для инструментального обследования этой когорты пациентов остается как ультразвуковое исследование, так и измерение ЛПИ. Измерение ЛПИ показано всем больным ИБС согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ЗПА 2017г [18]. Однако без сомнения определения требуют и лабораторные показатели, такие как вЧСРБ, уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и набирающий популярность высокочувствительный тропонин I.

Все пациенты с мультифокальным атеросклеротическим поражением представляют особую группу больных высокого и крайне высокого риска, требующую использования доступных сегодня методов контроля риска. Назначение ривароксана в дозе 2,5 мг в комбинации с АСК (анти тромботическая терапия) и гиполипидемической терапии позволяет значительно снизить риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и должно быть рассмотрено у всех пациентов с МФА.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании “Байер” (PP-XAR-RU-0881-1).

Литература/References

- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24. doi:10.1001/jama.286.11.1317.
- Bockeria LA, Golukhova EZ. (eds). Clinical cardiology: diagnosis and treatment. Vol. 3. Moscow: Nauchnyy tsentr imeni A.N. Bakuleva; 2011 p. 662. (In Russ.) Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред). Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2011 г. 662 с. ISBN: 978-5-7982-0278-2, 978-5-7982-0279-9, 978-5-7982-0280-5.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice — 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305-68. doi:10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
- Meizels A, Zeitoun DM, Bataille V, et al.; ALLIANCE investigators on behalf of the working group on Epidemiology of the French Society of Cardiology. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):207-14. doi:10.1016/j.acvd.2010.02.002.
- Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, et al.; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1195-202. doi:10.1093/eurheartj/ehp099.
- Meyrier A. Athérosclérose et reins [Atherosclerosis and the kidney]. *Nephrol Ther*. 2005;1(3):183-202. French. doi:10.1016/j.nephro.2005.06.006.
- Wellen GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1588-96. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.077.
- Stojanović SD, Fiedler J, Bauersachs J, et al. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2983-96. doi:10.1093/eurheartj/ehz919.
- Beita AKV, Whayne TF. The Superior Mesenteric Artery: From Syndrome in the Young to Vascular Atherosclerosis in the Old. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2019;17(2):74-81. doi:10.2174/1871525717666190920100518.
- Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation*. 2016;134:1419-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
- Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al.; REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction

- of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30:2318-26. doi:10.1093/eurheartj/ehp355.
14. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:541-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379.
15. van den Berg MJ, Bhatt DL, Kappelle LJ, et al.; SMART study group; REACH Registry investigators. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur Heart J.* 2017;38(43):3211-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx102.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
17. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
18. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
19. Poredos P, Blinc A, Novo S, et al. How to manage patients with polyvascular atherosclerotic disease. Position paper of the International Union of Angiology. *Int Angiol.* 2021;40(1):29-41. doi:10.23736/S0392-9590.20.04518-6.
20. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, et al.; Reach Registry Investigators. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol.* 2010;105(5):667-71. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.048. PMID: 20185014.
21. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-7. doi:10.1001/jama.2010.1322.
22. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, et al.; AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006;27(15):1861-7. doi:10.1093/eurheartj/ehl114.
23. Barbarash OL, Kashtalap VV. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2012;(1):12-6. (In Russ.) Барбараш О.Л., Каштап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;(1):12-6. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-12-16.
24. Barbarash LS, Shafranskaja KS, Ivanov SV, et al. The ability to use a modified scale EUROSCORE to assess the annual forecast of coronary artery bypass grafting in patients with multifocal atherosclerosis. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery.* 2010;2:52-6. (In Russ.) Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;2:52-6.
25. Kwon H, Kim HK, Kwon SU, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in subjects with asymptomatic mild carotid artery stenosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):4700. doi:10.1038/s41598-018-23125-8.
26. Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenzhenykh AV, et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Complex issues of cardiovascular diseases.* 2013;3:4-11. (In Russ.) Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Бездензых А.В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;3:4-11.
27. Vlainjac HD, Marinković JM, Maksimović MZ, et al. The prevalence of polyvascular disease in patients with carotid artery disease and peripheral artery disease. *Kardiol Pol.* 2019;77(10):926-34. doi:10.33963/KP.14945.
28. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, et al. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):435-40. doi:10.1016/j.ejvs.2009.05.006.
29. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, et al.; OPUS-TIMI 16 Investigators. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J.* 2003;145(4):622-7. doi:10.1067/mhj.2003.6.
30. Guerrero M, Harjai K, Stone GW, et al. Usefulness of the presence of peripheral vascular disease in predicting mortality in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty (from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Database). *Am J Cardiol.* 2005;96(5):649-54. doi:10.1016/j.amjcard.2005.04.037.
31. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
32. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2106-10. doi:10.1001/archinte.164.19.2106.
33. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
34. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
35. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1706-17. doi:10.1056/NEJMoa060989.
36. Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e185239. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5239.
37. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
38. Chan NC, Weitz JI. Antithrombotic Agents. *Circ Res.* 2019;124(3):426-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313155.
39. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1105819.
40. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277.
41. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219-29. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
42. Gutierrez JA, Aday AW, Patel MR, et al. Polyvascular Disease: Reappraisal of the Current Clinical Landscape. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):e007385. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007385.
43. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1994-2004. doi:10.1056/NEJMoa2000052.
44. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167-76. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.013.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
46. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
47. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):934-43. doi:10.1016/S2213-8587(18)30290-0.
48. Gutierrez JA, Scirica BM, Bonaca MP, et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol.* 2019;123(1):145-52. doi:10.1016/j.amjcard.2018.09.014.
49. Verma S, Bhatt DL, Bain SC, et al.; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Polyvascular Disease: Results of the LEADER Trial. *Circulation.* 2018;137(20):2179-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033898.
50. Fujisue K, Tokitsu T, Yamamoto E, et al. Prognostic significance of polyvascular disease in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e15959. doi:10.1097/MD.00000000000015959.
51. Weissler EH, Jones WS, Desormais I, et al. Polyvascular disease: A narrative review of current evidence and a consideration of the role of antithrombotic therapy. *Atherosclerosis.* 2020;315:10-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.001.

Совершенствование возможностей оценки сердечно-сосудистого риска при помощи методов машинного обучения

Гусев А. В.¹, Гаврилов Д. В.¹, Новицкий Р. Э.¹, Кузнецова Т. Ю.², Бойцов С. А.³

Рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяет важность их прогноза, необходимость точной стратификации рисков, профилактических и лечебных воздействий. Большие базы медицинских данных и технологии их обработки в виде алгоритмов машинного обучения, появившиеся в последние годы, потенциально позволяют улучшить предсказательную точность и персонализировать терапевтические подходы к ССЗ. В обзоре исследуется применение машинного обучения в предсказании и определении клинических событий кардиологического профиля. Обсуждается роль данной технологии как в расчете общего сердечно-сосудистого риска, так и предсказании отдельных заболеваний и событий. Сравнивается предсказательная точность с принятыми шкалами расчета рисков и действие различных алгоритмов машинного обучения. Анализируются условия для применения машинного обучения и возможности разработки персонализированной тактики ведения больных с ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, оценка риска, предсказание сердечно-сосудистых событий, машинное обучение, искусственный интеллект.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

¹К-Скай, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск; ³ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Гусев А. В. — к.т.н., директор по развитию, ORCID: 0000-0002-7380-8460, Гаврилов Д. В.* — эксперт по медицине, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Новицкий Р. Э. — генеральный директор, ORCID: 0000-0002-2350-977X, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dgavrilov@webiomed.ai

АГ — артериальная гипертензия, АМО — автоматизированное машинное обучение, ГО — глубокое обучение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МО — машинное обучение, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — факторы риска, ЭМК — электронная медицинская карта, Accuracy — точность, AUC (area under curve) — площадь под кривой.

Рукопись получена 09.08.2021

Рецензия получена 17.08.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Гусев А. В., Гаврилов Д. В., Новицкий Р. Э., Кузнецова Т. Ю., Бойцов С. А. Совершенствование возможностей оценки сердечно-сосудистого риска при помощи методов машинного обучения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4618. doi:10.15829/1560-4071-2021-4618

Improvement of cardiovascular risk assessment using machine learning methods

Gusev A. V.¹, Gavrilov D. V.¹, Novitsky R. E.¹, Kuznetsova T. Yu.², Boytsov S. A.³

The increase in the prevalence of cardiovascular diseases (CVDs) specifies the importance of their prediction, the need for accurate risk stratification, preventive and treatment interventions. Large medical databases and technologies for their processing in the form of machine learning algorithms that have appeared in recent years have the potential to improve predictive accuracy and personalize treatment approaches to CVDs. The review examines the application of machine learning in predicting and identifying cardiovascular events. The role of this technology both in the calculation of total cardiovascular risk and in the prediction of individual diseases and events is discussed. We compared the predictive accuracy of current risk scores and various machine learning algorithms. The conditions for using machine learning and developing personalized tactics for managing patients with CVDs are analyzed.

Keywords: cardiovascular diseases, risk assessment, prediction of cardiovascular events, machine learning, artificial intelligence.

Relationships and Activities. This research was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation Theme No. 075-15-2021-665.

¹K-Skai, Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Gusev A. V. ORCID: 0000-0002-7380-8460, Gavrilov D. V.* ORCID: 0000-0002-8745-857X, Novitsky R. E. ORCID: 0000-0002-2350-977X, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author: dgavrilov@webiomed.ai

Received: 09.08.2021 **Revision Received:** 17.08.2021 **Accepted:** 25.10.2021

For citation: Gusev A. V., Gavrilov D. V., Novitsky R. E., Kuznetsova T. Yu., Boytsov S. A. Improvement of cardiovascular risk assessment using machine learning methods. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4618. doi:10.15829/1560-4071-2021-4618

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. Каждый год от

ССЗ умирает 17,5 млн человек, а это каждая третья смерть в общемировых масштабах [1]. Такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС)

и инсульт, уносят больше всего человеческих жизней [2].

Прогресс в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ имеет ключевое значение для здравоохранения любой страны мира [3]. Одним из важнейших направлений этого является комплексная профилактика, включающая скрининг, выявление и модификацию факторов риска (ФР) ССЗ [3, 4]. Основная задача профилактики ССЗ состоит в раннем и более точном выявлении лиц с высоким риском различных сердечно-сосудистых событий (ССС), и в конечном счете — прогнозирование риска смерти от ССЗ [5]. Для этого в настоящее время разработано большое количество алгоритмов, таких как SCORE, QRISK-2, Фрамингемская шкала, Reynolds, CRUSADE, GRACE и т.д. Анализ существующих подходов к оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) выявил ряд проблем [6, 7]:

- невысокая прогностическая точность существующих алгоритмов ССР связана с ограниченным числом прогностических факторов, разработкой моделей на данных 30-40 летней давности, методами математической обработки;
- большое число различных шкал и методик по оценке ССР затрудняет их комплексное применение на рутинной практике;
- низкая приверженность врачей, особенно, первичного здравоохранения, к всесторонней оценке ССР, связанная с недостатком времени, отсутствием необходимых знаний и уверенности в их полезности.

В последнее время развитие и широкое внедрение электронных медицинских карт (ЭМК) открыло перспективы для решения данных проблем. Стала возможной автоматическая интерпретация имеющихся в ЭМК данных о здоровье пациентов с применением различных моделей оценки рисков, в т.ч. созданных на основе так называемых “больших данных” и технологий искусственного интеллекта, включая методы машинного обучения (МО) [8]. Более того, накапливаемые “большие данные” и современные подходы к их анализу открывают широкие перспективы в сфере научных исследований в области профилактики ССЗ, цифровой трансформации организации здравоохранения и подходов к оказанию медицинской помощи [9]. Ретроспективное использование данных позволяет выявлять и лучше понимать различные причинно-следственные связи, выявлять ценные, в т.ч., ранее скрытые закономерности. МО позволяет точнее создавать прогнозные и диагностические модели, которые могут принимать в качестве входных данных неограниченное количество признаков (features) и на их основе давать самые разнообразные оценки и прогнозы, повышая тем самым ценность ведения врачами ЭМК и обеспечивая комплексный и персонализированный подход к оценке ССЗ. Такой подход позволяет устранить многие не-

достатки существующих практик: передать “на плечи” систем поддержки принятия врачебных решений глубокий анализ медицинских данных, повысить точность предсказания ССС за счет создания новых алгоритмов на основе МО.

В данном обзоре проведена оценка имеющихся публикаций по теме применения МО с целью создания прогностических моделей оценки рисков развития ССЗ.

Обзор исследований по применению МО для прогнозирования ССЗ

Первые исследования

С начала 2000гг возникает рост научных работ с результатами применения методов МО для создания диагностических и прогнозных моделей для ССЗ. В статье Song X, et al. демонстрируется возможность выявления пациентов высокого риска развития ССЗ с помощью моделей МО [10]. Авторами отмечается, что большинство шкал оценки рисков ССС основаны на использовании небольшого числа входных переменных, и это может быть причиной недостаточной их точности. Были созданы 2 модели, которые анализировали 37 различных признаков и предсказывали смерть пациента от ССЗ в течение ближайших 30 дней и в течение 1 года. Точность полученных моделей характеризуется площадью под кривой (Area Under Curve — AUC), которая составила 0,87 и 0,89, соответственно. Wu J, et al. применили несколько методов МО для выявления пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Созданная на основе 10 входных признаков и логистической регрессии модель обеспечила AUC 0,77 и предсказывала СН более чем за 6 мес. до постановки клинического диагноза [11]. Jeremy C, et al. оценивали разные методы МО для создания модели предсказания инфаркта миокарда (ИМ), используя известные ФР из ЭМК. Итоговая модель обладала предсказательной точностью: AUC 0,84, точность (accuracy) 79,1% [12]. Van Houten JP, et al. создали модель для прогнозирования рисков у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), используя данные ЭМК. Ее AUC составила 0,84, а AUC для шкалы GRACE — 0,623 [13]. Dai W, et al. создали модели предсказания повторных госпитализаций пациентов с ССЗ, обучив их анализировать 59 признаков: демографические данные (возраст, пол, раса, место проживания), диагностированные заболевания, курение, артериальное давление, лабораторные и инструментальные исследования, пребывание в реанимации, число дней госпитализации и выполненные операции. Авторы применили 5 различных алгоритмов МО: опорных векторов, AdaBoost, логистическую регрессию, наивный байесовский классификатор, тест отношения правдоподобия. Алгоритм AdaBoost показал самую лучшую предсказательную точность 82% [14]. Tay D, et al. применили сложный многоэтапный подход

к созданию модели предсказания ССЗ, изначально использовав 412 входных признаков, из которых 179 продемонстрировали влияние на прогноз. Авторы пришли к выводу, что несмотря на то, что большинство входных признаков хорошо описаны в литературе как ФР, им все-таки удалось выявить некоторые плохо изученные, но в то же время значимые предикторы развития ССЗ, как, например, хронический стресс [15]. Loghmanpour NA, et al. создали модель прогнозирования риска смерти у пациентов со вспомогательными механическими устройствами левого желудочка, (accuracy 96,3%, AUC 0,89). Важной новизной этой работы стало то, что применение МО для создания более точных моделей порождает проблему “черного ящика”. И поэтому необходимо стремиться не только к максимальной точности, но также обеспечивать интерпретируемость и объяснимость результатов работы модели [16]. Churpek MM, et al. сравнивали методы МО и обычной регрессии для прогнозирования ухудшения состояния у госпитализированных пациентов с ССЗ. Авторы применили несколько подходов для создания моделей прогнозирования остановки сердца, перевода пациента в отделение интенсивной терапии и смерти. Модель, обученная алгоритмом случайного леса, была наиболее точной (AUC 0,80) [17].

Таким образом, на основании первоначальных исследований можно было заключить, что МО позволяет создавать более точные модели за счет работы с “большими данными”, применения различных методов МО и создания “больших” ретроспективных наборов данных. Применение МО на основе ретроспективных данных позволяет проводить перспективные исследования и разработки, в т.ч. открывать новые взаимосвязи между предикторами ССЗ. Появление проблемы понимания работы моделей МО и интерпретации их результатов. Человеческому разуму будет сложнее объяснять решения моделей, работающих с большим количеством входящих в анализ признаков и моделирующих сложные события. Потому для повышения доверия медицинского сообщества к решению модели целесообразно искать компромисс между точностью и интерпретируемостью результатов, делая акцент на объяснимость действий модели.

Сравнение точности работы моделей МО с алгоритмами клинических рекомендаций и шкал

К 2016г было накоплено достаточно фактов, демонстрирующих перспективы МО для создания моделей разнообразных событий и прогнозов. Исследователи стали пристально сравнивать эти модели с ранее разработанными шкалами. Narain R, et al. сравнили точность фраммингемской шкалы в оценке риска развития ССЗ с моделями, созданными при помощи 5 методов МО. В результате модель, обученная методом квантовых нейронных сетей, имела

accuracy 98,5%, что было заметно выше, чем у фраммингемской шкалы — 19,2% [18]. Motwani M, et al. разработали модель МО прогнозирования смертности пациентов с подозрением на ИБС с точностью выше, чем у фраммингемской шкалы (AUC 0,79 и 0,61, соответственно) [19]. Jae Kwon Kim и Sanggil Kang создали модель МО, предсказывающую развитие ИБС на данных корейской популяции, и ее точность также получилась выше Фраммингемской шкалы (AUC 0,74 и 0,39, соответственно). Это исследование показало, что применение общеизвестной шкалы оценки ССР в реальной клинической практике в отдельно взятой стране может приводить к более низкой её точности [20]. Shouval R, et al. создали модели МО прогнозирования смерти после ИМ с подъемом сегмента ST в течение 30 дней, предсказательная способность которых равнялась шкале GRACE и превосходила шкалу TIMI ($p < 0,05$), а главными предикторами негативного события стали возраст, класс Killip при поступлении, уровни артериального давления, креатинина и глюкозы крови [21]. Nanayakkara S, et al. создали прогнозную модель смерти пациентов в отделении интенсивной терапии, использовав базу данных 186 отделений интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии, с 1,4 млн случаев лечения или 90% всех госпитализаций в эти отделения с 2006г по 2016г. Обученная модель показала лучшую предсказательную способность (AUC 0,87) в сравнении со шкалой APACHE III (AUC 0,80) и ANZROD (AUC 0,81) [22]. Kakadiaris LA, et al. сравнили точность расчета ССР при помощи калькулятора ACC/ANA, разработанного для оценки 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ (AUC 0,71) и созданной модели МО (AUC 0,95). На внешних валидационных данных модель МО показала лучшую точность, на 13% выявляя больше лиц с высоким ССР и на 25% меньше рекомендуя терапию статинами у лиц низкого риска. Таким образом, данная модель сокращает ложноположительные результаты и неэффективные затраты на профилактическое лечение, которое не было показано [23]. Dimopoulos AS, et al. для прогнозирования ССЗ сравнили модели МО со шкалой HellenicSCORE. HellenicSCORE имела точность 85%, специфичность 20%, чувствительность 97%, положительную прогностическую ценность 87% и отрицательную прогностическую ценность 58%. Модели, построенные с помощью различных методов МО и различным числом входных параметров, показали точность от 65 до 84%, специфичность от 46 до 56%, чувствительность от 67 до 89%, положительная прогностическая ценность от 89 до 91% и отрицательная прогностическая ценность от 24 до 45%. Самый лучший результат показал алгоритм случайного леса [24]. Qesada JA, et al. изучали перспективы МО в повышении точности предсказания ССЗ по сравнению

со шкалами SCORE и REGICOR. Авторы создали 15 моделей с различными алгоритмами МО, из которых модель с квадратичным дискриминантным анализом имела наибольшую прогностическую способность (AUC 0,70). Прогностическая точность шкал REGICOR и SCORE была значительно ниже (AUC 0,63). Таким образом, авторы подтвердили, что МО позволяет более точно выявлять пациентов высокого ССР [25].

Данные работы, выполненные в разных странах и на разных популяциях и алгоритмах МО, позволили сделать ряд важных выводов. При применении стандартных статистических методов, таких как логистическая регрессия, с выбором признаков-предикторов экспертом, требуется длительный сбор данных и используется ограниченный набор предикторов (в среднем — 7). Выбор признаков модели, основываясь на известных экспертных знаниях о заболеваниях, может приводить к игнорированию других признаков, потенциально влияющих на точность прогноза. Часто эти признаки недостаточно изучены или распространены, а их потенциальное использование будет повышать прогностическую точность в ССЗ. Применение существующих шкал оценки ССР является не самым точным подходом, с возможностью как недооценки, так и переоценки. В следствие этого эффективность профилактических мер и их персональная ценность для пациентов не высоки. Таким образом, имеется потенциал для повышения качества прогнозирования и профилактики ССЗ, т.к. модели, созданные методами МО, как правило, дают более высокую предсказательную точность, чем существующие шкалы. Применимость моделей МО наиболее точна на той популяции, где они создавались географически. Их использование на других популяциях требует дополнительных доказательств эффективности. Использование существующих шкал с ограниченным набором ФР не позволяет раскрыть весь потенциал современных ЭМК, содержащих множество клинически значимой информации. При этом встраивание моделей МО в системы поддержки принятия врачебных решений позволяет использовать теоретически неограниченное количество входных признаков, поэтому целесообразно изучить влияние такого подхода на точность работы моделей.

МО при использовании большого количества входных признаков

Одной из причин, позволяющих моделям МО давать более точные прогнозы, является их способность учитывать неограниченное количество разнообразных данных, включая как явные, так и неочевидные факторы, встречающиеся в медицинских и парамедицинских данных ЭМК. Venkatesh AB, et al. улучшили точность прогнозирования ССЗ за счет использования разнообразных признаков: демогра-

фических, данных анкетирования, традиционных ФР, электрокардиограммы, магнитно-резонансной томографии сердца и аорты, компьютерной томографии коронарных артерий, ультразвукового исследования сонных артерий, лекарственных препаратов; всего 735 признаков. Была создана модель, обученная методом случайного леса, с прогностической точностью 0,86 [26]. Ren Y, et al. создали модель прогнозирования заболеваний почек у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с использованием структурированных (преимущественно численных) и неструктурированных данных в ЭМК. Набор данных был составлен из 35 тыс. записей ЭМК 12 больниц Китая. Для создания моделей авторы использовали сверточную нейронную сеть (CNN), двупольную кратковременную память (BiLSTM), наивный байесовский метод (NB), метод опорных векторов (SVM), метод логистической регрессии (LR) и дерево решений с градиентным ускорением (GBDT). Наибольшая точность 89,7% была получена у модели BiLSTM, использующей одновременно текстовые и числовые данные [27]. Samad MD, et al. создали различные модели прогнозирования выживаемости по данным эхокардиографии. Набор данных включал сведения о 171 тыс. пациентов, которым было сделано 331 тыс. эхокардиограмм. Было выбрано 157 признаков, в т.ч. 57 из них — данные эхокардиограмм. Авторы сравнили точность работы модели с оценкой риска по фрамингемской шкале и алгоритмами оценки ССР Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации. Модели на основе МО показали более высокую точность прогноза (все AUC > 0,82) по сравнению с ранее принятыми шкалами определения риска (AUC от 0,61 до 0,79), а наибольшую точность прогноза 96% показала модель случайного леса [28]. Zack CJ, et al. создали модели оценки рисков смерти или госпитализации пациентов с СН, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Набор данных 11 тыс. пациентов включал 52 демографических и клинических признака при поступлении в стационар и 358 признаков при выписке. Модель учитывала сложные нелинейные связи данных пациента. В результате AUC модели прогноза повторной госпитализации в течение 30 дней, созданная регрессионным анализом алгоритма случайного леса, составила 0,90 [29]. Dinh A, et al. создали модель выявления пациентов на ранних стадиях ССЗ, предиабета и сахарного диабета (СД). Авторы применили различные методы МО: логистическую регрессию, метод опорных векторов (SVM), классификатор случайных лесов (RFC), градиентные деревья (GBT), взвешенную модель ансамбля (WEM) и экстремальное повышение градиента (XGBoost) для интерпретации 3900 признаков. Для выявления пациентов высокого риска СД лучше всего подошла модель, обученная ме-

тодом XGBoost (AUC 0,957), а для выявления ССЗ — взвешенная модель ансамбля (AUC 0,839). Авторы показали, что увеличение числа записей в наборе данных и максимальное использование доступных признаков (таких как лабораторные показатели, СД) позволяют существенно повысить прогностическую точность [30]. Steele AJ, et al. исследовали МО с использованием ЭМК с целью создания наиболее точных моделей прогнозирования смертности от ИБС. Были созданы 2 модели: первая обучена с использованием 27 признаков, предварительно отобранных экспертами и с известным влиянием на прогноз ССЗ. Вторую модель создали с использованием 586 признаков без учета мнения экспертов значимости признаков на целевое событие. В итоге вторая модель, обученная на расширенном наборе данных (С-индекс 0,801), превзошла модель, обученную на признаках, выбранных экспертами (С-индекс 0,793) [31]. Pieszko K, Niczekiewicz J, et al. прогнозировали внутрибольничную летальность при ОКС у 6769 пациентов при помощи 2 наборов данных: полного (из 53 лабораторных и клинических признаков) и краткого (23 признака). Модель, обученная на полном наборе данных, в который были включены маркеры воспаления, имела чувствительность 81,03%, специфичность 81,06% и предсказательную точность 81,0%. Авторы сделали вывод, что модели МО помогают оценить важность лабораторных и клинических характеристик для прогнозирования исходов ОКС [32]. Angraal S, et al. создали прогнозные модели при помощи МО для амбулаторных пациентов с СН и сохранной фракцией выброса и выявили, что в одной и той же когорте пациентов разные признаки и разные модели МО по-разному влияют на 3-летний прогноз госпитализаций и летальности. Модель с использованием алгоритма случайного леса (RF) показала наилучшую точность в предсказании смерти 72%, госпитализации — 76%. Оценка по опроснику кардиомиопатий Канзас-Сити учитывает качество жизни и социальные факторы, уровень мочевины крови и индекс массы тела — существенные факторы, влияющие на прогноз. Это исследование подтверждает утверждение, что увеличение количества признаков, учитываемых моделью, в целом повышает точность ее прогноза [33].

В результате этих исследований было выявлено, что использование максимального количества входных признаков позволяет повысить прогнозную точность моделей. Целесообразно критически относиться к отбору признаков исключительно медицинскими экспертами при создании моделей МО, поскольку могут не учитываться значимые признаки, и обученная модель будет иметь низкую точность. При МО необходимо тщательно анализировать вес каждого признака и учитывать те из них, которые достоверно влияют на прогноз. У разных ССЗ и ССР признаки

и их вклад в точность модели различаются, поэтому целесообразно использовать ансамбль различных моделей для прогнозирования разных событий, а не пытаться создавать одну универсальную модель. Пропущенные в наборе данные могут существенным образом снижать точность работы моделей.

Исследования перспектив МО на больших данных

В последние несколько лет исследователи стали проводить обучение на больших наборах данных, например, на национальных базах биомедицинских данных и сведениях, объединенных из различных медицинских организаций и систем ЭМК. Weng SF, et al. исследовали возможности МО в оценке рисков развития ССЗ и их осложнений, используя 12 млн записей, накопленных в системах ЭМК из 700 клиник Великобритании. Авторы сравнили точность работы существующих шкал оценки риска АНА/АСС с моделями МО. Модели почти на 5% точнее предсказывали истинно-положительные результаты и 0,5% ложноположительные. Также было показано, что добавление значений С-реактивного белка приводит к повышению точности модели на 1%. Таким образом, вклад ФР в наступление ССС может быть существенно переосмыслен благодаря способности МО открывать новые ФР и новые взаимосвязи между ними [34]. В работе Ye C, et al., посвященной прогнозированию развития АГ в течение 1 года, был использован один из самых крупных наборов данных. Для этого были проанализированы ЭМК штата Мэн: в ретроспективную когорту были включены 823 тыс. пациентов, в проспективную — 680 тыс. Из 15 тыс. различных признаков были взяты для МО 169: демографические данные, результаты лабораторных и рентгенографических исследований, диагнозы, выписанные рецепты, записи врачебных осмотров, ряд социально-экономических переменных. В результате была создана одна из самых точных моделей (AUC 0,91) предсказания АГ, а ее валидация на проспективной когорте показала AUC 0,87. Благодаря большому набору данных и широкому спектру признаков были обнаружены необычные предикторы развития АГ: уровень образования, использование седативных препаратов, близость продовольственных магазинов. Также учет динамических изменений некоторых предикторов, возможно, позволит улучшить точность модели, а выделение группы высокого риска развития АГ интенсифицировать профилактические мероприятия, усилить контроль над ФР [35]. Mallya S, et al., используя набор данных из 216 тыс. пациентов с 30 тыс. различных признаков, создали модель прогнозирования СН в течение 15 мес. при помощи рекуррентных нейронных сетей (RNN) с высокой точностью (AUC 0,91). Разработанная модель может поддерживать врачебные решения по активации стратегий коррекции ФР, а исследователей для си-

стематической оценки превентивных вмешательств, потенциально замедляющих развитие СН [36].

Представленные результаты исследований позволили заключить, что повышение числа записей в наборе данных позволяет существенно повысить точность работы моделей МО. Кроме того, следует тщательно готовить данные для МО и правильно работать с моделями, т.к. природа ошибок модели содержится не в закономерностях развития заболеваний, а в некачественных наборах данных.

Исследования различных методов МО для прогнозирования ССЗ

Применение больших наборов данных с сотнями и тысячами входных признаков потребовало изучения, какие методы и подходы к МО могут обеспечить максимальную точность, а какие — лучшую интерпретируемость. Wallert J, et al. создали прогнозную модель выживаемости в течение 2 лет после первого ИМ. Авторы исследовали 4 алгоритма МО: биномиальная линейная регрессия (LR), Boosted C5.0, случайный лес (RF) и нелинейный SVM, который показал наилучшую AUC 0,845 [37]. Golas SB, et al. создали модель прогнозирования повторной госпитализации в течение 30 дней пациентов с СН с оценкой 34 тыс. различных признаков, извлеченных из ЭМК. Авторы применили искусственные нейронные сети и глубокое обучение (ГО) для разработки модели с использованием глубокой нейронной сети (DNN), автоэнкодера, глубокой сети убеждений (CDBN), машины Больцмана, рекуррентной нейронной сети (RNN), сверточной нейронной сети (CNN) и глубоких унифицированных сетей (DUN), которые показали лучшую AUC 0,70 [38]. Xia E, et al. исследовали предсказание ОКС алгоритмом k-средних. Авторы пришли к выводу, что кластерный анализ с использованием ориентированной на результат многозадачной нейронной сети является перспективным подходом для классификации пациентов с ИМ [39]. Sakr S, et al. опубликовали несколько работ по изучению точности прогнозирования различных событий, связанных с ССЗ [40, 41]. В 2018г авторы опубликовали результаты определения пациентов высокого риска развития АГ. Используя различные методы МО, они создали модель на основе леса случайных деревьев (RTF) с AUC 0,89 [40]. В 2019г эта же группа авторов опубликовала данные о модели, прогнозирующей длительность пребывания в стационаре пациентов с ССЗ, с лучшими результатами работы алгоритма случайного леса (AUC 0,94) [41]. Kendale S, et al. создали модель прогнозирования развития послеоперационной гипотонии, для чего было использовано 8 алгоритмов МО: логистическая регрессия (LR), случайный лес (RF), метод опорных векторов (SVM); наивный байесовский метод (NB); k-ближайший сосед (K-NN); ли-

нейный дискриминантный анализ (LDA); нейронная сеть (NN) и машина повышения градиента (GBM). Наихудший результат был получен у SVM (AUC 0,59), наилучший — у GBM (AUC 0,76). Тюнинг модели, включая оптимизацию набора входных данных до 30 признаков, повысил AUC до 0,77 [42]. Meyer A, et al. создали модель прогнозирования послеоперационных осложнений пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Созданная с помощью ГО модель показала наиболее точные прогнозы смерти (AUC 0,90), почечной недостаточности (AUC 0,87), кровотечений (AUC 0,84). Эти прогнозы были доступны врачу отделения реанимации при поступлении пациента сразу после оперативного вмешательства [43]. Xu F, et al. изучили точность различных методов МО в предсказании развития АГ. Авторы использовали регрессию Кокса (М-модель) и три алгоритма МО: искусственной нейронной сети (ANN), наивного байесовского классификатора (NBC) и дерева классификации и регрессии (CART). Искусственная нейронная сеть дала лучший показатель прогноза (AUC 0,76) [44]. Chen Y и Qi B изучили точность работы различных алгоритмов МО для оценки рисков развития СН после оперативного вмешательства и показали, что в случае использования текстовых данных и изображений для улучшения качества прогноза модели необходимо учитывать формализованные данные и временные ряды. Модель, созданная при помощи градиентного дерева принятия решений (GBDT), показала наилучшую прогностическую точность (AUC 0,92) [45]. Barrett LA, et al. исследовали различные алгоритмы МО для предсказания госпитальной летальности пациентов с ИМ. Авторы применили 23 различных алгоритма МО, а наилучший результат был получен на наборе данных из 79 признаков с использованием метода деревьев логистических моделей (LMT) (accuracy 85,12%, AUC 0,90). Затем они дополнительно использовали неструктурированные медицинские записи с извлечением признаков при помощи методов Natural Language Processing (NLP). Благодаря этому число признаков в наборе удалось увеличить до 279. ГО на наборе структурированных и неструктурированных данных показало лучшую точность (accuracy 92,89%, AUC 0,91) [46, 47]. Cheon S, et al. сравнили различные алгоритмы МО для выявления подозрений на ИБС с использованием данных ЭМК: механизм опорных векторов (SVM), случайный лес (RF), искусственную нейронную сеть (ANN), глубокую нейронную сеть (DNN), логистическую регрессию (LR) и другие. Путем подбора параметров модели и количества внутренних слоев авторам удалось получить лучшую модель на основе DNN (AUC 0,84) [48]. Alaa AM, et al. одними из первых стали использовать технологию автоматизированного машинного обучения (АМО), которая автоматически выбирает

и настраивает ансамбли конвейеров моделирования МО (включая вложение данных, обработку признаков, классификацию и алгоритмы калибровки). Используя данные о 423 тыс. пациентов, полученные из Британского биобанка, авторы создали модель оценки риска развития ССЗ. Технология АМО показала самую лучшую точность (AUC 0,77) из всех исследованных алгоритмов МО [49]. Padmanabhan M, et al. также исследовали перспективы технологии АМО, с обучением модели за 30 мин (AUC 0,85), что оказалось лучше ручного перебора 10 алгоритмов МО специалистом в течение 2 нед. (AUC 0,84). Авторы получили практическое подтверждение, что АМО позволяет быстро находить конкурентные классификаторы с минимальными трудозатратами и открывает новые перспективы дальнейшего развития МО в предсказании ССЗ путем ускорения и удешевления процесса МО за счет инструментов автоматизации [50].

Анализируя данные представленных работ, можно заключить, что разные методы МО дают разные точности и качество прогноза. При создании модели целесообразно использовать все доступные алгоритмы МО с последующим выбором наиболее точного алгоритма. Алгоритмы глубокого обучения, как правило, дают максимальную точность работы модели. Вместе с этим они не могут объяснить, какой конкретно ФР или их совокупность у конкретного пациента определили высокий риск события. Это является существенным недостатком данного подхода и требует решения проблемы. Необходимо обеспечивать визуализацию найденных связей между входными признаками и исходом, чтобы врач лучше понимал результаты работы модели. Необходимо тщательно изучать и оценивать производительность моделей МО с использованием различных метрик оценки моделей, поскольку точность прогнозирования может существенно различаться. При этом не обязательно применять сложные модели МО, потому что они могут давать выше точность прогнозирования, в некоторых случаях более простые модели могут работать лучше.

Проверка работы моделей на внешних наборах данных и в реальной клинической практике

С 2018г опубликованы работы, в которых была показана значимость внешней валидации моделей МО, т.к. метрики их точности в реальной клинической практике и на обучаемых данных могут значительно отличаться. Rasmy L, et al. провели исследование изменения точности работы моделей МО на данных ЭМК различных медицинских центров. Для этого они использовали модель RETAIN прогнозирования развития СН на основе рекуррентных нейронных сетей (RNN), которая была предложена в 2016г Choi (ассурагу 87%) [51, 52], и сравнили ее с собственной версией этой модели, обученной дру-

гими данными, показав отличия полученных метрик работы модели от изначально заявленных [53]. Park J, et al. разработали модели для прогнозирования цереброваскулярных событий у пациентов с АГ, используя для обучения базу данных национальной скрининговой программы Южной Кореи со сведениями о 514 тыс. пациентах, прошедших профилактический медицинский осмотр. Валидация моделей осуществлялась на внешнем наборе данных из 1 млн пациентов (2,2% от числа граждан страны). При внутреннем тестировании лучшим методом стал многослойный персептрон, а при внешней валидации — RF (ассурагу 80,6% и 76,9%, соответственно) [54]. Важным результатом этой работы является доказательство того, что даже на большом наборе данных для обучения, большом числе признаков и разнообразных методах МО, внешняя валидация на независимом наборе данных показывает отличающиеся метрики точности модели. Mezzatesta S, et al. проверили работу модели, прогнозирующей ухудшение ССЗ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Авторы использовали 2 набора данных: итальянский и американский. Модель, созданная при помощи нелинейной SVC, показала различную точность на итальянском (95,25%) и американском (92,15%) наборах данных [55]. Mansoor H, et al. провели внешнюю валидацию модели прогнозирования госпитальной летальности у женщин с ИМ с подъемом сегмента ST. Модель, созданная при помощи логистической регрессии (LR) и 32 входных признаков, продемонстрировала предсказательную точность 89% на наборе данных при обучении и 81% на внешних данных [56]. Sung JM, et al. использовали данные 514 тыс. пациентов из Национальной базы скрининга здоровья Южной Кореи для создания и 13 тыс. пациентов Роттердамского исследования для внешней валидации модели предсказания развития ССЗ. Точность модели с алгоритмом ГО при обучении составила 0,96, внешней валидации 0,9 [57]. Segar MW, et al. провели внешнюю валидацию модели, оценивающей риск СН у пациентов с СД 2 типа. В результате проспективного наблюдения было показано, что алгоритм случайного леса имеет лучшую способность классификации, чем регрессия Кокса (С-индекс 0,77 и 0,73, соответственно) и приемлемую калибровку (статистика Хосмера-Лемешова $\chi^2=9,63$, $p=0,29$) в используемом наборе данных. Проверка модели на внешнем источнике данных также показала хорошую дискриминацию (С-индекс 0,74 и 0,70, соответственно) и приемлемую калибровку ($p \geq 0,20$ для обоих) [58].

Анализ публикаций по этой теме позволяет сделать ряд выводов:

1. Целесообразно проводить валидацию моделей на внешних наборах данных, которые не использовались на этапе МО, в т.ч. проспективную валидацию.

Таблица 1

**Перспективы МО в повышении эффективности выявления пациентов
высокого риска и предсказания различных событий, связанных с ССЗ**

№	Вывод	Ссылки
1	Точность предсказания различных ССС у моделей, созданных методами МО, выше, чем у алгоритмов, используемых в клинических рекомендациях и шкалах.	14, 15, 18, 19, 22-26, 28, 33-35, 37, 42, 43, 49, 54, 56
2	Различные методы МО дают разную точность модели, поэтому при их создании целесообразно использовать весь доступный математический аппарат для выбора наиболее точной предсказательной модели.	10, 14-16, 18, 21, 22, 24-27, 30, 32-34, 36-38, 40, 42, 44-47, 49, 50, 52, 54, 55, 58
3	Созданные с помощью МО модели потенциально могут иметь сложность понимания полученного результата, поэтому требуется визуализация и интерпретация полученных зависимостей, и объяснение результата модели для врача.	14, 16, 20, 22, 24, 31, 34, 57
4	Использование максимального количества данных в качестве входных параметров модели позволяет повышать точность предсказания событий/классификации, но в различных исследованиях данные по этому наблюдению противоречивы.	14, 15, 24, 26-28, 30-37, 47, 49, 52, 56
5	Использование всех доступных признаков позволяет открывать новые зависимости и предикторы заболеваний, которые могут быть неожиданными для исследователей.	10, 14, 16, 20, 22, 26, 28, 30, 34, 35, 37, 42, 47
6	Большое число записей в наборе данных, используемом для МО, повышает точность предсказания модели, но имеет при этом предел такого повышения.	22-24, 28, 30, 36, 37, 45, 52
7	Качество наборов данных является критически важным для точности работы модели, т.к. ошибки или пропуски в данных влияют на точность также существенно, как и правильность использования методов МО.	10, 34, 35, 37, 50, 52
8	Внешняя валидация моделей на наборах данных, не использованных при обучении и внутреннем тестировании, целесообразна для получения дополнительных доказательств клинической эффективности модели и проверки ее метрик в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике.	35, 37, 42, 52, 54, 57

Сокращения: МО — машинное обучение, ССС — сердечно-сосудистые события.

2. Точность применения одной и той же модели может существенно отличаться в зависимости от медицинских организаций, рас, половозрастных групп, числа врачебных осмотров.

3. Модель, обученная на данных одной когорты, как правило, дает более низкую точность на данных другой когорты той же самой популяции, её снижение может составлять 3-12%.

4. Применение модели в той медицинской организации, на которой был создан набор для обучения, дает, как правило, максимальные показатели точности.

5. Модель, обученная на обобщенном наборе данных, как правило, дает лучшую точность, демонстрируя тем самым ценность больших данных, однако характеризуется вариабельностью метрик. Это означает, что клиническое применение единой модели для всех медицинских организаций должно быть тщательно продуманным и выверенным шагом.

6. Точность моделей постепенно улучшается с увеличением размера выборки, что указывает на свойство насыщения моделей по мере роста данных для обучения.

7. Внешняя валидация моделей в целом подтвердила выводы предыдущих исследований о преимуществах глубокого МО, но в то же время показала, что точность работы моделей на основе ГО все равно снижается по сравнению со значением, полученным при внутреннем тестировании.

Заключение

Проанализированные публикации свидетельствуют, что применение методов МО на основе “больших данных” позволяет создавать действительно более точные модели для выявления пациентов высокого риска и/или предсказания различных ССС по сравнению с используемыми в настоящее время шкалами и алгоритмами. Более того, МО извлеченных из ЭМК наборов данных позволяет проводить перспективные исследования и разработки, включая получение новых знаний о влиянии различных ФР и их комбинаций на течение ССЗ. Основные выводы авторов о перспективах МО в части профилактики ССЗ представлены в таблице 1.

Анализ существующих публикаций о применении МО для построения моделей прогнозирования ССЗ показывает перспективность использования данной технологии с целью улучшения прогностических возможностей оценки рисков, что, в свою очередь, является важным для дальнейшего повышения эффективности профилактических действий, сокращения заболеваемости и смертности от ССЗ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russ.) Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983.
- Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
- WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. (In Russ.) ВОЗ. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 годы. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789244506233_rus.pdf.
- WHO. Global Situation Report on Noncommunicable Disease, 2014. (In Russ.) ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2014. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/WHO_NMH_NVI_15.1_rus.pdf.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Damen JA, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*. 2016;353:i2416. doi:10.1136/bmj.i2416.
- Rossello X, Dorrestein J AN, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(14):1534-44. doi:10.1177/2047487319846715.
- Benjamins JW, Hendriks T, Knuuti J, et al. A primer in artificial intelligence in cardiovascular medicine. *Netherlands Heart Journal*. 2019;27:392-402. doi:10.1007/s12471-019-1286-6.
- Hemingway H, Asselbergs FW, Danesh J, et al. Innovative Medicines Initiative 2nd programme, Big Data for Better Outcomes, BigData@Heart Consortium of 20 academic and industry partners including ESC. Big data from electronic health records for early and late translational cardiovascular research: challenges and potential. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1481-95. doi:10.1093/eurheartj/ehx487.
- Song X, Mitnitski A, Cox J, Rockwood K. Comparison of machine learning techniques with classical statistical models in predicting health outcomes. *Stud Health Technol Inform*. 2004;107(Pt 1):736-40. doi:10.3233/978-1-60750-949-3-736.
- Wu J, Roy J, Stewart WF. Prediction modeling using EHR data: challenges, strategies, and a comparison of machine learning approaches. *Medical Care*. 2010;48(6 Suppl):S106-13. doi:10.1097/MLR.0b013e3181de9e17.
- Weiss JC, Natarajan S, Peissig PL, et al. Machine Learning for Personalized Medicine: Predicting Primary Myocardial Infarction from Electronic Health Records. *AI Magazin*. 2012;33(4):33-45. doi:10.1609/aimag.v33i4.2438.
- VanHouten JP, Starmer JM, Lorenzi NM, et al. Machine learning for risk prediction of acute coronary syndrome. *AMIA Annu Symp Proc*. 2014:1940-9. eCollection 2014.
- Dai W, Brisimi TS, Adams WG, et al. Prediction of hospitalization due to heart diseases by supervised learning methods. *Int J Med Inform*. 2015;84(3):189-97. doi:10.1016/j.ijmedinf.2014.10.002.
- Tay D, Poh CL, Kitney RI. A novel neural-inspired learning algorithm with application to clinical risk prediction. *Journal of Biomedical Informatics*. 2015;54:305-14. doi:10.1016/j.jbi.2014.12.014.
- Loghmanpour NA, Kanwar MK, Druzdzel MJ, et al. A new Bayesian network-based risk stratification model for prediction of short-term and long-term LVAD mortality. *ASAIO J*. 2015;61(3):313-23. doi:10.1097/MAT.0000000000000209.
- Churpek MM, Yuen TC, Winslow C, et al. Multicenter Comparison of Machine Learning Methods and Conventional Regression for Predicting Clinical Deterioration on the Wards. *Crit Care Med*. 2016;44(2):368-74. doi:10.1097/CCM.0000000000001571.
- Narain R, Saxena S, Goyal AK. Cardiovascular risk prediction: a comparative study of Framingham and quantum neural network based approach. *Patient Preference and Adherence*. 2016;10:1259-70. doi:10.2147/PPA.S108203.
- Motwani M, Dey D, Berman DS, et al. Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(7):500-7. doi:10.1093/eurheartj/ehw188.
- Jae Kwon Kim, Sanggil Kang. Neural Network-Based Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Feature Correlation Analysis. *Journal of Healthcare Engineering*. 2017:2780501. doi:10.1155/2017/2780501.
- Shouval R, Hadanny A, Shlomo N, et al. Machine learning for prediction of 30-day mortality after ST elevation myocardial infarction: An Acute Coronary Syndrome Israeli Survey data mining study. *Int J Cardiol*. 2017;246:7-13. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.067.
- Nanayakkara S, Fogarty S, Tremere M, et al. Characterising risk of in-hospital mortality following cardiac arrest using machine learning: A retrospective international registry study. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002709. doi:10.1371/journal.pmed.1002709.
- Kakadiaris IA, Vrigkas M, Yen AA, et al. Machine Learning Outperforms ACC/AHA CVD Risk Calculator in MESA. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:e009476. doi:10.1161/JAHA.118.009476.
- Dimopoulos A, Nikolaidou M, Caballero FF, et al. Machine learning methodologies versus cardiovascular risk scores, in predicting disease risk. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18:179. doi:10.1186/s12874-018-0644-1.
- Quesada JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillén VF, et al. Machine learning to predict cardiovascular risk. *The International Journal of Clinical Practice*. 2019;73(10):e13389. doi:10.1111/ijcp.13389.
- Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-101. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311312.
- Ren Y, Fei H, Liang X, et al. A hybrid neural network model for predicting kidney disease in hypertension patients based on electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19:51. doi:10.1186/s12911-019-0765-4.
- Samad MD, Ulloa A, Wehner GJ, et al. Predicting Survival From Large Echocardiography and Electronic Health Record Datasets: Optimization With Machine Learning. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):681-9. doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.026.
- Zack CJ, Senecal C, Kinar Y, et al. Leveraging Machine Learning Techniques to Forecast Patient Prognosis After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(14):1304-11. doi:10.1016/j.jcin.2019.02.035.
- Dinh A, Miertschin S, Young A, et al. A data-driven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):211. doi:10.1186/s12911-019-0918-5.
- Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, et al. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202344. doi:10.1371/journal.pone.0202344.
- Pieszko K, Hiczkiewicz J, Budzianowski P, et al. Machine-learned models using hematological inflammation markers in the prediction of short-term acute coronary syndrome outcomes. *J Transl Med*. 2018;16(1):334. doi:10.1186/s12967-018-1702-5.
- Angraal S, Mortazavi BJ, Gupta A, et al. Machine Learning Prediction of Mortality and Hospitalization in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(1):12-21. doi:10.1016/j.jchf.2019.06.013.
- Weng SF, Reys J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *Plos One*. 2017;12(4):e0174944. doi:10.1371/journal.pone.0174944.
- Ye C, Fu T, Hao S, et al. Prediction of Incident Hypertension Within the Next Year: Prospective Study Using Statewide Electronic Health Records and Machine Learning. *J Med Internet Res*. 2018;20(1):e22. doi:10.2196/jmir.9268.
- Mallya S, Srivastava N, Arai TJ, et al. Effectiveness of LSTMS in predicting congestive heart failure onset. 2019. Available from: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1902/1902.02443.pdf>.
- Wallert J, Tomasoni M, Madison G, et al. Predicting two-year survival versus non-survival after first myocardial infarction using machine learning and Swedish national register data. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2017;17(1):99. doi:10.1186/s12911-017-0500-y.
- Golas SB, Shibahara T, Agboola S, et al. A machine learning model to predict the risk of 30-day readmissions in patients with heart failure: a retrospective analysis of electronic medical records data. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2018;18(1):44. doi:10.1186/s12911-018-0620-z.
- Xia E, Du X, Mei J, et al. Outcome-Driven Clustering of Acute Coronary Syndrome Patients Using Multi-Task Neural Network with Attention. *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:457-61. doi:10.3233/SHTI190263.
- Sakr S, Elshawi R, Ahmed A, et al. (2018). Using machine learning on cardiorespiratory fitness data for predicting hypertension: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195344. doi:10.1371/journal.pone.0195344.
- Daghistan TA, Elshawi R, Sakr S, et al. Predictors of in-hospital length of stay among cardiac patients: A machine learning approach. *Int J Cardiol*. 2019;288:140-7. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.046.
- Kendall S, Kulkarni P, Rosenberg AD, Wang J. Supervised Machine-learning Predictive Analytics for Prediction of Postinduction Hypotension. *Anesthesiology*. 2018;129(4):675-88. doi:10.1097/ALN.0000000000002374.
- Meyer A, Zverinski D, Pfahringer B, et al. Machine learning for real-time prediction of complications in critical care: a retrospective study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(12):905-14. doi:10.1016/S2213-2600(18)30300-X.
- Xu F, Zhu J, Sun N, et al. Development and validation of prediction models for hypertension risks in rural Chinese populations. *J Glob Health*. 2019;9(2):020601. doi:10.7189/jogh.09.020601.

45. Chen Y, Qi B. Representation learning in intraoperative vital signs for heart failure risk prediction. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):260. doi:10.1186/s12911-019-0978-6.
46. Barrett LA, Payrovnaziri SN, Bian J, He Z. Building Computational Models to Predict One-Year Mortality in ICU Patients with Acute Myocardial Infarction and Post Myocardial Infarction Syndrome. Available from: <https://arxiv.org/pdf/1812.05072.pdf>.
47. Payrovnaziri SN, Barrett LA, Bis D, et al. Enhancing Prediction Models for One-Year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction and Post Myocardial Infarction Syndrome. *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:273-7. doi:10.3233/SHTI190226.
48. Cheon S, Kim J, Lim J. The Use of Deep Learning to Predict Stroke Patient Mortality. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11):e1876. doi:10.3390/ijerph16111876.
49. Alaa AM, Bolton T, Di Angelantonio E, et al. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0213653. doi:10.1371/journal.pone.0213653.
50. Padmanabhan M, Yuan P, Chada G, Nguyen HV. Physician-Friendly Machine Learning: A Case Study with Cardiovascular Disease Risk Prediction. *J Clin Med*. 2019;8(7):e1050. doi:10.3390/jcm8071050.
51. Choi E, Bahadori MT, Kulas JA, et al. RETAIN: an interpretable predictive model for healthcare using reverse time attention mechanism. *Adv. Neural Inf. Process. Syst*. 2016;3504-12. Available from: <https://arxiv.org/pdf/1608.05745.pdf>.
52. Choi E, Schuetz A, Stewart WF, Sun J. Using recurrent neural network models for early detection of heart failure onset. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24(2):361-70. doi:10.1093/jamia/ocw112.
53. Rasmy L, Wu Y, Wang N, et al. A study of generalizability of recurrent neural network-based predictive models for heart failure onset risk using a large and heterogeneous EHR data set. *J Biomed Inform*. 2018;84:11-6. doi:10.1016/j.jbi.2018.06.011.
54. Park J, Kim JW, Ryu B, et al. Patient-Level Prediction of Cardio-Cerebrovascular Events in Hypertension Using Nationwide Claims Data. *J Med Internet Res*. 2019;21(2):e11757. doi:10.2196/11757.
55. Mezzatesta S, Torino C, Meo P, et al. A machine learning-based approach for predicting the outbreak of cardiovascular diseases in patients on dialysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;177:9-15. doi:10.1016/j.cmpb.2019.05.005.
56. Mansoor H, Elgendy IY, Segal R, et al. Risk prediction model for in-hospital mortality in women with ST-elevation myocardial infarction: A machine learning approach. *Heart Lung*. 2017;46(6):405-11. doi:10.1016/j.hrtlng.2017.09.003.
57. Sung JM, Cho IJ, Sung D, et al. Development and verification of prediction models for preventing cardiovascular diseases. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222809. doi:10.1371/journal.pone.0222809.
58. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization Among Patients With Diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care* 2019;42(12):2298-306. doi:10.2337/dc19-0587.

Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий

Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В.

Необструктивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий имеет в целом благоприятный прогноз, однако ряд работ свидетельствуют, что при отсутствии обструктивного атеросклероза нельзя полностью исключить риск развития таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная сердечная смерть и декомпенсация хронической сердечной недостаточности, которые могут быть связаны с наличием микроваскулярной дисфункции (МД). Однако в связи с малым диаметром сосудов ни одна из используемых в клинической практике визуализирующих методик не позволяет оценить морфологические изменения на уровне микроциркуляторного русла. На сегодняшний день наиболее хорошо зарекомендовавшими себя методами оценки миокардиальной перфузии являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда. Возможность количественной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва позволяет ОФЭКТ и ПЭТ быть методами выбора для неинвазивной диагностики МД. Настоящий обзор посвящен современным данным о клинической значимости радионуклидной диагностики МД у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Ключевые слова: микроваскулярная дисфункция, необструктивное поражение коронарных артерий, миокардиальный кровоток, коронарный резерв, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

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

Мальцева А. Н.* — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X,

Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maltseva.alina.93@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, ГХС — гиперхолестеринемия, ДОФЭКТ — динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КР — коронарный резерв, ЛЖ — левый желудочек, МД — микроваскулярная дисфункция, МК — миокардиальный кровоток, МЦР — микроциркуляторное русло, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, CZT — кадмий-цинк-теллурические детекторы, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 26.10.2021

Рецензия получена 18.11.2021

Принята к публикации 25.11.2021



Для цитирования: Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4746. doi:10.15829/1560-4071-2021-4746

Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease

Maltseva A. N., Mochula A. V., Kopyeva K. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V.

Non-obstructive coronary artery disease is generally considered as a favorable type of pathology, however, a number of studies indicate that in non-obstructive atherosclerosis, the risk of such cardiovascular events as myocardial infarction, ischemic stroke, sudden cardiac death and decompensated heart failure cannot be completely ruled out. This may be due to microvascular dysfunction. However, due to the small diameter of vessels, none of the imaging techniques used in clinical practice makes it possible to assess microvascular morphology. To date, the most well-established methods for assessing myocardial perfusion are single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). The ability to quantify myocardial blood flow and coronary flow reserve allows SPECT and PET to be the methods of choice for non-invasive diagnosis of microvascular dysfunction. This review is devoted to current data on the clinical significance of radionuclide diagnosis of microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease.

Keywords: microvascular dysfunction, non-obstructive coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary reserve, single-photon emission computed tomography, myocardial positron emission tomography.

Relationships and Activities: none.

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

Maltseva A. N.* ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Kopyeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
maltseva.alina.93@gmail.com

Received: 26.10.2021 **Revision Received:** 18.11.2021 **Accepted:** 25.11.2021

For citation: Maltseva A. N., Mochula A. V., Kopyeva K. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4746. doi:10.15829/1560-4071-2021-4746

Необструктивное атеросклеротическое поражение (<50%) коронарных артерий (КА) считается в целом благоприятным признаком, однако ряд работ свидетельствует, что при отсутствии обструктивного атеросклероза нельзя полностью исключить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС): инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1-3].

По данным проекта Women's Ischemia Syndrome Evaluation, частота наступления сердечной смерти у женщин в десятилетнем периоде наблюдения составляла 11% при необструктивном атеросклеротическом процессе и 6% на фоне неизмененных КА [4]. Во многих регистрах документально подтверждено, что лечение пациентов с симптоматической необструктивной ишемической болезнью сердца (ИБС) является максимально затратным, что связано в основном с частыми госпитализациями по поводу прогрессирования стенокардии и декомпенсации ХСН [5, 6].

Предполагают, что у 2/3 пациентов с типичной стенокардией и подтвержденным отсутствием обструктивного атеросклероза, клиническое состояние может быть обусловлено нарушениями на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) [7, 8].

В связи с малым диаметром сосудов ни одна из используемых в клинической практике визуализирующих методик не позволяет оценить морфологические изменения на уровне МЦР [9]. Однако на сегодняшний день имеются неинвазивные методы исследования, с помощью которых представляется возможным оценить состояние перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Наиболее хорошо зарекомендовавшими себя методами идентификации ишемии миокарда являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда [10]. Возможность количественной оценки миокардиального кровотока (МК) и коронарного резерва (КР) позволяет ПЭТ и ОФЭКТ быть методами выбора для неинвазивной диагностики микроваскулярной дисфункции (МД) [2].

Цель обзора

Представить современные данные о клинической значимости радионуклидной диагностики МД у пациентов с ИБС и необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

Методы исследования

При подготовке литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, eLibrary. Поиск проводился среди работ, опубликованных с 2016 по 2021 гг.

Использованные ключевые слова: coronary microcirculation, microvascular dysfunction, endothelial dysfunction, INOCA, nonobstructive coronary atherosclerosis, without obstructive coronary atherosclerosis, SPECT,

dynamic SPECT, PET, myocardial blood flow, myocardial flow reserve, coronary flow reserve, микроваскулярная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, необструктивный атеросклероз КА.

Микроваскулярная дисфункция

МД — это клинический синдром, характеризующийся нарушением регуляции сосудистого тонуса на уровне МЦР [11]. Клинически это состояние проявляется болью и/или одышкой при физической нагрузке с отсутствием эффекта от приема нитрат-содержащих препаратов, т.к. их мишенью являются эпикардальные артерии [1, 7]. В связи с этим МД является в настоящее время мишенью для изменения образа жизни пациентов (диета, физические нагрузки) и назначения лекарственных препаратов (липид-снижающая терапия и др.) [8].

При МД имеет место дисбаланс между вазодилатационными и вазоконстрикторными механизмами регуляции сосудистой стенки, что инициирует развитие ишемического каскада [11]. Это характеризуется неспособностью сосудов расширяться и увеличивать МК для удовлетворения потребностей миокарда в кислороде [2, 3, 12].

Немаловажную роль в патогенезе МД играют факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): дислипидемия, гиперхолестеринемия (ГХС), сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ожирение, курение, гиподинамия, отягощенная наследственность по ССЗ [2, 12-14]. Кроме этого, причинами могут быть другие клинические состояния: стеноз аортального клапана (АК), хроническая болезнь почек (ХБП), хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз и т.д.) [1, 14].

На сегодняшний день термин “микроваскулярная стенокардия” в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к коду I20.8 “Другие формы стенокардии”. В последней версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (2019г) термин “микрососудистая стенокардия” сохраняется в классификации возможных вариантов развития хронического коронарного синдрома [10].

В 2018г Coronary Vasomotion Disorders International Study Group опубликовали обновленные клинические критерии МД, которые включают в себя: 1. клинические симптомы, указывающие на ишемию миокарда; 2. объективное подтверждение ишемии миокарда; 3. отсутствие обструктивного атеросклеротического поражения КА и/или фракционный резерв кровотока >0,80; 4. подтверждение снижения МК и КР. Для постановки диагноза требуется наличие всех четырех критериев [9]. В 2020г Padró T, et al. представили новую версию клинической классификации МД в зависимости от тяжести ИБС, в которой

пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА вошли в группу с МД при хроническом коронарном синдроме [14].

Объективно ишемию подтверждают при проведении нагрузочных и фармакологических стресс-тестов следующими методиками: стресс-электрокардиография, стресс-эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-магнитно-резонансная томография, радионуклидные методы исследования (ОФЭКТ и ПЭТ). При выполнении которых используются стресс-агенты (аденозинтрифосфат, аденозин, регаденозон и дипиридамол), способные в 3-4 раза увеличивать коронарный кровоток по механизму эндотелий-зависимой вазодилатации.

Для подтверждения четвертого критерия выполняют инвазивные методики, при использовании которых КР должен быть $\leq 2,0$, а индекс микрососудистого сопротивления > 25 [9, 12, 14]. Данный критерий является самым обсуждаемым в научном сообществе. Имеется ряд современных неинвазивных методов исследования, которые способны оценить состояние МК и КР, к ним относятся стресс-ЭхоКГ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ПЭТ, ОФЭКТ.

Значение ПЭТ и ОФЭКТ в диагностике МД

Метод ПЭТ является наиболее валидизированным, информативным и обоснованным, с точки зрения коронарной физиологии, в диагностике МД, т.к. позволяет получить количественные значения МК во время стресс-теста и в покое (в мл/мин/г), а также их отношение — КР [2, 10, 15]. КР отражает не только гемодинамическую значимость стенозов КА, но и состояние МЦР, позволяя оценить влияние диффузного атеросклеротического и необструктивного поражения на миокардиальную перфузию [2]. Значение ПЭТ в обследовании пациентов с МД и необструктивным атеросклеротическим поражением КА представлено в ряде обзоров и метаанализов [1, 7, 12, 14].

В одноцентровом исследовании ($n=1218$) Murthy VL, et al. было показано, что МД широко распространена у пациентов с подозрением на ИБС, а сниженный КР ($< 2,0$) по данным ПЭТ с рубидием-82 (^{82}Rb) выступает значимым предиктором развития таких НССС, как внезапная сердечная смерть, ИМ, поздняя реваскуляризация и госпитализация по поводу ХСН в течение периода наблюдения 1,3 (0,5; 2,3) года [5]. Дальнейшие работы этих авторов свидетельствуют, что нарушение глобального КР ($< 1,6$) связано с развитием НССС независимо от наличия обструктивного атеросклеротического процесса в КА и индекса коронарного кальция по шкале Агатстона [2].

Опубликованы многочисленные работы, демонстрирующие, что нарушения миокардиальной перфузии могут развиваться и при отсутствии обструктивного поражения КА, при диффузном необструктивном атеросклеротическом процессе или даже при неизме-

ненных КА [16-18]. Наличие стресс-индуцированной ишемии у таких пациентов может приводить к развитию диастолической дисфункции при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ, и в дальнейшем к прогрессированию ХСН [17]. Crea F, et al. предположили, что в таком случае можно говорить о ключевой роли МД в развитии стенокардитических жалоб и стресс-индуцированных дефектов миокардиальной перфузии [16]. Однако стоит учитывать, что наличие МД и необструктивного атеросклеротического поражения коронарного русла не всегда могут проявляться наличием дефектов перфузии при полуколичественном анализе скintiграфических изображений [19]. Это одна из главных причин сомнения в диагностических возможностях данного метода среди медицинского сообщества за последнее десятилетие [19]. Одним из ограничений стандартной перфузионной скintiграфии миокарда является отсутствие возможности оценить конкретный вклад отдельных сосудистых отделов КА (артерии, преартериолы, артериолы) в генезе ишемии [20]. На сегодняшний день в клинической практике существует проблема с интерпретацией данных радионуклидных методов в клинических ситуациях, когда возможна недооценка выявленной ишемии [12, 20]. При наличии у пациентов с необструктивным поражением КА стресс-индуцированных дефектов перфузии, данную картину нельзя однозначно трактовать как ложноотрицательный результат. Такие лица требуют дообследования, т.к. есть вероятность установить наличие МД, которая в дальнейшем может привести к НССС [1].

Внедрение в клиническую практику гамма-камер нового поколения, оснащенных полупроводниковыми высокочувствительными кадмий-цинк-теллуридными детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT), позволило проводить динамическую ОФЭКТ (дОФЭКТ) подобно ПЭТ и получать количественные данные о глобальном и региональном МК и КР [21-23]. За последнее десятилетие проводился ряд работ, посвященных изучению состояния МК и КР, полученных методом CZT дОФЭКТ, в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения сосудов: была показана высокая корреляция данных показателей с результатами ПЭТ, инвазивной коронароангиографией и фракционным резервом кровотока, что подтвердило высокую диагностическую точность CZT дОФЭКТ для идентификации гемодинамически значимых стенозов у пациентов с обструктивной формой ИБС [23-25].

Патологические состояния и синдромы, сопровождающиеся МД

Учитывая, что в патогенезе МД важную роль играют классические ФР развития ССЗ и ряд других клинических состояний, за последние 25 лет проводились исследования взаимосвязи показателей миокардиальной перфузии, МК и КР с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, ХСН

Таблица 1

Краткие результаты исследований МД при различных патологических состояниях и синдромах

Автор, год	Количество (n) и группы пациентов	Метод исследования	Результат
Сергиенко, 2021 [26]	n=76 с факторами риска, без ИБС	ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ	Индекс гетерогенности перфузии коррелировал с ЛНП, ИМТ, ОТ
Сергиенко, 2017 [27]	n=32 с семейной ГХС и ИБС, n=36 с семейной ГХС и без ИБС	ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ	Индекс гетерогенности перфузии в покое коррелировал с ОХС и ЛНП
Pitkänen, 1999 [28]	n=21 с семейной ГХС, n=21 здоровые добровольцы	ПЭТ с ^{15}O -H ₂ O	Стресс-индуцированный МК был ниже у пациентов с ГХС
Yokoyama, 1996 [29]	n=11 с семейной ГХС, n=11 со вторичной ГХС, n=11 здоровые добровольцы	ПЭТ с ^{13}N -NH ₃	Стресс-индуцированный МК и КР были ниже у пациентов с семейной ГХС
Kaufmann, 2000 [30]	n=19 с ОХС $\geq 6,5$ ммоль/л, n=61 с ОХС $< 6,5$ ммоль/л	ПЭТ с ^{15}O -H ₂ O	КР имел обратную отрицательную взаимосвязь с ЛНП у пациентов с ГХС
Ferenczi, 2021 [31]	n=75 с известной ИБС, n=75 без ИБС	CZT ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином	МК в покое коррелировал с ОХС, ТГ, наличием СД, стресс-индуцированный МК с наличием СД
Сергиенко, 2017 [32]	n=60 с семейной ГХС и без ИБС. Период наблюдения: 11,7 $\pm$ 0,6 мес.	ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ	Миокардиальная перфузия ухудшалась у 35% пациентов, не принимающих розувастатин
Wielepp, 2005 [33]	n=26 с ГХС. Период наблюдения: 4,6 $\pm$ 1,8 мес.	ПЭТ с ^{13}N -NH ₃	Прием аторвастатина приводил к улучшению МК и КР на 15-30%
Ilveskoski, 2007 [34]	n=25 с ГХС и принимающие статины, n=26 с ГХС и принимающие плацебо. Период наблюдения: 6 мес.	ПЭТ с ^{15}O -H ₂ O	Прием правастатина приводил к улучшению МК и КР на 15-30%
Gaudieri, 2021 [35]	n=136 с резистентной АГ, n=381 с контролируемой АГ. Период наблюдения: 38 мес.	ПЭТ с ^{82}Rb	Пациенты с резистентной АГ имели сниженные стресс-индуцированный МК и КР. КР выступал независимым предиктором НССС
Zellweger, 2017 [37]	n=400 с СД (87 с дефектами перфузии). Период наблюдения: 743 $\pm$ 77 дней.	ОФЭКТ с ^{99m}Tc -сестамиби	СД выступал независимым предиктором нарушения миокардиальной перфузии
Murthy, 2012 [38]	n=1172 с СД и без ИБС, n=1611 без СД. Период наблюдения: 1,4 (0,7; 3,2) лет.	ПЭТ с ^{82}Rb	Пациенты с СД и без ИБС и сниженным КР ($\leq 1,6$) имели годовую сердечную смертность, аналогичную пациентам с ИБС без СД
Assante, 2021 [39]	n=451 с СД и без ИБС, n=451 без СД и ИБС. Период наблюдения: 44 (4; 106) мес.	ПЭТ с ^{82}Rb	Сниженный КР ($< 2,0$) и ИМТ являлись выступали независимыми предикторами НССС
Bajaj, 2018 [41]	n=398 с ожирением и без ИБС. Период наблюдения: 5,6 (3,9; 7,1) лет	ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -NH ₃	Сниженный КР ($< 1,7$) был ассоциирован с высоким значением ИМТ и являлся независимым предиктором НССС
Gimelli, 2017 [17]	n=60 со стенозами КА 20-50%, n=135 с нормальными КА или стенозами $< 20\%$	CZT ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином	Пациенты со стенозами 20-50% имели более выраженные стресс-индуцированные дефекты миокардиальной перфузии. Постстрессовая пиковая скорость наполнения обратно коррелировала с выраженностью стресс-индуцированных дефектов перфузии
Nitta, 2020 [43]	n=110 со стенозами $< 50\%$ в стволе левой КА и $< 75\%$ в КА	ОФЭКТ с ^{201}Tl	Постстрессовая пиковая скорость наполнения обратно коррелировала с индексом ишемии и являлась независимым предиктором ишемии
Taqueti, 2017 [2]	n=140 женщин и n=189 мужчин с неструктурным атеросклерозом КА. Период наблюдения: 3,0 (1,7; 4,4) лет	ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -NH ₃	Сниженный КР ($< 1,6$) являлся независимым предиктором НССС у женщин
Zhou, 2020 [45]	n=155 с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ, n=39 с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ. Период наблюдения: 8,75 (4,56; 10,04) лет	ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -NH ₃	КР и NT-proBNP имели обратную корреляционную связь
Taqueti, 2018 [46]	n=108 с КР $< 2,0$, n=93 с КР $\geq 2,0$. Период наблюдения: 4,1 (1,4; 6,6) лет	ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -NH ₃	КР $< 1,8$ был ассоциирован с высокой частотой госпитализаций по поводу ХСНсФВ
Bajaj, 2018 [47]	n=116 с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n=236 с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² . Период наблюдения: 4,4 (1,2; 7,7) лет	ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -NH ₃	Пациенты с ХБП 3 стадии и выше имели сниженные МК и КР, КР коррелировал с СКФ. КР $< 1,5$ выступал независимым предиктором НССС
Zhou, 2021 [49]	n=43 со стенозом АК, n=43 без стеноза АК. Период наблюдения: 7,27 лет.	ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -NH ₃	Снижение КР коррелировало тяжестью стенозирования АК. КР выступал независимым предиктором НССС

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КР — коронарный резерв, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — миокардиальный кровоток, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОТ — объем талии, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ОХС — общий холестерин, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, CZT — кадмий-цинк-теллурические детекторы, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), ХБП, ГХС, АГ, СД, ожирением и др. [1, 12-14]. В данном разделе обзора рассматривается влияние на МЦР каждого клинического состояния (табл. 1). Однако необходимо принимать во внимание, что в реальной клинической практике редко можно встретить наличие всего лишь одного ФР, и часто патофизиологическими причинами развития МД является сочетание патологий.

МД и ГХС

Считается, что еще до развития атеросклероза ГХС нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет повышения активности аргиназы, увеличения продукции свободных радикалов и развития провоспалительной реакции, вследствие чего снижается биодоступность оксида азота [14].

На сегодняшний день данные о взаимосвязи между сцинтиграфическими показателями миокардиальной перфузии, МК, КР и характеристиками липидного спектра весьма противоречивы.

По данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ состояние миокардиальной перфузии у пациентов без установленного диагноза ИБС и наличием ГХС характеризуется визуально неравномерным накоплением радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ без выраженных стресс-индуцированных дефектов [26, 27]. В таком случае стандартные индексы перфузионной сцинтиграфии миокарда могут не демонстрировать статистически значимых взаимосвязей с показателями липидного спектра. В этой связи было предложено использовать количественный индекс гетерогенности миокардиальной перфузии, который показал прямую корреляцию с уровнем общего холестерина и липопротеинов низкой плотности ($\rho=0,3-0,45$) [26, 27].

В ряде работ, выполненных на малых ($n=20-60$) выборках пациентов по оценке МК и КР, по данным ПЭТ, у пациентов с ГХС были получены неоднозначные результаты. В частности, в работах Pitkänen OP, et al. [28] и Yokoyama I, et al. [29] были описаны сниженные значения стресс-индуцированного МК при ГХС. При этом Kaufmann PA, et al. [30] описывают нормальными количественными данными ПЭТ при ГХС, хотя и указывают на наличие обратной корреляционной связи стресс-индуцированного МК с биохимическими показателями липидного спектра.

В работе с использованием метода CZT ОФЭКТ значения МК в покое имели корреляционные взаимосвязи с общим холестерином ($\rho=0,133$) и триглицеридами ($\rho=-0,09$) [31].

Особый интерес представляет оценка влияния липидснижающей терапии (статины и др.) на сцинтиграфические показатели МД, т.к. известно, что данная группа лекарственных препаратов улучшает функцию эндотелия сосудов. Более того, улучшение МД можно рассматривать как одну из мишеней и суррогатных конечных точек липидснижающей терапии [8].

Было показано, что через 1 год наблюдения миокардиальная перфузия, по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, визуально ухудшалась только у 18% пациентов, которые принимали розувастатин (в дозировке 10-40 мг/сут.), vs 35% в группе не принимающих статины [32]. В небольших исследованиях, проведенных при помощи ПЭТ с ^{13}N -аммонием [33] и ^{15}O -водой [34], было показано, что прием 10-80 мг аторвастатина [33] или 40 мг правастатина [34] у пациентов с ГХС сопровождался улучшением МК и КР на 15-30%. Это открывает перспективы для диагностического контроля состояния МЦР радионуклидными методами у пациентов, принимающих липидснижающую терапию [33].

МД и АГ

Высокое артериальное давление (АД) вызывает ремоделирование и повышение сопротивления сосудов, что приводит к утолщению интимы и медианной стенки артерий как результат повышенного отложения коллагена и гипертрофии гладкомышечных клеток. Возрастающая гемодинамическая нагрузка приводит к разрежению МЦР, нарушению нормальной вазодилатации, уменьшению кровотока, вследствие чего происходит снижение КР [1]. Нарушения миокардиальной перфузии, МД, структурные изменения ЛЖ (гипертрофия, фиброз) лежат в основе патогенеза диастолической дисфункции, тем самым АГ является одной из основных причин развития ХСН [1].

В недавнем исследовании Gaudieri V, et al. было показано, что пациенты с резистентной АГ, даже при отсутствии стресс-индуцированной ишемии, имели статистически значимое снижение стресс-индуцированного МК и КР, по данным ПЭТ с ^{82}Rb , при сравнении с лицами с контролируемым течением АГ. При этом по уровню коронарного кальция группы значимо не различались [35]. По результатам проспективного наблюдения (38 мес.), сниженный КР оказался независимым предиктором НССС. Данное исследование подтверждает, что у пациентов с резистентной АГ развитие МД может быть связано с ремоделированием МЦР в связи с высоким АД и сужением просвета сосудов [35].

МД и СД

При СД гипергликемия способствует активации гликолиза, полиолового и гексоаминового путей метаболизма глюкозы за счет изменения активности ряда ферментов. Увеличение свободных радикалов ведет к оксидативному стрессу в клетках эндотелия и нарушению вазомоторной функции сосудов. Уменьшение синтеза NO-синтазы и снижение биодоступности NO — звенья патогенеза эндотелиальной дисфункции [36].

При обследовании асимптомных пациентов с СД было установлено, что независимыми факторами нарушения миокардиальной перфузии, по данным ОФЭКТ, являлись мужской пол, продолжительность СД, атеросклероз периферических артерий, курение,

повышенное систолическое АД и повышенное содержание N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [37].

В исследовании Murthy VL, et al. пациенты с СД и сниженным КР ($\leq 1,6$), по данным ПЭТ с ^{82}Rb , продемонстрировали годовую сердечную смертность, аналогичную пациентам с ИБС без СД — 2,8% и 2,0%, соответственно, при наблюдении в течение 1,4 (0,7; 3,2) лет [38]. Позже Assante R, et al. продемонстрировали, что пациенты с СД 2 типа, нормальной миокардиальной перфузией и необструктивным атеросклерозом КА в 27% случаев имели сниженный КР, по данным ПЭТ с ^{82}Rb , независимо от индекса коронарного кальция по шкале Агатстона. В свою очередь, сниженный КР ($< 2,0$), возраст и индекс массы тела (ИМТ) являлись независимыми предикторами развития НССС у данной группы больных [39]. Ferenczi P, et al. также выявили наличие корреляционных связей СД с показателями СЗТ ОФЭКТ: стресс-индуцированным МК ($\rho = -0,22$) и МК в покое ($\rho = -0,12$) [31].

МД и ожирение

В патогенезе ожирения имеет значение увеличение продукции адипоцитами провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли) и адипокинов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), что приводит к повышению уровня свободных радикалов и оксидативному стрессу. Системная воспалительная реакция влечет за собой повышенную активацию симпатической нервной системы, нарушение сосудистого тонуса и развитие эндотелиальной дисфункции [40].

В упомянутом выше исследовании Сергиенко И. В. и др. у пациентов без установленного диагноза ИБС и наличием ГХС индекс гетерогенности распределения радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ, по данным ОФЭКТ с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ, имел прямую корреляцию с ИМТ ($\rho = 0,43$) и объемом талии ($\rho = 0,4$) [26].

В одноцентровом исследовании ($n = 398$) пациентов с ожирением и без подтвержденной ИБС сниженный КР ($< 1,7$), по данным ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, был ассоциирован с высоким значением ИМТ ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) и являлся сильным и самостоятельным предиктором НССС в период наблюдения 5,6 (3,9; 7,1) лет [41].

МД и курение

Курение вызывает нарушения эндотелиальной функции посредством высвобождения свободных радикалов и прооксидантных факторов, что ведет к развитию воспалительной реакции, оксидативному стрессу и нарушению функции Na^+/K^+ -АТФ-азы [42]. По данным разных авторов, несмотря на количественное содержание никотина в сигаретах, курение в любом случае вызывает значимое снижение КР по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами [42]. По данным ПЭТ с ^{15}O -водой, бессимптомные курильщики могут иметь на 21% сниженный КР по сравнению с контрольной группой ($3,8 \pm 0,6$ vs $4,6 \pm 0,9$) [11].

МД и необструктивное атеросклеротическое поражение КА

В исследовании Gimelli A, et al. у пациентов со стенозами 20-50% отмечалось более гетерогенное распределение $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосмина в миокарде ЛЖ и больше стресс-индуцированных дефектов миокардиальной перфузии (4 ± 4 vs 3 ± 3), по данным электрокардиографически-синхронизированной СЗТ ОФЭКТ, чем у группы с нормальными КА и стенозами $< 20\%$ [17]. Это свидетельствовало о наличии ишемии у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА. Стоит отметить, что по сравнению с контрольной группой, пациенты со стенозами 20-50% имели более низкие значения постстрессовой пиковой скорости наполнения (PFR): $2,5 \pm 0,9$ vs $2,9 \pm 0,8$, в условиях сохранной ФВ, которая, в свою очередь, обратно коррелировала с выраженностью стресс-индуцированных дефектов перфузии ($\rho = -0,36$) [17]. Тем самым можно предположить, что развитие диастолической дисфункции ЛЖ (ранняя стадия ишемического каскада), по данным ОФЭКТ, ассоциировано с необструктивным атеросклеротическим процессом в КА и может выступать ранним диагностическим критерием ИБС и значимым прогностическим фактором [17]. Похожие результаты были получены в исследовании Nitta K, et al. у пациентов с наличием ишемии, по данным ОФЭКТ, и со стенозами $< 50\%$ в стволе левой КА и $< 75\%$ в эпикардиальных артериях; при этом постстрессовая пиковая скорость наполнения обратно коррелировала с индексом ишемии ($\rho = -0,22$) и выступала независимым предиктором ишемии [43].

МД и ХСНсФВ

ХСНсФВ — это клинический синдром, включающий в себя типичные симптомы и объективные признаки ХСН на фоне сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) и повышения уровня NT-proBNP [44]. Кроме этого, обязательными критериями являются структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ или расширение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция, по данным ЭхоКГ [45].

В исследовании Taqueti VR, et al. при отсутствии стенозирующего атеросклероза КА, сниженный КР ($< 1,6$), определенный методом ПЭТ с ^{82}Rb или ^{13}N -аммонием, чаще встречался у женщин, по сравнению с мужчинами, 70,4% и 37,1%, соответственно. При этом у женщин со сниженным КР частота развития НССС была выше; авторы связывают это с наличием ФР, которые чаще встречались у женщин: ожирение, СД, АГ и ХСНсФВ [2].

В другом исследовании пациентов с ХСНсФВ были получены данные о наличии обратной (отрицательной) корреляционной связи между уровнем КР и NT-proBNP, $\rho = -0,29$ [45]. В данном исследовании наличие МД (КР $< 1,8$), по данным ПЭТ, структурных изменений сердца (гипертрофия ЛЖ) и диастолической дисфункции, по данным ЭхоКГ, было ассоци-

ировано с высокой частотой госпитализаций по поводу ХСН и ухудшало прогноз при отсутствии обращений в медицинские учреждения [45, 46]. Стоит отметить, что это имело значение у группы пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ, подтверждая прогностическую роль показателей ПЭТ до развития дезадаптивных нарушений [45].

МД и ХБП

ХБП — это клинический синдром, характеризующийся наличием признаков нефропатии и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Предполагают, что нарушения функции почек ведут к активации ренин-ангиотензиновой системы, вследствие чего прогрессирует АГ, которая инициирует структурные и функциональные изменения ЛЖ и развитие ХСН [1].

В одноцентровом исследовании Bajaj NS, et al. (n=352) было показано, что пациенты с ХБП (3 стадии и выше, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и без явной ишемии миокарда (стресс-индуцированный дефект перфузии ≤2 баллов) имели сниженные значения стресс-индуцированного МК 1,7 (1,2; 2,2) мл/мин/г и КР 1,5 (1,3; 2,1) по данным ПЭТ с ⁸²Rb или ¹³N-аммонием. При этом КР прямо коррелировал с СКФ (ρ=0,26) [47]. Возможно, в патогенезе МД при ХБП играет роль развитие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, т.к. у пациентов с низким КР, по данным ЭхоКГ, чаще наблюдались нарушения, а высокий уровень NT-proBNP имел отрицательную обратную взаимосвязь с КР (ρ=-0,34) и подтверждал наличие ХСН [47].

В недавнем метаанализе, включающем 16 работ, Antoni V, et al. показали, что пациенты с ХБП, имеющие нарушения миокардиальной перфузии по данным ОФЭКТ, характеризуются более высокой частотой развития НССС — 2,37 (1,63; 3,47) [48]. Согласно результатам метаанализа, на протяжении периода наблюдения 4,4 (1,2; 7,7) года у пациентов с ХБП (3 стадии и выше, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) чаще развивались такие осложнения, как внезапная сердечная смерть (7%) и прогрессирование ХСН (6,2%), чем острый ИМ (1,1%). При ХБП частота развития всех НССС была выше, чем у пациентов с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²: 3%, 1,7%, 0,9%, соответственно. При этом показатель КР <1,5 в наибольшей степени был ассоциирован с развитием НССС [47].

Литература/References

1. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880. doi:10.3390/jcm9092880.
2. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation*. 2017;135(6):566-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
3. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e008868. doi:10.1161/JAHA.118.008868.
4. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, et al. Ten-year mortality in the WISE study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003863. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863.
5. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
6. Elgendy IY, Pepine CJ. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is Ischemia Due to Coronary Microvascular Dysfunction a Mechanistic Factor? *Am J Med*. 2019;132(6):692-7. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.038.
7. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):140-55. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.036.
8. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, et al. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(16):1847-64. doi:10.1016/j.jcin.2020.05.052.

МД и стеноз АК

У 40% пациентов со стенозами АК могут наблюдаться симптомы ИБС на фоне отсутствия атеросклеротического поражения КА. В этом случае сужение АК влечет за собой развитие компенсаторной гипертрофии ЛЖ. Падение давления на клапане приводит к увеличению давления диастолического наполнения ЛЖ и его замедленному расслаблению, это сокращает время коронарного наполнения и вызывает разрежение капиллярного русла, что ведет к снижению КР, тем самым к МД [1].

В исследовании МЦР у пациентов (n=43) с различной степенью стенозов АК без признаков ИБС было показано, что снижение КР, по данным ПЭТ с ⁸²Rb или ¹³N-аммонием, коррелирует с тяжестью стенозирования, степенью ремоделирования ЛЖ и глобальной продольной деформацией ЛЖ (признак систолической дисфункции), по данным ЭхоКГ. При наблюдении в течение 7,27 лет КР являлся независимым предиктором развития НССС (58% из них — внезапная смерть). Так как частота НССС среди пациентов со сниженным КР и нормальным значением показателя глобальной продольной деформации ЛЖ была высокой, авторы предположили, что КР является наиболее ранним маркером развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ [49].

Заключение

МД имеет место у пациентов с классическими ФР ССЗ на фоне необструктивного атеросклеротического поражения КА. Данное клиническое состояние длительное время характеризуется стабильным течением, но также может приводить к НССС. Радионуклидные методы исследования МД открывают возможности для проведения в будущем многоцентровых клинических исследований для оценки сцинтиграфических показателей на доклиническом этапе, в динамике лечения и влияния лекарственных препаратов, а также для стратификации рисков развития НССС у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

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

9. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
11. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006427. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006427.
12. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2625-41. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.042.
13. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1445-53. doi:10.1016/j.jcin.2015.06.017.
14. Padró T, Vilahur G, Badimon L. Dyslipidemias and Microcirculation. *Curr Pharm Des.* 2018;24(25):2921-6. doi:10.2174/1381612824666180702154129.
15. Ryzhkova DV, Salakhova AR. Technical advances and clinical application of cardiac positron emission tomography for myocardial perfusion assessment as a stand alone technique and having been integrated in the hybrid imaging systems. *Translational Medicine.* 2015;2(5):113-22. (In Russ.) Рыжкова Д. В., Салахова А. Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем. *Трансляционная медицина.* 2015;2(5):113-22.
16. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: An update. *Eur Heart J.* 2014;35:1101-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs13.
17. Gimelli A, Liga R, Pasanisi EM, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary lesion: The role of poststress diastolic dysfunction in detecting early coronary atherosclerosis. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(5):1542-50. doi:10.1007/s12350-016-0456-9.
18. Zavadovsky KV, Maltseva AN, Grakova EV, et al. Relationships between myocardial perfusion abnormalities and integrated indices of atherosclerotic burden: clinical impact of combined anatomic-functional evaluation. *Russian Open Medical Journal.* 2020;9(1):e0105. doi:10.15275/rusomj.2020.0105.
19. Liga R, Gimelli A. Dynamic ultrafast CZT imaging: Time for a paradigm change in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2020. doi:10.1007/s12350-020-02051-1.
20. Neglia D, Liga R. Myocardial ischemia without obstructive CAD: there is more than meets the eye! *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1770-3. doi:10.1007/s12350-017-0923-y.
21. Mochula AV, Maltseva AN, Shipulin VV, et al. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3649. (In Russ.) Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В. и др. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной скintiграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3649. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
22. Mochula AV, Maltseva AN, Zavadovsky KV. Modern scintigraphic methods for assessing myocardial blood flow and reserve. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(1):178-89. (In Russ.) Мочула А. В., Мальцева А. Н., Завадовский К. В. Современные скintiграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(1):178-89. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-178-189.
23. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-021-02620-y.
24. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):249-59. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
25. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *J Nucl Cardiol.* 2020. doi:10.1007/s12350-020-02395-8.
26. Sergienko VB, Ansheles AA, Sergienko IV, et al. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2734. (In Russ.) Сергиенко В. Б., Аншелев А. А., Сергиенко И. В. и др. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2734. doi:10.15829/1728-8800-2021-2734.
27. Sergienko IV, Kurbanismailova PM, Sergienko VB. Myocardium perfusion assessed by single-photon emission tomography in patients with various probabilities of family hypercholesterolemia. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2017;12(4):52-7. (In Russ.) Сергиенко И. В., Курбанисмаилова П. М., Сергиенко В. Б. Особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной томографии у пациентов с различной вероятностью диагноза семейной гиперхолестеринемии. *Кардиологический вестник.* 2017;12(4):52-7.
28. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. *Circulation.* 1999;99(13):1678-84. doi:10.1161/01.cir.99.13.1678.
29. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation.* 1996;94:3232-8. doi:10.1161/01.CIR.94.12.3232.
30. Kaufmann PA, Gnechchi-Ruscone T, Schäfers KP, et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):103-9. doi:10.1016/s0735-1097(00)00697-5.
31. Ferenczi P, Couffignal T, Mamou A, et al. Myocardial blood flows and reserves on solid state camera: Correlations with coronary history and cardiovascular risk factors. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-021-02659-x.
32. Sergienko IV, Martirosyan LA. Left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia during statin therapy. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias.* 2017;2(27):38-47. (In Russ.) Сергиенко И. В., Мартиросян Л. А. Перфузия миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;2(27):38-47.
33. Wielepp P, Baller D, Gleichmann U, et al. Beneficial effects of atorvastatin on myocardial regions with initially low vasodilatory capacity at various stages of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(12):1371-7. doi:10.1007/s00259-005-1828-6.
34. Ilveskoski E, Lehtimäki T, Laaksonen R, et al. Improvement of myocardial blood flow by lipid-lowering therapy with pravastatin is modulated by apolipoprotein E genotype. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(7):723-34. doi:10.1080/00365510701297472.
35. Gaudieri V, Mannarino T, Zampella E, et al. Prognostic value of coronary vascular dysfunction assessed by rubidium-82 PET/CT imaging in patients with resistant hypertension without overt coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021. doi:10.1007/s00259-021-05239-w.
36. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):47-55. (In Russ.) Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(1):47-55. doi:10.14341/probl12212.
37. Zellweger MJ, Haaf P, Maraun M, et al. Predictors and prognostic impact of silent coronary artery disease in asymptomatic high-risk patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2017;244:37-42. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.069.
38. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients with and without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2012;126(15):1858-68. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.
39. Assante R, Mainolfi CG, Zampella E, et al. Relation between myocardial blood flow and cardiac events in diabetic patients with suspected coronary artery disease and normal myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-021-02533-w.
40. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66. doi:10.1056/NEJMr1514009.
41. Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(7):707-17. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.049.
42. Jalali Z, Khademalhosseini M, Soltani N, et al. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):185. doi:10.1186/s12872-021-01990-y.
43. Nitta K, Kurisu S, Sumimoto Y, et al. Diagnostic value of peak filling rate derived from ECG-gated myocardial perfusion SPECT for detecting myocardial ischaemia in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2020;75(1):37-41. doi:10.1080/00015385.2018.1544698.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
45. Zhou W, Brown JM, Bajaj NS, et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J.* 2020;41(25):2366-75. doi:10.1093/eurheartj/ehaa191.
46. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39(10):840-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx721.
47. Bajaj NS, Singh A, Zhou W, et al. Coronary Microvascular Dysfunction, Left Ventricular Remodeling, and Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Impairment. *Circulation.* 2020;141(1):21-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043916.
48. Cantoni V, Green R, Acampa W, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2021. doi:10.1007/s12350-020-02449-x.
49. Zhou W, Bajaj N, Gupta A, et al. Coronary microvascular dysfunction, left ventricular remodeling, and clinical outcomes in aortic stenosis. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(2):579-88. doi:10.1007/s12350-019-01706-y.

Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ

Голухова Е. З., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш.

Цель. Систематический обзор и метаанализ прогностической роли оценки степени миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях.

Материал и методы. Мы провели поиск в базах данных PubMed, Google Scholar для исследований, в которых изучалась прогностическая ценность количественного определения зон позднего контрастного усиления (late gadolinium enhancement — LGE) у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией. Значения нескорректированного отношения рисков (ОР) в исследованиях, где были доступны аналогичные оценочные критерии, были объединены для метаанализа.

Результаты. Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 9 исследований из 782 публикаций. Всего в анализ были включены 2389 пациентов (средний возраст 51,9 года; средний срок наблюдения 39,3 мес.). Метаанализ показал, что степень LGE была ассоциирована с повышенным риском развития аритмической конечной точки (ОР: 1,09/1% LGE; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,02-1,18; $p=0,01$), больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (МАСЕ) (ОР: 1,07/1% LGE; 95% ДИ: 1,01-1,13; $p=0,03$) и смертности от всех причин (ОР: 1,09/1% LGE; 95% ДИ: 1,04-1,13; $p<0,0001$).

Заключение. Степень LGE по данным МРТ является предиктором развития аритмических событий (желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть), серьезных МАСЕ и смертности от всех причин. Оценка степени LGE может использоваться как эффективный инструмент для стратификации риска пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией.

Ключевые слова: неишемическая дилатационная кардиомиопатия, МРТ сердца, позднее усиление сигнала гадолиния, степень фиброза, прогностическая ценность, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Александрова С. А. — к.м.н., с.н.с., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Бердибеков Б. Ш.* — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
b.berdibekov@yahoo.com

BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КУ — контрастное усиление, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОР_{ис} — отношение рисков нескорректированное ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием, FWHM — full width at half maximum, MACE — большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события, SE — стандартная ошибка, SD — стандартное отклонение (standard deviation).

Рукопись получена 16.11.2021

Рецензия получена 29.11.2021

Принята к публикации 03.12.2021



Для цитирования: Голухова Е. З., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776

Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis

Golukhova E. Z., Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh.

Aim. The present study aims to provide a systematic review and meta-analysis to investigate the prognostic role of assessing the severity of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies.

Material and methods. We searched PubMed, Google Scholar for studies that examined the predictive value of quantifying late gadolinium enhancement (LGE) areas in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Unadjusted hazard ratios (HR) from studies with similar scoring criteria were pooled for meta-analysis.

Results. Nine studies were retrieved from 782 publications for this systematic review and meta-analysis. In total, 2389 patients (mean age, 51,9 years; mean follow-up, 39,3 months) were included in the analysis. Meta-analysis showed the extent of LGE was associated with an increased risk of arrhythmic end point (HR: 1,09/1% LGE; 95% CI: 1,02-1,18; $p=0,01$), major adverse cardiovascular events (HR: 1,07/1% LGE; 95% CI: 1,01-1,13; $p=0,03$) and all-cause mortality (HR: 1,09/1% LGE; 95% CI: 1,04-1,13; $p<0,0001$).

Conclusion. The severity of LGE by cardiac magnetic resonance predicts arrhythmic events (ventricular arrhythmia and sudden death), major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. Assessment of LGE can be used as an effective tool for stratifying risk in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.

Keywords: nonischemic dilated cardiomyopathy, cardiac MRI, late gadolinium enhancement, fibrosis severity, predictive value, prognosis.

Relationships and Activities: none.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Berdibekov B. Sh.* ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Corresponding author: b.berdibekov@yahoo.com

Received: 16.11.2021 Revision Received: 29.11.2021 Accepted: 03.12.2021

For citation: Golukhova E. Z., Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic

resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776

Неишемическая дилатационная кардиомиопатия — термин, объединяющий гетерогенную группу заболеваний сердца, сопровождающихся дилатацией левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункцией при отсутствии гемодинамической перегрузки, т.е. условий повышенной пред- или постнагрузки на ЛЖ, как артериальная гипертензия или болезни клапанов сердца, а также при отсутствии ишемической болезни сердца, тяжесть которых достаточна, чтобы объяснить глобальную систолическую дисфункцию ЛЖ [1].

Фиброз миокарда у пациентов с неишемической кардиомиопатией играет основополагающую роль в развитии дилатации и ремоделирования желудочков, кроме того, зоны фиброзно-измененного миокарда могут лежать в основе формирования субстрата для развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [2].

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением становится все более и более широко используемым и надежным инструментом для неинвазивной оценки характеристик и функций миокарда, в т.ч. она обеспечивает точную идентификацию и количественную оценку рубцов/фиброза миокарда [3]. На данный момент было проведено множество исследований, которые показали, что наличие фиброза миокарда ЛЖ (позднее контрастное усиление гадолинием, LGE — late gadolinium enhancement) по данным МРТ с отсроченным контрастированием предсказывает повышенный риск сердечно-сосудистых событий. Так, в метаанализе Kuruvilla S, et al. [4] показано, что пациенты с LGE имели более высокую частоту таких неблагоприятных событий, как общая смертность (отношение шансов (ОШ): 3,27; $p < 0,00001$), госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН) (ОШ: 2,91; $p = 0,02$) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (ОШ: 5,32; $p < 0,00001$), по сравнению с пациентами без LGE.

Хотя сам факт наличия LGE как выше указано является прогностически неблагоприятным фактором нежелательных сердечно-сосудистых событий, его использование в качестве бинарного показателя (есть фиброз или нет фиброза) для принятия клинических решений (особенно, для первичной имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)) создает определенные сложности, поскольку по данным разных авторов от 40 до 80% всех пациентов с дилатационной кардиомиопатией имеют некото-

рую степень LGE на МРТ с контрастным усилением (КУ) [5, 6].

В то же время в разной степени выраженные фиброзные изменения миокарда могут predisposing к различному риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, количественная оценка LGE может улучшить стратегию стратификации риска и быть гораздо более полезной с клинической точки зрения. В связи с чем появляется все больше исследований, изучающих роль количественной оценки степени фиброза для прогнозирования неблагоприятных событий, в данных исследованиях показано, что оценка степени фиброза ЛЖ, оцененная с помощью МРТ с КУ, имеет существенную роль в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3]. Однако большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки и небольшим количеством событий.

В свете этих недостатков мы провели систематический обзор и метаанализ исследований, в которых проводилась количественная оценка степени фиброза миокарда с помощью МРТ с отсроченным контрастированием с целью прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с неишемической кардиомиопатией.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [7] в базе данных PubMed и Google Scholar.

Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 10 сентября 2021г. Для поиска данных в базе данных PubMed мы использовали следующие ключевые слова: ((dilated cardiomyopathy) OR (nonischemic dilated cardiomyopathy) OR (idiopathic dilated cardiomyopathy)) AND ((CMR) OR (cardiac magnetic resonance imaging)) AND ((LGE) OR (late gadolinium enhancement) OR (delayed gadolinium enhancement) OR (gadolinium enhancement)) AND ((extent of late gadolinium enhancement) OR (LGE quantification) OR (extent of fibrosis)) AND ((risk assessment) OR (predictive value) OR (prognostic value)).

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: nonischemic dilated cardiomyopathy, extent of late gadolinium enhancement, LGE quantification, hazard ratio cox regression. Для отбора подходящих ис-

следований для включения в этот систематический обзор и метаанализ двое авторов независимо друг от друга изучили абстракты и полнотекстовые отчеты на соответствие критериям включения.

Критерии включения/исключения. Критериями включения первичных исследований в систематический обзор с последующим метаанализом были: исследования с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми (18 лет и старше); исследования с адекватно представленными исходными данными, главным образом данными количественной оценки степени фиброза ЛЖ по данным МРТ с отсроченным контрастированием. Кроме того, обязательным условием включения публикаций в метаанализ было представление данных о клинических исходах, а также результаты унивариантного регрессионного анализа Кокса с данными отношения рисков (ОР). Нижним порогом длительности периода наблюдения за пациентами был установлен срок 12 мес. (средний период). Также к критериям исключения относились исследования, проведенные на животных. Статьи на других языках, кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из метаанализа.

Оценка методологического качества. Качество исследований определялось по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [8]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп; сопоставимость групп; и установка интересующего исхода. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Графически основные результаты представлены в виде “форест” диаграммы или блобограммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2=0-40\%$ соответствует незначительной гетерогенности; 30-60% — умеренной гетерогенности; 50-90% — значительной гетерогенности; 75-100% — высокой гетерогенности. В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовались значения натурального логарифма нескорректированного (полученного для однофакторной модели, unadjusted) отношения рисков ($\ln(OR)$), определенного для увеличения степени



Рис. 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

LGE ЛЖ на 1%, со стандартными ошибками (SE), которые рассчитывались по формуле:

$$SE = (\ln(UB \text{ 95\% доверительный интервал (ДИ)}) - \ln(LB \text{ 95\% ДИ})) / (2 * 1,96),$$

где upper boundary (UB)/lower boundary (LB) 95% ДИ — верхняя/нижняя граница 95% ДИ ОР, 1,96 — критическое значение коэффициента t для 95% ДИ. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$ [9].

Результаты

Результаты поиска литературы

В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed и Google Scholar всего найдена 841 публикация. Число публикаций после удаления дубликатов составило 782. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 44 публикации. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствие поставленной цели, отсутствие заданных данных, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, тезисы и доклады. В двух исследованиях представлены лишь результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с скорректированными (adjusted) данными ОР, в связи с чем данные исследования также были исключены из нашего анализа [6, 10]. После полнотекстового скрининга осталось 10 статей, из которых одно исследование [11] было исключено из окончательного анализа из-за перекрытия данных, пред-

Таблица 1

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Исследование*	(n) пациентов	Период наблюдения	Возраст (лет)	Мужчины (%)	LGE+, n (%)
Lehrke, 2010 [13]	184	685±30 дней	51,55±1,1	75	72 (39,1)
Neilan, 2013 [14]	162	26 [15-43] мес.	55±14	65	81 (50)
Gulati, 2013 [15]	472	5,3 года	51,1±14,7	68,6	142 (30,1)
Marra, 2014 [16]	137	3 года (31 день — 9,6 лет)	49	78,8	76 (55,5)
Pöyhönen, 2014 [17]	86	835 [780-998] дней	53 [42-61]	55	61 (70,9)
Halliday, 2018 [12]	874	4,9 [3,5-7,0] лет	52	67,3	300 (34,3)
Elming, 2019 [19]	236	5,3 года	61 [54-68]	75,4	113 (48)
Behera, 2020 [18]	112	745±320 дней	45 [31-53]	64,3	44 (39)
Fu, 2020 [20]	126	31 [19-39] мес.	49,9±15,8	69,8	66 (52,4)

Примечание: * — исследуемая популяция: ишемическая дилатационная кардиомиопатия; дизайн исследований: обсервационные.

Сокращение: LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием.

Таблица 2

Характеристика (спецификация) МРТ оборудования и методик количественной оценки фиброза ЛЖ, примененного в исследованиях

Исследование	МРТ система	Напряженность магнитного поля МРТ	Программное обеспечение для постобработки данных	Методы количественной оценки степени LGE
Lehrke S, 2010	Achieva Intera; Philips Healthcare, Best, Нидерланды	1,5 T	Viewforum; Philips Healthcare	>2 SD
Neilan, 2013	Signa CV/i HDXt platform, General Electric Healthcare, США Tim Trio, Siemens, Германия	1,5 T 3,0 T	Mass Research, University Medical Centre, Leiden, the Netherlands	>2 SD и FWHM
Gulati, 2013	Siemens Sonata/Avanto	1,5 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc	FWHM
Marra, 2014	NR	NR	NR	>2 SD
Pöyhönen, 2014	Avanto; Siemens, Германия	1,5 T	NR	Визуальный метод
Halliday, 2018	Sonata/Avanto, Siemens, Германия	1,5 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada	FWHM
Elming, 2019	Siemens Espree, Германия	1,5 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada	FWHM
Behera, 2020	SIEMENS General Electric GE healthcare; США	1,5 T 3,0 T	NR	>2 SD
Fu, 2020	Skyra; Siemens Medical Solutions, Германия	3,0 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada	>5 SD

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, FWHM — full width at half maximum, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием, SD — standard deviation.

ставленных в более длительном последующем исследовании с участием той же популяции [12]. Таким образом, окончательно в наш обзор было включено 9 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов, включенных в данный анализ, которым проводилась количественная оценка фиброза по данным МРТ с отсроченным контрастированием, составило — 2389. Средний возраст пациентов составлял 51,9 лет. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 39,3 мес. Основные характеристики исследований представлены в таблице 1.

Характеристика данных МРТ

В большинстве исследований, включенных в данный систематический обзор и метаанализ, в МРТ си-

стемах напряженность магнитного поля составляла 1,5 T, в двух исследованиях применялись МРТ системы с напряженностью магнитного поля как 1,5 T, так и 3 T, и лишь одном исследовании применялась МРТ система с напряженностью магнитного поля 3 T.

Следует напомнить, что на данный момент основные методы оценки LGE включают визуальный анализ, оценку значений интенсивности сигнала от 2 до 6 стандартных отклонений (SD) выше интенсивности удаленного миокарда, оценку интенсивности сигнала >50% от максимальной интенсивности сигнала (FWHM) в зоне фиброзно-измененного миокарда. В большинстве исследований для проведения постпроцессинговой количественной оценки зон отсроченного накопления гадолиния использовалось программное обеспечение CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада, в 1 исследова-

Таблица 3

**Оцениваемое изменение процента очагового фиброза (LGE)
и соответствующее ему ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса**

	Исследование	LGE % cut-off	ОР	95% ДИ	Ln(OP)	ln(UB 95% ДИ) — ln(LB 95% ДИ)	SE	Конечные точки
Дихотомический cut-off	Lehrke, 2010	4,4%	5,28	1,8-15,5	1,66392	0,58778-2,74084	0,54925	Композитная точка: сердечная смерть, мотивированные срабатывания ИКД, госпитализация от ХСН
	Behera, 2020	14%	6,17	1,87-20,37	1,81970	0,62594-3,01406	0,60306	MACE
	Halliday, 2018	>0%	1,81	1,30-2,52	0,59332	0,26236-0,92425	0,16884	Смерть от всех причин
Тертиль		≥1,29%	1,93	1,38-2,69	0,65752	0,32208-0,98954	0,17027	
		>0% и <2,55%	1,59	0,99-2,55	0,46373	-0,01005-0,93609	0,24136	
		≥2,55 и <5,10%	1,56	0,96-2,54	0,44468	-0,04082-0,93216	0,24821	
Дихотомический cut-off		≥5,10%	2,31	1,50-3,55	0,83725	0,40547-1,26695	0,21976	
		>0%	3,96	2,41-6,52	1,37624	0,87963-1,87487	0,25388	BCC и абортинированная BCC
		≥1,29%	3,94	2,42-6,41	1,87487	0,88377-1,85786	0,24849	
Тертиль		>0% и <2,55%	2,80	1,40-5,62	1,02962	0,33647-1,72633	0,35455	
		≥2,55 и <5,10%	4,03	2,16-7,53	1,39377	0,77011-2,01890	0,31856	
		≥5,10%	5,07	2,86-8,98	1,62334	1,05082-2,19500	0,29188	
Непрерывный cut-off	Neilan, 2013	1%, 2-SD	1,15	1,12-1,18	0,13976	0,11332-0,16551	0,01331	MACE
		1%, FWHM	1,16	1,12-1,20	0,14842	0,11332-0,18232	0,01761	
		1%, 2-SD	1,17	1,12-1,22	0,15701	0,11332-0,19885	0,02181	“Аритмическая” конечная точка
	Gulati, 2013	1%	1,11	1,06-1,17	0,10436	0,05826-0,15701	0,02519	Смертность от всех причин
	Marra, 2014	1%	1,04	0,98-1,09	0,03922	-0,02021-0,08617	0,02713	“Аритмическая” конечная точка
	Pöyhönen, 2014	1%	1,028	1,013- 1,044	0,02761	0,01292-0,04306	0,00769	MACE
	Elming, 2019	1%	1,066	1,017-1,117	0,06391	0,01685-0,11064	0,02392	Смертность от всех причин
		1%	1,072	1,030-1,135	0,06952	0,02955-0,12663	0,02476	“Аритмическая” конечная точка
	Fu, 2020	1%	1,033	1,015-1,051	0,03246	0,01488-0,04974	0,00889	MACE

Сокращения: BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОР — отношение рисков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, MACE — большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события, FWHM — full width at half maximum, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием, SD — standard deviation, SE — стандартная ошибка.

нии программное обеспечение Viewforum; Philips Healthcare [13], в 1 исследовании — Mass Research, University Medical Centre, Нидерланды [14], в 3 исследованиях данные не были представлены [16-18]. В 3 исследованиях для количественной оценки степени LGE применялась методика полной ширины на уровне половинной амплитуды (FWHM) [12, 15, 19], в других исследованиях применялись методики, основанные на измерении порога интенсивности сигнала (SD), так, в 3 исследованиях применялся порог интенсивности сигнала >2 SD [13, 16, 18], в 1 — >5 SD [20], в 1 исследовании применялся визуальный метод [17], и, наконец, в 1 применялась количественная оценка фиброза как методом FWHM, так и методом >2 SD [14]. Основные характеристики МРТ оборудования и методов количественной оценки фиброза представлены в таблице 2.

Конечные точки и неблагоприятные исходы

Основными конечными точками в исследованиях, где проводилась количественная оценка фиброза в качестве предиктора, являлись “аритмическая” конечная точка (3 исследования), большие сердеч-

но-сосудистые неблагоприятные события (MACE) (5 исследований) и смерть от всех причин (3 исследования), возникшие у пациентов с неишемическими кардиомиопатиями. “Аритмическая” конечная точка включала различные события (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, мотивированные срабатывания ИКД, BCC). MACE включали смерть от всех причин, кардиальную смертность, шоковое срабатывание ИКД, остановку сердца, трансплантацию сердца и госпитализацию по поводу декомпенсации СН.

В таблице 3 представлены данные ОР развития соответствующих конечных точек, полученные в результате унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса при включении в качестве предиктора процент очагового фиброза ЛЖ по данным МРТ с КУ в виде дихотомической или непрерывной переменной. В 6 исследованиях был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), который позволил в зависимости от конечной точки исследования объединить их в метаанализе.

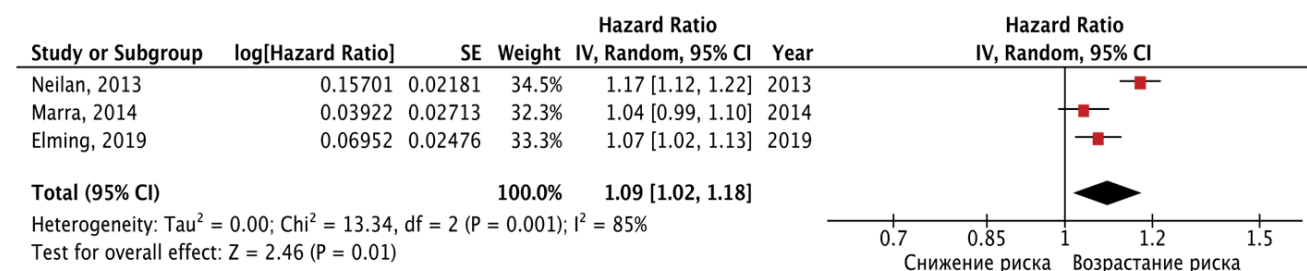


Рис. 2. Результаты метаанализа ОР достижения “аритмической” конечной точки при увеличении LGE ЛЖ на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

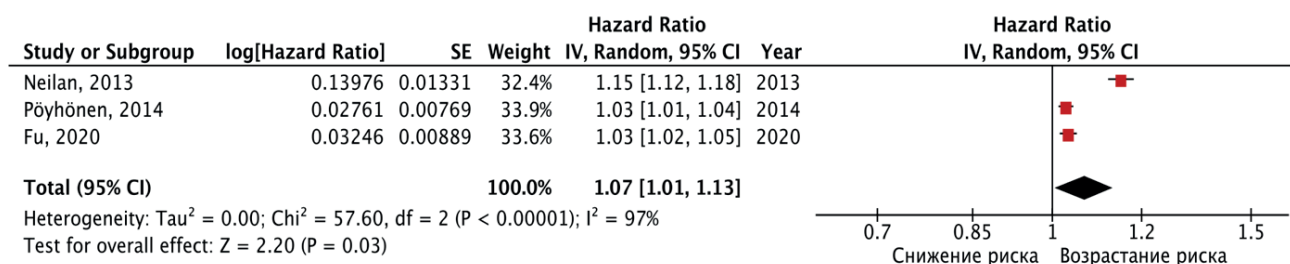


Рис. 3. Результаты метаанализа ОР достижения MACE при увеличении LGE ЛЖ на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

“Аритмическая” конечная точка

“Аритмическая” конечная точка включала различные события (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, мотивированные срабатывания ИКД, ВСС). Мы проанализировали ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса для показателя LGE ЛЖ в качестве предиктора развития “аритмической” конечной точки.

По данным унивариантного анализа изменения рисков развития “аритмической” конечной точки при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок степени LGE ЛЖ, в 3 исследованиях [14, 16, 19] показано, что риски аритмических событий при увеличении степени очагового фиброза LGE ЛЖ увеличиваются. Отметим, что в исследовании Marra M, et al. отмечалась лишь тенденция к увеличению риска, без достижения статистической значимости прогностической модели [16]. Данные исследования были сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1%), что позволило провести метаанализ этих публикаций. Количество развития “аритмической” точки в данных исследованиях составило 99 (18,5% от 535 пациентов), средний период наблюдения составил 3,6 лет. По результатам анализа

степень LGE была ассоциирована со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития “аритмической” конечной точки (ОР: 1,09 на каждый 1% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,02-1,18; $p=0,01$) (рис. 2). Следует отметить, что при оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона = 13,34 при степени свободы 2, $p=0,001$); а также индекс гетерогенности $I^2=85\%$, что предполагает высокую несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки ОР для всех исследований.

MACE

MACE включали смерть от всех причин, кардиальную смертность, шоковое срабатывание ИКД, остановку сердца, трансплантацию сердца и госпитализацию по поводу декомпенсации СН.

Унивариантный анализ изменения рисков MACE среди пациентов с неишемической кардиомиопатией для непрерывных оценок LGE ЛЖ был представлен в 3 исследованиях (табл. 3). В данных исследованиях [14, 17, 20] был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), что позволило объединить их в метаанализе. В данных исследова-

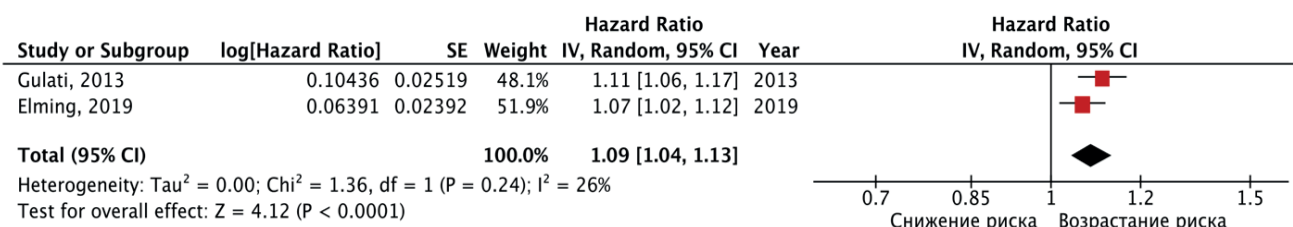


Рис. 4. Результаты метаанализа значений ОР смерти от всех причин при увеличении LGE ЛЖ на 1%

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

ниях конечная точка в виде MACE была достигнута у 110 пациентов (29,4% от 374). Средний период наблюдения составил 28,1 мес. По результатам проведенного анализа степень LGE была ассоциирована со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска MACE (ОР: 1,07 на каждый 1% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,01-1,13; $p=0,03$) (рис. 3). Следует отметить, что при оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона = 57,6 при степени свободы 2, $p < 0,00001$); а также индекс гетерогенности $I^2=97\%$, что предполагает высокую несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки ОР для всех исследований.

Смерть от всех причин

Мы проанализировали ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса для показателя степени очагового фиброза (LGE ЛЖ в %) в качестве предиктора смертности от всех причин (табл. 3). Унивариантный анализ изменения рисков смертности от всех причин среди пациентов с неишемической кардиомиопатией для непрерывных оценок LGE ЛЖ был представлен лишь в 2 исследованиях (табл. 4). Количество смертельных случаев от всех причин в данных исследованиях составило 123 (17,4% от 708 пациентов), средний период наблюдения составлял 5,3 года. В данных исследованиях [15, 19] был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1% методом FWHM), что позволило объединить их в метаанализе. По результатам проведенного анализа степень LGE была ассоциирована со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска смертности от всех причин (ОР: 1,09 на каждый 1% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,04-1,13; $p < 0,0001$) (рис. 4). При оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически незначимый результат (хи-квадрат Пирсона = 1,36 при степени свободы 1, $p=0,24$);

а также индекс гетерогенности $I^2=26\%$, что предполагает низкую гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Обсуждение

На данный момент современные стратегии стратификации риска пациентов с неишемической кардиомиопатией далеки от совершенства, отчасти это обусловлено гетерогенностью причин и вариабельностью фенотипических и клинических проявлений. По-прежнему существует клиническая необходимость в выявлении новых маркеров, помогающих в стратификации риска. За последнее десятилетие существенно вырос интерес к оценке фиброза ЛЖ по данным МРТ с КУ с целью прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В недавнем метаанализе Ganesan AN, et al. [21] с участием 7882 пациентов было показано, что наличие LGE в ЛЖ по данным МРТ с КУ было тесно связано со смертностью от всех причин ОР 2,96 (95% ДИ: 2,37-3,70; $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертностью ОР 3,27 (95% ДИ: 2,05-5,22; $p < 0,001$) и внезапной сердечной смертью ОР 3,76 (95% ДИ: 3,14-4,52; $p < 0,001$), и MACE ОР 3,24 (95% ДИ: 2,32-4,52; $p < 0,001$). При анализе подгрупп наличие LGE было ассоциировано со смертностью от всех причин и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$ и ФВ ЛЖ $> 35\%$ ($p < 0,001$ для всех конечных точек), так и с неишемической и ишемической кардиомиопатией. Однако за последнее время появляется все больше исследований, подтверждающих, что не только сам факт наличия зон накопления гадолиния, но и степень выраженности фиброзных изменений в миокарде предрасполагает к различному риску развития неблагоприятных событий.

На момент написания данной работы опубликованных метаанализов количественной оценки фиброза у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией нам найти не удалось. Вероятнее всего это обусловлено техническими различиями между МРТ системами разных поколений и раз-

личных фирм производителей, а также различиями рабочих станций и программного обеспечения для проведения постпроцессинговой количественной оценки зон отсроченного накопления гадолиния. Кроме вышеуказанных различий, основная сложность заключается в отсутствии единой стандартной методики количественной оценки фиброза, чем и обусловлены такие различия диагностических порогов отсечения (cut-off) количественных показателей объема очагового фиброза миокарда ЛЖ (LGE в %) при прогнозировании вероятности неблагоприятных событий. С другой стороны, не определено в качестве прогностического критерия использовать оценку степени фиброза в качестве непрерывных данных или в виде дихотомической переменной с определением диагностического порога отсечения.

По данным Halliday BP, et al. [12] применение прогностической модели с оценкой фиброза в виде непрерывных данных может привести к недооценке риска у большинства пациентов с невыраженными фиброзными изменениями ЛЖ и в то же время может привести к переоценке риска неблагоприятных событий у пациентов с выраженными фиброзными изменениями ЛЖ. Однако, как уже отмечалось, отсутствие единой стандартной методики количественной оценки фиброза, различные конечные точки, вероятно, являются основными причинами различных диагностических порогов отсечения (cut-off) степени фиброза для прогнозирования событий. Так, в исследовании Lehrke S, et al. [13] по данным унивариантного регрессионного анализа степень LGE >4,4% была ассоциирована с повышенным риском развития комбинированной конечной точки в виде кардиальной смертности, мотивированных срабатываний ИКД, госпитализации по причине декомпенсации хронической СН (ОР: 5,28; 95% ДИ: 1,8-15,5). В исследовании же Behera DR, et al. [18] по данным унивариантного регрессионного анализа степень LGE >14% была ассоциирована с повышенным риском развития MACE (ОР: 6,17; 95% ДИ: 1,87-20,37; $p=0,003$). Таким образом, данные различия диагностических порогов отсечения (cut-off) степени фиброза не позволяют на данный момент провести метаанализ по результатам данных исследований.

Данные систематических обзоров и метаанализов в отношении определения прогностической роли количественной оценки фиброза при различных кардиомиопатиях ограничены. Weng Z, et al. [22] проведен метаанализ прогностической роли МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, куда в т.ч. включались исследования, оценивающие прогностическую роль количественного анализа степени очагового фиброза ЛЖ. В метаанализ были включены 5 исследований 2993 пациентов (средний возраст 54,6

года; медиана наблюдения 36,8 мес.). По результатам данного анализа степень LGE была ассоциирована с повышенным риском БСС (ОР нескорректированное (ОР_{nc}): 1,56 на каждые 10% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,33-1,82; $p<0,0001$), смерти от СН (ОР_{nc}: 1,61/10% LGE; 95% ДИ: 1,21-2,13; $p=0,001$), смертности от всех причин (ОР_{nc}: 1,29/10% LGE; 95% ДИ: 1,09-1,51; $p=0,002$) и кардиоваскулярной смертности (ОР_{nc}: 1,57/10% LGE; 95% ДИ: 1,30-1,89; $p<0,001$). Таким образом, количественное определение степени LGE с помощью МРТ показало существенную прогностическую ценность в прогнозировании неблагоприятных событий.

В нашем анализе в группе пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией прогностическая оценка степени фиброза в качестве непрерывных данных была представлена в 6 исследованиях (табл. 3). В данных исследованиях был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), что позволило в зависимости от конечной точки исследования объединить их в метаанализе. Согласно полученным данным, увеличение степени LGE ЛЖ на 1% сопровождается статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития “аритмической” конечной точки, MACE, а также смерти от всех причин на 9%, 7% и 9%, соответственно.

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено небольшое количество исследований. Во-вторых, мы включали в анализ только данные ОР, полученные для показателя степени очагового фиброза (LGE ЛЖ в %) по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса, мы не изучали мультивариантное ОР (скорректированное, adjusted) из-за того, что в разных исследованиях при проведении многофакторного анализа наряду с показателем степени LGE включались различные переменные (возраст, пол, ФВ ЛЖ и др.). Наконец, несмотря на то, что был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), который позволил в зависимости от конечной точки исследования объединить их в метаанализе, количественная оценка LGE проводилась разными операторами и методами.

Заключение

Мы полагаем, что оценка степени очагового фиброза (LGE), полученная при МРТ с отсроченным контрастированием, будет более полезным инструментом с клинической точки зрения, чем использование бинарного показателя (есть фиброз или нет фиброза) для прогнозирования неблагоприятных событий. Эти данные требуют дальнейшей проверки на отдельных более крупных популяциях с более длительным периодом наблюдения. Существует потребность в создании единых протоколов оценки

LGE, чтобы обеспечить стандартизацию, воспроизводимость техники и дальнейшее прогнозирование исходов у пациентов с различными кардиомиопатиями. Несомненный интерес представляют новые возможности МРТ, такие как T1 картирование, которое может еще более улучшить наше понимание о роли

аномального миокардиального субстрата в развитии неблагоприятных событий.

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

Литература/References

- Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS. Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl M):M40-M43. doi:10.1093/eurheartj/suz212.
- Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Agoston-Coldea L. Non-ischemic dilated cardiomyopathy and cardiac fibrosis. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1081-101. doi:10.1007/s10741-020-09940-0.
- Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt A):1180-93. doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.005.
- Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):250-8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.
- Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(4):e010105. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.010105.
- Kim EK, Lee GY, Jang SY, et al. The Extent of Late Gadolinium Enhancement Can Predict Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Prospective Observational Study. *Korean J Radiol.* 2021;22(3):324-33. doi:10.3348/kjr.2020.0082.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. [cited 2021 Sep 17]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training [Internet]. [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
- Shin DG, Lee HJ, Park J, et al. Pattern of late gadolinium enhancement predicts arrhythmic events in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;222:9-15. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.122.
- Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation.* 2017;135(22):2106-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
- Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 2):1645-55. doi:10.1016/j.jcmg.2018.07.015.
- Lehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97(9):727-32. doi:10.1136/hrt.2010.205542.
- Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(9):944-54. doi:10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
- Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309(9):896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363.
- Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):856-63. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
- Pöyhönen P, Kivistö S, Holmström M, et al. Quantifying late gadolinium enhancement on CMR provides additional prognostic information in early risk-stratification of nonischemic cardiomyopathy: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:110. doi:10.1186/1471-2261-14-110.
- Behera DR, V K AK, K K NN, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in cardiac MRI of non-ischemic dilated cardiomyopathy patients. *Indian Heart J.* 2020;72(5):362-8. doi:10.1016/j.ihj.2020.06.011.
- Elming MB, Hammer-Hansen S, Voges I, et al. Myocardial fibrosis and the effect of primary prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure-DANISH-MRI. *Am Heart J.* 2020;221:165-76. doi:10.1016/j.ahj.2019.10.020.
- Fu H, Wen L, Xu H, et al. Prognostic value of multiple cardiac magnetic resonance imaging parameters in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2021;325:89-95. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.079.
- Ganesan AN, Gunton J, Nucifora G, et al. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:230-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.094.
- Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1392-402. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.031.



Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество

При участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, Российского респираторного общества, Федерации анестезиологов и реаниматологов, Ассоциации ревматологов России, Национального конгресса лучевых диагностов.

“Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 16.10.2020г)”.

Рабочая группа: Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Гончарова Н.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Еременко А.А., Мартынюк Т.В., Моисеева О.М.*, Саидова М.А., Сергиенко В.Б., Симакова М.А., Стукалова О.В., Чазова И.Е., Чернявский А.М., Шалаев С.В., Шмальц А.А., Царева Н.А.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: легочная гипертензия, диагностика, стратификация риска, выбор оптимальной тактики лечения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

moiseeva@almazovcentre.ru

Для цитирования: Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Гончарова Н.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Еременко А.А., Мартынюк Т.В., Моисеева О.М., Саидова М.А., Сергиенко В.Б., Симакова М.А., Стукалова О.В., Чазова И.Е., Чернявский А.М., Шалаев С.В., Шмальц А.А., Царева Н.А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683



2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Russian Respiratory Society, Federation of Anesthesiologists and Resuscitators, Association of Rheumatologists of Russia, National Congress of Radiation Diagnosticians.

Endorsed by: Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Task Force: Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S., Goncharova N.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Eremenko A.A., Martynyuk T.V., Moiseeva O.M.*, Saidova M.A., Sergienko V.B., Simakova M.A., Stukalova O.V., Chazova I.E., Chernyavsky A.M., Shalaev S.V., Shmalts A.A., Tsareva N.A.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: pulmonary hypertension, diagnosis, risk stratification, choice of optimal treatment tactics.

*Corresponding author: moiseeva@almazovcentre.ru

For citation: Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S., Goncharova N.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Eremenko A.A., Martynyuk T.V., Moiseeva O.M., Saidova M.A., Sergienko V.B., Simakova M.A., Stukalova O.V., Chazova I.E., Chernyavsky A.M., Shalaev S.V., Shmalts A.A., Tsareva N.A. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4683

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	200
Термины и определения	201
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	202
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	202
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	202
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	203
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	204
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	204
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	207
2.1. Жалобы и анамнез	207
2.2. Физикальное обследование	207
2.3. Лабораторные диагностические исследования	208
2.4. Инструментальные диагностические исследования	209
2.4.1. Электрокардиография	209
2.4.2. Рентгенография органов грудной клетки	209
2.5. Иные диагностические исследования	215
2.6. Диагностический алгоритм	216
2.7. Оценка степени тяжести заболевания и прогноза жизни пациентов с легочной гипертензией	216
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	218
3.1. Общие рекомендации	218
3.2. Медикаментозное лечение	219
3.2.1. Поддерживающая терапия	219
3.2.2. Специфическая терапия	221
3.2.2.1. БКК	221
3.2.2.2. Илопрост ингаляционный	222
3.2.2.3. Антигипертензивные средства для лечения ЛАГ С02КХ, относящиеся к ЭРА	223
3.2.2.4. Фосфодиэстеразы ингибиторы	225
3.2.2.5. Риоцигуат**	226
3.2.2.6. Селексиап	227
3.2.2.7. Комбинированная терапия	227
3.3. Хирургическое лечение	230
3.3.1. Атриосептостомия	230
3.3.2. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие	231
3.4. Интенсивная терапия пациентов с декомпенсацией легочной артериальной гипертензии	231
3.4.1. ЛАГ, ассоциированная с ВПС	232
3.4.2. ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ	233
3.4.3. ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией	236
3.4.4. ЛАГ, ассоциированная с инфекцией ВИЧ	237
3.4.5. ВОБЛ и ЛКГ	238
3.4.6. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца	240
3.4.7. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии	242
3.4.8. ХТЭЛГ	243
3.4.9. Особенности ведения пациенток детородного возраста с ЛГ	244
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	247
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	248
6. Организация оказания медицинской помощи	250
6.1. Показания для плановой госпитализации	250
6.2. Показания для экстренной госпитализации	250
6.3. Показания к выписке пациента из стационара	250
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	250
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	260
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	260
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	262
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	262
Приложение Б1. Алгоритм действий врача при обследовании пациента с легочной гипертензией	262
Приложение Б2. Алгоритм действий врача при определении тактики лечения пациента с ЛАГ	264
Приложение В. Информация для пациента	265
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	267

Список сокращений и условных обозначений

АВ — атриовентрикулярный
 АВК — антикоагулянты непрямого (антагонисты витамина К)
 АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 БАПЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии
 БКК — блокаторы кальциевых каналов
 В/П — вентиляционно-перфузионная
 ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ВПС — врожденный порок сердца
 ДИ — доверительный интервал
 ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
 ДЛА — давление в легочной артерии
 ДПП — диастолический пульмональный градиент
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
 ИФДЭ — ингибитор фосфодиэстеразы
 КДД — конечно-диастолическое давление
 КТ — компьютерная томография
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз
 ЛП — левое предсердие
 ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
 МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
 МКК — малый круг кровообращения
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
 НПВ — нижняя полая вена
 ОР — отношение рисков
 ОПСС — общее периферическое сопротивление
 ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПЖ — правый желудочек
 пик VO_2 — пиковое потребление кислорода
 ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
 ПП — правое предсердие
 РКИ — рандомизированные клинические исследования
 РЧА — радиочастотная абляция
 СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
 СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани
 СИ — сердечный индекс

СН — сердечная недостаточность
 СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
 СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 ССД — системная склеродермия
 ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
 УДД — уровень достоверности доказательств
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 ФВ — фракция выброса
 ФК — функциональный класс
 ФН — физическая нагрузка
 ФП — фибрилляция предсердий
 ФР — фактор риска
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 ХТЭБ — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких
 цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
 ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиография
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭРА — антагонисты эндотелиновых рецепторов (ATX-C02KX, другие антигипертензивные средства)
 ЭхоКГ — эхокардиография
 BNP — мозговой натрийуретический пептид
 DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 NO — монооксид азота (англ. nitric oxide)
 NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида
 NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
 TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца
 PaCO_2 — парциальное давление диоксида углерода
 PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [2].

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины “клиническое испытание” и “клиническое исследование” являются синонимами [4].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [2].

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое состояние, для которого характерно повышение давления в легочной артерии (ДЛА), ассоциированное с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и преждевременной гибелью пациентов.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [5].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской органи-

зации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [2].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [2].

Модификация образа жизни — мероприятия, направленные на нормализацию веса и характера питания, двигательной активности, целью которых является снижение сердечно-сосудистого риска.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [2].

Последовательная комбинированная легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) специфическая терапия — это последовательное назначение двух и более разных классов специфических препаратов для лечения ЛГ [6].

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — это коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [7].

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [2].

Стартовая комбинированная ЛАГ специфическая терапия — это одновременное назначение двух и более разных классов специфических препаратов для лечения ЛГ [6].

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [8].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [8].

Цель медикаментозной терапии — стабильное достижение зоны низкого риска летальности [9, 10].

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛГ — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. в покое, измеренного при чрезвенной катетеризации сердца (ЧВКС) [6].

Нормальные значения ДЛА в покое — среднее ДЛА ≤ 20 мм рт.ст. [12].

Давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) косвенно отражает давление в левом предсердии (ЛП) и конечно-диастолическое давление (КДД) в левом желудочке (ЛЖ).

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — показатель, отражающий тяжесть поражения артериального русла малого круга кровообращения (МКК), который рассчитывается по формуле: (среднее ДЛА — ДЗЛА)/сердечный выброс, и измеряется в единицах Вуда [13].

Прекапиллярная ЛГ — гемодинамический вариант ЛГ, для которого характерно среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. и увеличение ЛСС ≥ 3 ед. Вуда [6].

Посткапиллярная ЛГ — гемодинамический вариант ЛГ, при котором среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. и ДЗЛА > 15 мм рт.ст. [6].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Группа 1. В основе развития ЛАГ лежат структурные изменения артерий и артериол МКК, которые проявляются гиперплазией интимы, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, утолщением адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях — фиброзными изменениями [35]. Устойчивый к апоптозу фенотип эндотелиальных клеток, характерный для ЛАГ, способствует возникновению плексогенной артериопатии, приводящей к субтотальной облитерации просвета сосуда, увеличению ЛСС и, в конечном итоге, гемодинамической нагрузке на правый желудочек (ПЖ). Формирование онкоподобного пролиферативного фенотипа клеток сосудистой стенки связывают с нарушением митохондриального дыхания и усилением энергетической зависимости от аэробного гликолиза, что приводит к патологической активации факторов транскрипции [36]. Вторая гипотеза развития ЛАГ, получившая название “дегенеративной”, связана с повреждением эндотелия, нарушением процессов репарации и ангиогенеза, приводящих к уменьшению плотности сосудов

микроциркуляторного русла. Независимо от исходного механизма ключевым звеном в патогенезе ЛГ по-прежнему остается эндотелиальная дисфункция со снижением синтеза основных вазодилатирующих (монооксида азота (NO), простациклина) и гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан A₂, серотонин), формированием протромботических условий; развитием воспалительных реакций в сосудистой стенке как за счет утраты эндотелием антиадгезионных свойств, так и вследствие нарушений врожденного и адаптивного иммунитета. Функциональное состояние ПЖ — основной лимитирующий фактор, определяющий прогноз пациентов с ЛГ и напрямую зависящий от степени фиброзных изменений сосудов МКК и миокарда.

Возникновение ЛАГ опосредуется взаимодействием генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды. Показано, что у пациентов с семейной формой ЛАГ мутации в гене *BMPR2*, относящемся к семейству трансформирующего ростового фактора и регулирующем процессы клеточной пролиферации, выявляются в 75% случаев, тогда как у пациентов со спорадическими вариантами идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) — только в 25% случаев [37]. Кроме того, у пациентов с ЛАГ, имеющих анамнез, в т.ч. и семейный, геморрагических телеангиоэктазий, выявляются мутации генов, кодирующих активин-рецептор-подобную киназу-1, эндоглин и белки семейства трансформирующего ростового фактора (*BMPR1B*, *SMAD9*). Проведение полногеномного сиквенса у пациентов с ЛАГ выявило дополнительные, более редкие мутации в генах, кодирующих кавеоллин-1 и калиевые каналы (*KCNK3*). Наряду с генетическими детерминантами в развитии ЛАГ активное участие принимают три основных эпигенетических механизма: метилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК.

Установлено, что в качестве факторов риска (ФР) развития ЛАГ могут выступать лекарственные препараты и токсины, информация о которых представлена в таблице 1 [6, 11]. Благодаря накопленным за последние годы данным, дазатиниб и метамфетамин из группы “вероятных” перенесены в группу “определенных” лекарственных препаратов, с приемом которых ассоциировано развитие ЛАГ.

Группа 2. Заболевания левых камер сердца, вызывающие повышение ДЛА, чрезвычайно гетерогенны. Общий механизм, лежащий в основе венозной ЛГ, — пассивная передача повышенного давления наполнения из левых камер сердца на вены МКК. Увеличение ЛП может служить ранним маркером систолической или диастолической дисфункции ЛЖ. Повышенное венозное давление в МКК приводит к повреждению эндотелия, что сопровождается увеличением секреции эндотелина-1, уменьшении-

Таблица 1

Распределение лекарственных препаратов и токсинов в зависимости от степени риска развития ЛАГ [6, 11]

Определенный	Вероятный
• Аминорекс • Фенфлюрамин • Дексфенфлюрамин • Токсическое рапсовое масло • Бенфлюорекс • Дазатиниб • Метамфетамины	• Кокаин • Фенилпропаноламин • Зверобоя продырявленного трава • Амфетаминоподобные препараты • Интерферон альфа-2b и Интерферон бета-1a • Алкилирующие препараты • Бозутиниб • Противовирусные препараты прямого действия • Индирубин

ем продукции NO и снижением чувствительности к вазодилатирующему действию натрийуретических пептидов [38]. Сходство гистологической картины комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ с ЛАГ подчеркивает общность патогенетических механизмов их развития.

Группа 3. Вазоконстрикция сосудов МКК в ответ на гипоксемию с последующим ремоделированием артерий и артериол — ключевое звено патогенеза ЛГ при патологии легких, что подтверждается наличием корреляционной связи между величиной среднего ДЛА и парциальным давлением кислорода, а также диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLCO) [39, 40]. Парадоксальный ответ на гипоксемию сосудов МКК может быть генетически детерминирован. Установлена связь между развитием ЛГ у пациентов с патологией легких и носительством LL-полиморфизма в гене *5HTT* переносчика серотонина. Наряду с этим, гиперпродукция эндотелина-1, фактора некроза опухолей альфа, трансформирующего ростового фактора бета, сосудистого ростового фактора, а также повышение уровня С-реактивного белка подтверждают общность патогенетических механизмов развития ЛГ при патологии легких и у пациентов с ЛАГ. Следует помнить, что причиной развития ЛГ у 10-15% пациентов могут быть нарушения дыхания во сне. Как правило, дополнительным ФР развития ЛГ у этих пациентов служит метаболический синдром, инсулинорезистентность и ассоциированный с ними оксидативный стресс, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции.

Группа 4. Современное понимание патогенеза хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) выходит далеко за рамки хронической обструкции, вызванной нефрагментированными тромботическими массами. И хотя патогенез ХТЭЛГ до конца не изучен, возникновение данного заболевания связывают с нарушением процессов фибринолиза, ангиогенеза, ранним развитием фиброзных изменений и вторичной васкулопатией. ЛГ при этом заболевании может возникать при тромботическом поражении <50% артериального русла, что подчеркивает значение ней-

рогуморальных факторов в ее развитии и сближает данное заболевание с ИЛАГ [31].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛГ отнюдь не редкость, напротив, она затрагивает ~1% населения, в возрасте старше 65 лет встречается у 10% пациентов [17]. Тем не менее заболеваемость и распространенность различных клинических групп ЛГ существенно различается.

Группа 1. ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний, поэтому основную информацию о ее распространенности и заболеваемости предоставляют национальные и международные регистры. По данным французского регистра распространенность ЛАГ составляет 15 случаев, а ИЛАГ — 5,9 случая на 1 млн взрослого населения, тогда как заболеваемость не превышает 2,4 и 1,0 случая на 1 млн взрослого населения в год, соответственно [18]. По данным американского регистра REVEAL среди всех пациентов с ЛГ 1 группы ~50% пациентов имеют ИЛАГ, наследственную ЛАГ или ЛАГ, связанную с приемом лекарственных препаратов или токсинов. В подгруппе ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями, основной причиной развития ЛГ являются диффузные болезни соединительной ткани и в первую очередь системная склеродермия (ССД) [19]. По данным Российского национального регистра доля пациентов с ИЛАГ в структуре ЛГ 1 группы составляет 41,5%, наследственная ЛАГ — 0,4%, ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС) и системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), — 36% и 19,5%, соответственно; портопульмональная ЛГ — 1,9%, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-ассоциированная ЛАГ — 0,4%, ЛАГ, индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсинов, — 0,4% [20].

ИЛАГ традиционно описывается как заболевание молодых женщин без сопутствующей патологии. Об этом свидетельствуют данные исторического регистра Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH), в котором сред-

ний возраст пациентов с ИЛАГ на момент постановки диагноза составил 35 ± 15 лет, а соотношение женщин и мужчин было 1,7:1 [21]. Аналогичные данные представлены в Российском национальном регистре, в котором средний возраст пациентов с ЛАГ составил $42,7 \pm 15,3$ лет [20]. Однако за прошедшие 3 десятилетия “портрет” пациентов с ИЛАГ существенно изменился: увеличилась доля пожилых пациентов. В частности, средний возраст пациентов во французском и американском (REVEAL) регистрах составил 52 ± 15 лет и 53 ± 15 лет, соответственно [22, 23]. В европейском регистре COMPERA доля пациентов с ИЛАГ старше 65 лет превысила 64%, хотя соотношение женщин и мужчин осталось прежним — 2,3:1 [24]. С ростом популяции пожилых пациентов увеличивается и доля пациентов, имеющих традиционные сердечно-сосудистые заболевания: системную гипертензию (27–42%), ожирение (30–38%), сахарный диабет 2 типа (14%) и ишемическую болезнь сердца (10–12%), что затрудняет своевременную диагностику заболевания [23, 25].

Группа 2. ЛГ при патологии левых камер сердца — одна из наиболее распространенных форм ЛГ, которая составляет 48–80% в структуре ЛГ [26]. Как правило, развитие ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца связано с прогрессированием основного заболевания и увеличением функционального класса (ФК) СН, что неблагоприятно влияет на их выживаемость. ЛГ встречается у 60% пациентов с систолической и у 83% пациентов (систолическое ДЛА (СДЛА) >35 мм рт.ст.) с диастолической дисфункцией ЛЖ, а также у 38% пациентов с митральным стенозом (СДЛА >50 мм рт.ст.), у 23% пациентов с митральной недостаточностью (СДЛА >50 мм рт.ст.), у 29% пациентов с аортальным стенозом (СДЛА >50 мм рт.ст.) и у 16% пациентов с аортальной недостаточностью (СДЛА ≥ 60 мм рт.ст.) [27].

Группа 3. Распространенность ЛГ при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) зависит не только от тяжести заболевания, но и метода верификации ЛГ. Анализ данных ЧВКС у пациентов с ХОБЛ IV стадии заболевания показал, что 90% пациентов имеют среднее ДЛА >20 мм рт.ст. и только 1–5% пациентов имеют ДЛА >35 –40 мм рт.ст. в покое [28]. Даже при умеренных физических нагрузках (ФН) у пациентов с ХОБЛ может наблюдаться быстрый рост среднего ДЛА. Для фенотипа ХОБЛ с вовлечением сосудов МКК характерно сочетание менее тяжелых нарушений функции внешнего дыхания с гипоксемией, очень низкой диффузионной способностью легких для монооксида углерода, нормо- или гипокпапнией и преимущественным ответом сердечно-сосудистой системы на ФН, что сближает этот вариант ЛГ с ИЛАГ. У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. зарегистрировано у 8–15% пациентов на начальной ста-

дии заболевания с увеличением до 30–50% в поздней и $>60\%$ в конечной стадии [29]. Следует отметить высокую распространенность ЛГ у пациентов с саркоидозом, которая варьирует от 5,7% до 74% [30]. Хотя ЛГ при саркоидозе имеет многофакторную природу и может, наряду с вовлечением паренхимы легких, быть обусловлена патологией левых камер сердца и гранулематозной артериопатией.

Группа 4. Определить точную распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ достаточно сложно, т.к. заболевание часто остается недиагностированным. Не менее проблематична гипердиагностика ХТЭЛГ у пациентов с эпизодом острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В ранее опубликованных проспективных исследованиях частота ХТЭЛГ после симптомной острой ТЭЛА, верифицированная при ЧВКС, колеблется от 0,4% до 6,2%, что в среднем составляет 3,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 2,1–4,4%) [31]. Вместе с тем некоторые данные указывают на то, что ХТЭЛГ может возникать у 5 человек на миллион населения в год [32]. Хотя ХТЭЛГ и рассматривается в рамках венозной тромбоэмболии, предшествующие эпизоды ТЭЛА по данным Европейского регистра ХТЭЛГ удается подтвердить в 74,8% случаев, а тромбозы глубоких вен — в 56,1% случаев [33]. Учитывая жизнеугрожающий характер ХТЭЛГ, затраты на ведение одного пациента в Российской Федерации составляют 379 млн рублей, причем 91% из них — прямые затраты [34].

Группа 5. Учитывая гетерогенность этой группы, оценить распространенность и заболеваемость не представляется возможным.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие формы сердечно-легочной недостаточности (I27):

I27.0 — Первичная легочная гипертензия

I27.2 — Другая вторичная легочная гипертензия

I27.8 — Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛГ встречается при самых разнообразных заболеваниях и состояниях и крайне редко является самостоятельным заболеванием — например, таким как ИЛАГ. Классификация ЛГ, принятая Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Европейским респираторным обществом в 2015г, выделяет 5 основных групп, объединенных общностью клинических, гемодинамических, патоморфологических характеристик

Таблица 2

Клиническая классификация ЛГ [6, 11]

I. ЛАГ: 1.1. Идиопатическая ЛАГ 1.2. Наследственная: 1.2.1. Мутации гена <i>BMPR2</i> 1.2.2. Другие мутации кандидатных генов 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальной гипертензией 1.4.4. Врожденными пороками сердца 1.4.5. Шистосомозом 1.5. ЛАГ с длительным ответом на БКК 1.6. ЛАГ с явными чертами веноокклюзионной болезни/гемангиоматоза легочных капилляров 1.7. Персистирующая ЛГ новорожденных II. ЛГ, связанная с патологией левых камер сердца: 2.1. ЛГ вследствие СНнФВ 2.2. ЛГ вследствие СНсФВ 2.3. Клапанная патология 2.4. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ	III. ЛГ, связанная с патологией легких и/или гипоксией: 3.1. ХОБЛ 3.2. Рестриктивные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивным паттерном 3.4. Гипоксия без заболеваний легких 3.5. Аномалии развития легких IV. ЛГ из-за обструкции легочной артерии: 4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.2. Другие причины обструкции легочной артерии V. ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания: 5.1. Гематологические заболевания 5.2. Системные и метаболические нарушения 5.3. Другие 5.4. Сложные врожденные пороки сердца
--	---

Сокращения: БКК — большой круг кровообращения, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

и подходов к лечению. В 2018г на 6-м Всемирном конгрессе по ЛГ в Ницце внесены изменения в клиническую классификацию ЛГ 2015г (табл. 2).

Предложено в 1 группу ЛАГ вынести самостоятельную нозологическую единицу — ЛАГ с длительным ответом на терапию блокаторами “медленных” кальциевых каналов (БКК) [11]. Несмотря на сходство ремоделирования артерий и артериол МКК у пациентов с положительным вазореактивным тестом, вазоспазм играет огромное значение в патогенезе этого варианта ЛАГ. Показано, что пациенты ИЛАГ, имеющие положительный вазореактивный тест, генетически отличаются от пациентов с отрицательным вазореактивным тестом, что, вероятно, является причиной более благоприятного течения заболевания и уникальной возможности назначения БКК [14]. Согласно Simonneau G, et al. (2019), критериями длительного ответа на терапию БКК следует считать достижение и сохранение I/II ФК хронической СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), устойчивое улучшение гемодинамики (прежний уровень или лучшие показатели по сравнению с достигнутыми параметрами внутрисердечной гемодинамики во время вазореактивного тестирования при терапии БКК в сочетании с уровнем среднего ДЛА <30 мм рт.ст. и сердечным выбросом в пределах нормы или выше нормы) не менее года на фоне терапии БКК.

Другим изменением в клинической классификации ЛГ 2015г стала модификация и упрощение вынесенной ранее в отдельную подгруппу веноокклюзи-

онной болезни легких (ВОБЛ)/легочного капиллярного гемангиоматоза (ЛКГ), которую предлагается рассматривать как ЛАГ с признаками вовлечения вен/капилляров (ВОБЛ/ЛКГ) [11]. Данное изменение клинически обосновано, поскольку вовлечение в патологический процесс легочных венул/капилляров специфично не только для ВОБЛ и ЛКГ, но и может наблюдаться при разнообразных заболеваниях и состояниях, ассоциированных с развитием ЛАГ, например, при ССД. Кроме того, профессиональный контакт с органическими растворителями, в особенности трихлорэтиленом, ассоциирован с развитием прекапиллярной ЛГ со значительным вовлечением легочных венул. Предположить значимое вовлечение легочных венул/капилляров у пациента с ЛАГ можно на основании сочетания клинико-инструментальных данных: сниженной DLCO <50% от должного, выраженной гипоксемии в артериальной крови, наличия выпота вдоль септальных линий, центролобулярных изменений по типу “матового стекла” паренхимы легких и увеличения размеров лимфоузлов средостения. Вовлечение легочных венул/капилляров в патологический процесс у пациентов с ЛАГ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, плохим ответом на специфическую терапию и риском развития отека легких. В свою очередь, клиническая и гемодинамическая картина ВОБЛ/ЛКГ в большинстве случаев соответствует ЛАГ. Более того, при гистологическом исследовании у пациентов с ВОБЛ/ЛКГ, наряду с изменениями венул/капилляров, находят выраженное ремоделирование легочных артериол, что в совокуп-

Таблица 3

Гемодинамическая классификация ЛГ [6]

Определение	Характеристики	Клинические группы
ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.	Все варианты ЛГ
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. ЛСС ≥ 3 ед. Вуда	1. Легочная артериальная гипертензия. 3. ЛГ вследствие патологии легких. 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ. 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст. ЛСС < 3 ед. Вуда	2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца. 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст. ЛСС < 3 ед. Вуда	

Сокращения: ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Таблица 4

Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ) [16]

Класс	Описание
I ФК	Нет ограничений обычной ФА, она не вызывает повышенной одышки, усталости, болей в груди или предсинкопальных состояний.
II ФК	Легкое ограничение ФА. Дискомфорт в покое отсутствует, но обычная ФА вызывает повышенную одышку, слабость, боль в грудной клетке или предсинкопальные состояния.
III ФК	Значительное ограничение ФА. В состоянии покоя дискомфорта нет, но ФА меньше обычной вызывает повышенную одышку, усталость, боль в груди или предсинкопальные состояния.
IV ФК	Одышка и/или усталость в состоянии покоя, усиливающиеся практически при минимальной ФА. Могут быть признаки правожелудочковой недостаточности.

Сокращения: ФА — физическая активность, ФК — функциональный класс.

ности и послужило поводом к рассмотрению ЛАГ и ВОБЛ/ЛКГ в качестве возможных сценариев одного и того же легочного сосудистого заболевания, нежели отдельных нозологических единиц ЛГ [11].

Изменения внесены и в 5 группу клинической классификации ЛГ, в частности исключена спленэктомия, т.к. отсутствие селезенки само по себе не приводит к развитию ЛГ, но является облигатным ФР развития ХТЭЛГ. Аналогичным образом из классификации исключены заболевания щитовидной железы, которые часто диагностируют у пациентов с ЛГ, но которые играют роль ФР или сопутствующей патологии, утяжеляющей течение основного заболевания. Поэтому функция щитовидной железы требует постоянного мониторингирования в процессе динамического наблюдения за пациентами с ЛГ.

Гемодинамические нарушения в МКК у пациентов со сложными ВПС чрезвычайно сложно квалифицировать. Тем не менее развивающееся у этих пациентов сосудистое заболевание легких оказывает влияние на их выживаемость. Поэтому сегментарная ЛГ, которая развивается в отдельном участке легкого за счет аортолегочных коллатералей, и сосудистое заболевание легких у пациентов с унивентрикулярной циркуляцией включены в 5 группу ЛГ [15].

Несмотря на то, что на 6-м Всемирном конгрессе по ЛГ в Ницце внесены существенные изменения

в гемодинамическую классификацию ЛГ, Рабочей группой рекомендаций принято решение сохранить диагностический критерий ЛГ (среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.), принятый ЕОК и Европейским респираторным обществом в 2015г (табл. 3). Это связано с тем, что основная доказательная база эффективности специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ получена в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), в которые включались пациенты с прекапиллярной ЛГ 1 группы, имеющие уровень среднего ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.

Прекапиллярная ЛГ наблюдается у пациентов с ЛАГ (1 клиническая группа), у пациентов с патологией легких и/или альвеолярной гипоксемией (3 клиническая группа), у пациентов с обструкцией легочных артерий (4 клиническая группа) и у отдельных пациентов 5 группы. Посткапиллярная ЛГ наблюдается при патологии левых камер сердца (2 группа клинической классификации), но может быть и при изолированном поражении легочных вен (ВОБЛ/ЛКГ). Выделяют изолированную посткапиллярную и комбинированную пре- и посткапиллярную ЛГ. Для характеристики вовлечения в патологический процесс артерий/артериол МКК при посткапиллярной ЛГ ранее рекомендовалось оценивать диастолический пульмональный градиент (ДПГ) и ЛСС. Однако по мнению экспертов, для характеристики прекапил-

лярного компонента достаточно оценки только ЛСС. Уровень ЛСС ≥ 3 ед. Вуда признан более уместным, поскольку при данных значениях ЛСС всегда присутствуют гистологические признаки легочного сосудистого заболевания с ремоделированием легочных артерий. Более того, наличие ЛСС ≥ 3 ед. Вуда ассоциировано с низкой выживаемостью после трансплантации сердца [11].

В 1998г Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла измененную систему функциональной классификации NYHA для облегчения оценки пациентов с ЛАГ (табл. 4). С тех пор ФК NYHA/ВОЗ используется для рутинной оценки статуса пациента при оказании медицинской помощи, его прогноза и эффективности терапии в проведении клинических исследований.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Учитывая отсутствие специфических симптомов ЛГ и широкую распространенность данного патофизиологического состояния при различных заболеваниях, диагностика ЛГ требует мультидисциплинарного подхода и четкого соблюдения диагностического алгоритма с последовательным переходом для исключения от наиболее частых причин развития ЛГ к наиболее редким. Целью комплексного обследования больного является установление диагноза, оценка клинического класса и типа ЛГ, функционального и гемодинамического статуса пациента [6].

Отсутствие патогномоничных симптомов ЛГ создает трудности для ее своевременной диагностики. В среднем, по данным американского регистра REVEAL, от появления симптомов ЛАГ до выполнения ЧВКС и окончательной верификации диагноза проходит $34,1 \pm 1,2$ мес., что сопоставимо с результатами европейского регистра COMPERA [23, 41]. По данным российского регистра пациентов с ЛГ медиана времени до постановки диагноза составляет 52,8 мес. [42]. Увеличение времени до верификации диагноза, вероятно, обусловлено как неспецифичностью клинических симптомов ЛАГ, так и низкой настороженностью врачей амбулаторного звена в отношении ЛАГ.

Критерии постановки диагноза ЛГ: повышение среднего ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., измеренного в покое при ЧВКС [11].

Диагностика ЛГ включает следующие этапы:

- Скрининг, включающий в себя сбор жалоб, оценку принадлежности пациента к группам риска развития ЛАГ, определение вероятности ЛГ при помощи трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).
- Последовательное исключение наиболее частых причин ЛГ, в первую очередь заболеваний левых

отделов сердца (группа 2), патологии легких (группа 3) и ХТЭЛГ.

- Верификация диагноза ЛГ при ЧВКС, уточнение нозологической принадлежности.
- Оценка ФК и стратификация риска ЛАГ.

2.1. Жалобы и анамнез

В дебюте заболевания пациенты жалуются на одышку при высокой и умеренной ФН, повышенную утомляемость, слабость, головокружение. На более поздних стадиях появляются синкопальные состояния и/или симптомокомплекс, обусловленный правожелудочковой СН: отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, пульсация шейных вен [43]. У пациентов с длительно существующей ЛАГ может возникать болевой синдром в грудной клетке по типу ангинозного. В основе ишемии миокарда может быть относительная коронарная недостаточность вследствие низкого сердечного выброса и повышенного напряжения стенки ПЖ, гипоксемия, а также сдавление левой коронарной артерии аневризматически расширенной легочной артерией. Другим симптомом, связанным с высокой длительно существующей ЛАГ, является кровохарканье, которое у пациентов без ВПС встречается в 1,5-6% случаев [44]. Тогда как у пациентов с синдромом Эйзенменгера легочные кровотечения регистрируются в 43% случаев и в 8% случаев служат причиной летального исхода [45]. Источником кровотечения в 90% случаев служат измененные бронхиальные артерии, которые особенно часто выявляются у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС. Значительное расширение легочной артерии может быть причиной ее диссекции или разрыва, что клинически сопровождается тампонадой сердца. Симптоматика ЛГ может значительно варьировать в зависимости от фонового заболевания, в рамках которого она развивается, и сопутствующей патологии. Следует отметить, что клиническая картина может меняться как в зависимости от патологии, вызвавшей ЛГ, или ассоциированного состояния, так и от наличия другого сопутствующего заболевания.

— Рекомендуется сбор анамнеза и жалоб у всех пациентов для уточнения генеза ЛГ [37, 46].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

2.2. Физикальное обследование

При аускультации сердца акцент второго тона на легочной артерии может быть одним из основных физикальных признаков, указывающих на наличие ЛГ. В ряде случаев определяется систолический шум трикуспидальной регургитации. Следует отметить, что у пациентов с синдромом Эйзенменгера можно не услышать шум шунта, т.к. градиент давления в области дефекта при формировании высокой ЛГ отсутствует или минимален. При развитии правожелудочковой СН у пациентов отмечаются набухание

и пульсация шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При этом у пациентов с ЛАГ аускультация легких может быть не изменена, тогда как для пациентов с посткапиллярной ЛГ и выраженной одышкой характерно появление мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких в сочетании с положением ортопноэ. Важную информацию при осмотре больного может принести пульсоксиметрия. Для пациентов с ИЛАГ показатели сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии находятся в пределах нормы, тогда как обнаружение десатурации в покое и при ФН позволяет заподозрить патологию легких или ВПС с артериовенозным шунтированием крови. Уже во время клинического обследования пациента можно предположить причину ЛГ. Телеангиоэктазии, язвенное поражение кончиков пальцев и склеродактилия характерны для ССД, крепитация на вдохе может указывать на интерстициальное заболевание легких, сосудистые звездочки по типу “паутинки”, тестикулярная атрофия и пальмарная эритема предполагают заболевание печени. При обнаружении такого симптома, как пальцы рук в форме “барабанных палочек”, можно предположить ВПС с цианозом, интерстициальные заболевания легких или патологию печени.

— Рекомендуется всем пациентам с ЛГ проводить визуальный осмотр терапевтический для выявления специфических клинических проявлений заболевания [46].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

— Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови и развернутого с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов у всех пациентов с ЛГ в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения каждые 6–12 мес. [6, 43, 46].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

Комментарии. В клиническом анализе крови прежде всего необходимо обращать внимание на уровень гемоглобина, гематокрита, наличие микроцитоза. Вторичный эритроцитоз часто встречается у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС и патологии легких. Вместе с тем практически у половины пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛАГ наблюдается железодефицитное состояние. Поэтому целесообразно проводить определение железа в сыворотке крови и уровня ферритина не реже одного раза в год для решения вопроса о назначении препаратов железа. Определение уровня гемоглобина является обязательным тестом на фоне лечения антагонистами эндотелиновых рецепторов (ЭРА), терапия которыми до 15% случаев осложняется снижением уровня гемоглобина [6, 43].

— Рекомендуется проведение исследования уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевой кислоты у всех пациентов с ЛГ в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения каждые 3–6 мес. [6, 43, 46].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется ежемесячное определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови при назначении амбризентана**, бозентана**, мацитентана** для оценки безопасности терапии [6, 43, 46].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

Комментарии. При клинически значимых отклонениях лабораторных тестов, характеризующих функцию печени, необходимо проводить серодиагностику гепатитов для исключения портопульмональной гипертензии. Функциональные печеночные тесты также могут повышаться при декомпенсации правожелудочковой СН и/или на фоне терапии ЭРА. Уровень мочевой кислоты может быть маркером тяжести СН, однако следует помнить, что концентрация мочевой кислоты может повышаться на фоне терапии диуретиками.

— Рекомендуется исследование уровня свободного трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона в крови у всех пациентов с ЛГ при первичном обследовании для выявления патологии щитовидной железы, утяжеляющей течение основного заболевания [43].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

Комментарии. У пациентов с ЛГ часто встречаются заболевания щитовидной железы. Патология щитовидной железы может существовать у больного исходно, затрудняя диагностику и лечение, или присоединяться со временем. Об этом следует помнить в случае внезапного ухудшения течения заболевания.

— Рекомендуется определение содержания антител к кардиолипину, антител к фосфолипидам, антител к бета-2-гликопротеину в крови пациентам с ЛГ при подозрении на ХТЭЛГ для выявления ФР [47].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК всем пациентам с подозрением на ЛАГ для исключения ассоциации с СЗСТ [6, 43].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Повышение антинуклеарных антител в низком титре (1:80) встречается достаточно часто у пациентов с ЛГ. Диагностическим титром определения антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции считается титр $\geq 1:160$, при его достижении анализируется спектр антиядерных антител в целях дифференциальной диагностики ССД или перекрестного синдрома, которые наиболее часто манифестируют с ЛГ.

— Рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови всем пациентам с ЛГ в рамках первичного обследования и далее каждые 6-12 мес. с целью стратификации риска летальности [6, 17, 43].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови всем пациентам с ЛГ для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией [6, 48].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*), антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*), антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови всем пациентам с ЛГ для исключения сопутствующей патологии [6, 48].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) всем пациентам с ЛГ перед ЧВКС [6, 48].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется определение международного нормализованного отношения всем пациентам с ЛГ, получающих антикоагулянты непрямые, и пациентам перед ЧВКС [6, 48].

ЕОК 1С (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется общий (клинический) анализ мочи всем пациентам с ЛГ для исключения сопутствующей патологии.

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Электрокардиография

— Рекомендуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) всем пациентам при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения для выявления специфических ЭКГ-изменений [17, 43, 49, 50-53].

ЕОК нет (УДД 2, УУР А)

Комментарии. Нормальный вид ЭКГ не исключает диагноз ЛГ, при этом изменения на ЭКГ весьма распространены у пациентов с ЛГ. Они могут включать зубец Р в виде "Р pulmonale", отклонение электрической оси вправо, признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, блокаду правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала QTc. ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ: увеличение амплитуды зубца R и соотношения R/S в правых отведениях, имеют недостаточную чувствительность

(55%) и специфичность (70%), чтобы быть использованными в качестве скрининговых, тогда как перегрузка ПЖ является более чувствительным признаком [49]. Расширение комплекса QRS и пролонгация интервала QTc свидетельствуют о тяжести заболевания и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ЛГ [50, 51]. Суправентрикулярные нарушения ритма чаще возникают в далеко зашедших стадиях заболевания, приводя к декомпенсации явлений СН [52]. У 25% пациентов с ЛАГ в течение 5 лет наблюдения регистрируются трепетание или фибрилляция предсердий (ФП), значительно ухудшающие прогноз пациента при невозможности восстановления синусового ритма [53].

2.4.2. Рентгенография органов грудной клетки

— Рекомендуется проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам с ЛГ для уточнения причины заболевания [6, 21, 54].

ЕОК нет (УДД 4, УУР С)

Комментарии. На момент постановки диагноза у 90% пациентов с ИЛАГ рентгенограмма грудной клетки носит патологический характер [21]. Эти изменения включают дилатацию ствола легочной артерии (II дуга по левому контуру сердца) и обеднение легочного сосудистого рисунка, реже расширение правых камер сердца. Рентгенография грудной клетки может помочь в дифференциальном диагнозе ЛГ, демонстрируя признаки, характерные для патологии легких (группа 2), или застойные явления при заболеваниях левых камер сердца (группа 3), а также специфические признаки ряда редких заболеваний [54]. В целом тяжесть ЛГ у каждого отдельного пациента не коррелирует со степенью рентгенологических изменений. Так же, как и в случае с ЭКГ, нормальная рентгенограмма грудной клетки не исключает наличия у пациента ЛГ.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания

— Рекомендуется проводить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких всем пациентам с ЛГ для исключения патологии легких [6, 28, 55-59].

ЕОК 1С (УДД 2, УУР А)

Комментарии. Выполнение исследования функции внешнего дыхания помогает диагностировать патологию легких и оценить степень ее тяжести, что необходимо для понимания ее "пропорциональности" уровню ЛГ. Пациенты с ЛАГ могут иметь легкое или умеренное уменьшение легочных объемов, ассоциированное с тяжестью заболевания. Обструктивные изменения нетипичны для ЛАГ. При анализе газового состава крови парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) в покое остается в пределах нормы или несколько снижено, а парциальное давление диоксида углерода (PaCO₂) снижено вследствие альвеолярной гипервентиляции [56]. Снижение DLCO развивается вслед-

Таблица 5

Определение вероятности ЛГ на основании данных ЭхоКГ [6, 43]

Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤2,8 или не измеряется	нет	низкая
≤2,8 или не измеряется	да	средняя
2,9-3,4	нет	средняя
2,9-3,4	да	высокая
>3,4	не требуется	высокая

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

ствие изменения вентиляционно-перфузионных (В/П) соотношений в условиях ЛГ и весьма патогномично для пациентов с ЛАГ [55, 57]. Низкий уровень DLCO, особенно в сочетании со снижением дыхательных объемов, может свидетельствовать об ассоциации ЛАГ с ССД, а также требует дифференциального диагноза с интерстициальными заболеваниями легких (группа 3) и ВОБЛ [58, 59]. Крайне низкий уровень DLCO у пациентов с ЛАГ, определенный как 45% от должного, ассоциирован с плохим прогнозом [55]. ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется при наличии необратимых бронхообструктивных изменений при спирографии, часто сочетающихся с увеличением остаточного объема легких при бодиплетизмографии и возможным снижением DLCO. Для газового состава артериальной крови пациентов с ХОБЛ характерно снижение PaO_2 при нормальном или повышенном $PaCO_2$ [58]. Тяжесть эмфиземы и/или интерстициального заболевания легких может быть оценена с помощью компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. Сочетание эмфиземы и фиброза легких может приводить к псевдонормальной картине при выполнении спирометрии, при этом DLCO остается сниженной. Этот факт подчеркивает необходимость трактовать результаты комплексной оценки функции легких, опираясь на данные визуализирующих методов исследования во избежание диагностических ошибок [28].

Полисомнография и ночная оксиметрия

— Рекомендуется проводить полисомнографию или ночную оксиметрию пациентам с ЛГ при подозрении на наличие нарушений дыхания во сне или альвеолярной гиповентиляции [28, 61-63].

ЕОК нет (УДД 2, УУР В)

Комментарии. Распространенность ночной гипоксемии и нарушения дыхания во сне среди пациентов с ЛАГ достигает 89%, что подчеркивает важность диагностики и коррекции этих состояний [60, 61]. У пациентов с синдромом гиповентиляции на фоне ожирения (синдром Пиквика) и при сочетании ХОБЛ с синдромом обструктивного апноэ во сне ЛГ встречается часто (группа 2) и, как правило, ассоциирована с дисфункцией ПЖ и плохим прогнозом. В этой подгруппе пациентов эффективна неинвазивная вентиляция легких, позволяющая в ряде случаев практически нормализовать показатели гемодинамики МКК [62, 63].

Эхокардиография

— Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам с подозрением на наличие ЛГ в качестве скринингового неинвазивного диагностического исследования [6, 43, 64-66].

ЕОК IC (УДД 2, УУР А)

Комментарии. ЭхоКГ остается единственным неинвазивным скрининговым методом, позволяющим оценить ДЛА у пациентов с подозрением на ЛГ. При этом ЭхоКГ не может использоваться как метод верификации диагноза ЛГ. Одномоментно с расчетом ДЛА ЭхоКГ позволяет выявить структурно-функциональные изменения камер сердца, что важно для дифференциального диагноза и стратификации риска у пациента с ЛГ. Принципы оценки камер сердца подробно изложены в соответствующих рекомендациях Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) от 2015г [64]. Расчет СДЛА с помощью двухмерной ЭхоКГ основывается на определении пиковой скорости трикуспидальной регургитации и использовании упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в правом предсердии (ПП). Давление в ПП может быть рассчитано путем измерения диаметра нижней полой вены (НПВ) и его изменения в зависимости от фаз дыхания: диаметр НПВ <2,1 см и спадение на вдохе >50% свидетельствуют о нормальном давлении в ПП, равном 3 мм рт.ст. (в пределах 0-5 мм рт.ст.), тогда как диаметр НПВ >2,1 см и спадение на вдохе <50% или <20% при спокойном дыхании говорят о высоком давлении в ПП, равном 15 мм рт.ст. (в пределах 10-20 мм рт.ст.). В случае, когда диаметр НПВ и спадение при дыхании не соответствуют обозначенным интервалам, может быть использовано промежуточное значение, равное 8 мм рт.ст. (в пределах 5-10 мм рт.ст.). Однако, учитывая неточности оценки давления в ПП и увеличение погрешностей измерения с помощью производных переменных, рекомендуется применять постоянно-волновое доплеровское картирование для измерения пиковой скорости ТР (а не расчетное СДЛА) в качестве основного показателя для определения вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ (табл. 5) [65]. При этом у пациентов с тяжелой ТР ее скорость может быть недооценена и не должна изолированно применяться для исключения

Таблица 6

**Дополнительные ЭхоКГ признаки, повышающие уровень вероятности ЛГ
в дополнение к измерению скорости ТР [6, 43]**

Желудочки	ЛА	НПВ и ПП
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов >1,0	Время ускорения кровотока в ВТПЖ <105 м/с и/или среднесистолическое прикрытие	Диаметр НПВ >21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (<50% с резким вдохом носом или <20% на фоне спокойного дыхания)
Уплотнение межжелудочковой перегородки (ИЭ ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической пульмональной регургитации >2,2 м/с	Площадь ПП >18 см ² (измерение в конце систолы)
	Диаметр ЛА >25 мм	

Сокращения: ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка, ИЭ — индекс эксцентричности, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

Таблица 7

**Алгоритм диагностики в зависимости от вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ
у пациентов с клиническими симптомами при наличии или отсутствии ФР ЛАГ и ХТЭЛГ
[6, 43, 64-66]**

Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ	При отсутствии факторов риска ЛАГ/ХТЭЛГ	УУР УДД	ЕОК	При наличии факторов риска ЛАГ/ХТЭЛГ	УУР УДД	ЕОК
Низкая	Рассмотреть альтернативный диагноз	B3	IaC	Рекомендовать ЭхоКГ-контроль	B3	IaC
Средняя	Рассмотреть альтернативный диагноз и ЭхоКГ-контроль	B3	IaC	Рекомендовать дообследование, включая ЧВКС	B2	IaB
	Возможно рассмотреть дообследование	C5	IIBc			
Высокая	Дообследование, включая ЧВКС	A2	IC	Рекомендовать дообследование, включая ЧВКС	A2	IC

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЧВКС — чрезвенная катетеризация сердца, ЭхоКГ — эхокардиография.

наличия ЛГ. Согласно рекомендациям ЕОК по лечению и диагностике ЛГ (2015), вероятность ЛГ может быть оценена как высокая, промежуточная и низкая. Для облегчения и стандартизации выбора уровня вероятности ЛГ предложены дополнительные ЭхоКГ признаки помимо тех критериев, которые основаны на скорости ТР (табл. 6). Эти признаки характеризуют размер ПЖ и его перегрузку давлением, характер скорости кровотока из ПЖ, диаметр легочной артерии и НПВ, а также площадь ПП. Их измерение регламентировано рекомендациями ЕАСVI [64, 66]. Интерпретация ЭхоКГ-данных в клиническом контексте важна для определения показаний к ЧВКС (табл. 7). В случае высокой вероятности наличия ЛГ у симптомных пациентов их рекомендуется направлять в экспертные центры для дальнейшего обследования, включая ЧВКС. У пациентов с промежуточным риском дальнейшее обследование целесообразно обсуждать только при наличии ФР или состояний, ассоциированных с ЛАГ или ХТЭЛГ. Напротив, пациенты без ФР и ассоциированных с ЛАГ и ХТЭЛГ состояний нуждаются только в динамическом ЭхоКГ наблюдении или обсуждении альтернативного диагноза.

Большое значение при проведении ЭхоКГ имеет оценка систолической функции ПЖ, которая опре-

деляет прогноз пациентов с ЛАГ. В отличие от ЛЖ, систолическая функция правого обеспечивается в основном продольным сокращением миокарда, что позволяет оценить ее с помощью простых ЭхоКГ параметров, таких как фракционное изменение его площади, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), систолическая скорость кольца трикуспидального клапана в тканевом доплерографическом режиме, продольная деформация (Strain), скорость деформации (Strain rate) и индекс производительности ПЖ (Tei index) [68, 341].

— Рекомендуется проведение ЭхоКГ чреспищеводной пациентам с ЛГ для исключения внутрисердечных шунтов [6, 69, 70].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Выявление ВПС — одна из важных задач в дифференциально-диагностическом алгоритме больного с ЛГ. Наиболее частой причиной прекапиллярной ЛГ по-прежнему остаются септальные дефекты, открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен и другие, в т.ч. сложные ВПС. Пациентам с подозрением на септальные дефекты или частичный аномальный дренаж легочных вен целесообразно выполнять чреспищеводное и/или контрастное (со вспененным 0,9% раство-

ром натрия хлорида) ЭхоКТ исследование в сочетании с другими методами визуализации (магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких с контрастированием).

В/П сцинтиграфия легких

— Рекомендуется проведение сцинтиграфии легких перфузионной в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ [6, 71-76].

ЕОК IC (УДД 2, УУР А)

Комментарии. Планарная В/П сцинтиграфия легких является скрининговым методом, позволяющим исключить тромбоэмболический генез ЛГ. Отсутствие дефектов перфузии при нормальной вентиляции позволяет с чувствительностью 90-100% vs 51% в случае проведения МСКТ в ангиографическом режиме и специфичностью 94-100% исключить ХТЭЛГ [72]. Основное ограничение данного метода — высокая доля неинформативных результатов, особенно у пациентов старше 75 лет при наличии значимой патологии легких. Однако доступность В/П сцинтиграфии легких в Российской Федерации ограничена крупными центрами федерального значения, поэтому в большинстве случаев выполняется исключительно планарная перфузионная сцинтиграфия легких. В этой ситуации для исключения легочной патологии вентиляционную сцинтиграфию легких можно заменить на рентгенографию грудной клетки или МСКТ легких, выполненные недавно по отношению к сцинтиграфии. Следует отметить, что такая практика на сегодняшний день не имеет доказательной базы. В ряде исследований было показано, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) превосходит по чувствительности планарную В/П сцинтиграфию в плане исключения тромбоэмболического поражения русла легочной артерии [73-75]. При совместном использовании ОФЭКТ и низкодозовой КТ для скрининга ХТЭЛГ можно повысить специфичность ОФЭКТ с 88% до 100% за счет возможности одномоментной диагностики патологии легких у пациентов с дефектами перфузии. Такой новый показатель, как индекс перераспределения перфузии легких, измеренный с помощью ОФЭКТ, оказался заметно сниженным у пациентов с ЛАГ при сравнении с нормальной популяцией, и может в ближайшем будущем стать потенциальным маркером сосудистой патологии МКК [76]. Наряду с этим, недавно показано, что такая новая технология, как трехмерное магнитно-резонансное перфузионное картирование, обладает сопоставимой чувствительностью при скрининге ХТЭЛГ с традиционной перфузионной сцинтиграфией [77, 78].

КТ органов грудной клетки и ангиография легочной артерии и ее ветвей

— Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием всем пациентам с ЛГ для выявления причин заболевания [6, 43, 71, 79-88].

ЕОК IIaC (УДД 2, УУР В)

Комментарии. КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием — широкодоступный метод исследования, с помощью которого можно получить важную информацию о патологии сосудов, сердца, паренхимы легких и органов средостения. По результатам КТ можно заподозрить наличие ЛГ, идентифицировать причину ЛГ, такую как ХТЭЛГ или заболевание легких, выявить признаки ЛАГ-ассоциированных состояний (например, дилатация пищевода при ССД или наличие ВПС), а также получить информацию о прогнозе заболевания [79]. Показано, что такие признаки, как увеличение диаметра легочной артерии (≥ 29 мм), соотношение диаметров легочной артерии к восходящей аорте $\geq 1,0$ и соотношение диаметра сегментарной артерии к диаметру бронха более чем 1:1 в трех или четырех долях легких, имеют высокую специфичность для диагностики ЛГ [80, 81]. МСКТ позволяет детально визуализировать паренхиму и оценить интерстициальные изменения легких у пульмонологических пациентов, помогая тем самым правильно интерпретировать результаты комплексной оценки функции внешнего дыхания. Помимо этого, МСКТ — это основной метод диагностики ВОБЛ. Характерные изменения в виде интерстициального отека легких с центральными затемнениями в виде “матового стекла” и утолщением интралобулярных перегородок указывают на диагноз ВОБЛ; к дополнительным находкам следует отнести лимфаденопатию и выпот в плевральной полости [82, 83]. Следует отметить, что изменения в виде “матового стекла” типичны для пациентов с ХТЭЛГ, являясь следствием В/П несоответствий. Реже изменения по типу “матового стекла” встречаются у пациентов с далеко зашедшими стадиями ЛАГ [79]. В качестве дополнительных находок, характерных для ЛГ, нередко выявляются кальцификация и извитость легочной артерии, быстрое ее сужение к периферии, гипертрофия и дилатация ПЖ, увеличение соотношения диаметров ПЖ и ЛЖ, расширение бронхиальных артерий, а также заброс контраста в печеночные вены. МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением и выполнением венозной и артериальной фаз является основным методом диагностики ВПС, ХТЭЛГ и сосудистых мальформаций. При этом в случае ХТЭЛГ данный метод визуализации русла легочной артерии помогает в определении операбельности пациентов, оценивая морфологию тромбоэмболического поражения русла легочной артерии: наличие окклюзий основных или долевых ветвей ЛА или превалирование сегментарного и субсегментарного уровня поражения с наличием внутрисосудистых тяжей, сетей или перетяжек [84-86]. МСКТ органов грудной клетки является важным инструментом своевременного дифференциального диагноза такого грозного осложнения транскатетерной баллонной ангиопластики легочной артерии (БАПЛА), как реперфузионный отек легкого [87]. Такой относительно новый метод, как двухэнер-

гетическая КТ, с помощью построения йодных карт позволяет оценить состояние перфузии легких без применения радионуклидных методов исследования. Однако данных о чувствительности и специфичности данного метода с целью дифференциального диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ в настоящее время недостаточно для рутинного применения [88].

— Рекомендуется проведение ангиографии легочной артерии и ее ветвей при обследовании пациентов с ХТЭЛГ и врожденными аномалиями для оценки их операбельности [6, 71].

ЕОК ПaС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Инвазивная ангиография легочной артерии и ее ветвей (ангиопульмонография) должна включать в себя прямую и боковую проекцию каждого легкого в режиме субтракции и оцениваться в сочетании с МСКТ-ангиографией легочной артерии. Решение в пользу выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии или баллонной ангиопластики ветвей легочной артерии принимается коллегиально в экспертном центре ЛГ [89]. Ангиопульмонография необходима для визуализации артериовенозных мальформаций легких и некоторых ВПС (открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен) для дальнейшего обсуждения возможности хирургической коррекции [90].

— Рекомендуется проведение МРТ сердца и магистральных сосудов пациентам с ЛГ для оценки структурно-функциональных изменений ПЖ и легочной артерии [91-98].

ЕОК нет (УДД 2, УУР В)

Комментарии. МРТ сердца и магистральных сосудов — это точный и воспроизводимый метод в оценке размера, морфологии и функции ПЖ, он позволяет измерить кровотоки неинвазивным способом, включая ударный объем, сердечный выброс, растяжимость легочной артерии и массу ПЖ. У пациентов с подозрением на ЛГ наличие отсроченного накопления гадолиния, снижение растяжимости легочной артерии и ретроградный ток имеют высокую прогностическую значимость [91-94]. Однако ни один из параметров МРТ сердца не позволяет исключить ЛГ. У пациентов с подозрением на ВПС МРТ сердца может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования и МСКТ. Данные МРТ сердца могут использоваться в оценке прогноза у пациентов с ЛАГ [95-97]. МРТ-ангиография с контрастным усилением и без него имеет свои перспективы в изучении сосудистого русла у пациентов с предполагаемой ХТЭЛГ, особенно у беременных при подозрении на хронические тромбозы, молодых пациентов или при наличии противопоказаний к использованию йодосодержащих контрастных средств [98].

— Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) всем пациентам с ЛГ для исключения патологии печени и/или портальной гипертензии [6, 99].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости может помочь в диагностике таких ЛАГ-ассоциированных состояний, как портальная гипертензия. Применение контрастных средств и цветного доплеровского картирования повышает точность диагностики. Однако наличие портальной гипертензии может быть достоверно подтверждено или исключено только во время выполнения ЧВКС путем измерения градиента давления между свободным давлением в печеночной вене и давлением заклинивания в печеночной вене [99].

— Не рекомендуется проведение биопсии легкого пациентам с ЛАГ для верификации диагноза [6].

ЕОК ПС (УДД 5, УУР С)

ЧВКС

— Рекомендуется проведение ЧВКС пациентам с подозрением на наличие ЛАГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [6, 12, 43, 100-113].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

— Рекомендуется проведение ЧВКС пациентам с ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [6, 12, 43, 100-113].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

— Рекомендуется проводить ЧВКС пациентам с ЛГ только в условиях экспертного центра ввиду сложности выполнения и потенциальных рисков для пациента, связанных с процедурой [6, 12, 43, 100-113].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

— Рекомендуется выполнение диагностической ЧВКС пациентам с ВПС для оценки операбельности [6, 69, 70].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется проведение ЧВКС пациентам с патологией левых камер сердца (группа 2) или патологией легких (группа 3) перед трансплантацией сердца, легких или комплекса сердце-легкие [6, 158, 215].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность проведения ЧВКС у пациентов с подозрением на патологию левых камер сердца (группа 2) или патологию легких (группа 3) при неэффективности стандартной терапии для дифференциального диагноза и выбора стратегии лечения [6, 12, 43, 100-113].

ЕОК ПbС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется проведение ЧВКС у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ для оценки эффективности лечения [6, 12, 43, 100-113].

ЕОК ПaС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендовано измерение КДД в ЛЖ пациентам с ЛГ в рамках зондирования камер сердца при невозможности определения ДЗЛА [6, 100-109].

ЕОК ПaС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Для верификации ЛГ, определения гемодинамического варианта, оценки степени гемодинамических нарушений, а также для проведения вазореак-

тивного теста у пациентов с ИЛАГ, наследственной/лекарственной ЛАГ II-III ФК показана ЧВКС. ЧВКС должна проводиться после выполнения всех остальных методов обследования для сужения группы пациентов, требующих катетеризации. Результаты инвазивных измерений гемодинамики следует интерпретировать в контексте клинической картины и данных визуализирующих методов исследования, в особенности ЭхоКГ. Процедура ЧВКС инвазивная, но риск развития осложнений при ее выполнении в экспертных центрах ЛГ, в т.ч. и фатальных (0,055%), крайне низок [100]. ЧВКС является технически сложной процедурой, требующей от исполнителя должного опыта и внимания к деталям для получения клинически полезной информации. Особенное внимание следует уделять следующим моментам:

- Исследование проводится в положении лежа на спине, с постоянным мониторингом основных физиологических параметров. Сосудистый доступ через внутреннюю яремную вену имеет преимущество перед использованием других вен, поскольку является кратчайшим к правым камерам сердца.

- Внешний преобразователь давления (трансдюсер) должен быть обнулен в положении пациента лежа на спине на уровне среднегрудной линии, которая рассчитывается как половина расстояния между передней грудной линией и поверхностью кровати и соответствует уровню ЛП [101].

- Давление должно быть измерено в легочной артерии, в положении ДЗЛА, в ПЖ иПП. Все измерения должны выполняться в конце нормального выдоха. При использовании катетера с баллончиком на конце, баллончик следует раздувать вПП и последовательно продвигать до достижения позиции заклинивания. Нельзя сдувать и раздувать баллончик в дистальном отделе легочной артерии, т.к. такой маневр связан с риском разрыва легочной артерии. ДЗЛА является суррогатным показателем давления в ЛП и КДД ЛЖ, поэтому в расчет следует брать среднее из трех измерений. В случае сомнения для подтверждения достижения положения заклинивания возможен одномоментный забор крови на анализ: сатурация в забранном образце крови должна соответствовать уровню в системном кровотоке [101]. Интерпретацию ДЗЛА следует проводить с учетом клинических данных, т.к. у одного и того же пациента этот показатель может меняться с течением времени [102]. КДД ЛЖ так же, как и ДЗЛА, отражает давление в ЛП. Это обстоятельство служит физиологическим обоснованием возможности использования в расчетах показателей гемодинамики МКК (транспульмонального градиента и ЛСС) КДД ЛЖ вместо ДЗЛА в случаях технических затруднений с достижением заклинивания ветви легочной артерии. Однако необходимо помнить о том, что при тяжелых пороках митрального клапана (митральном стенозе или митральной недостаточности III-IV ст.) КДД ЛЖ недо-

оценивает давление в ЛП и, таким образом, не может использоваться для расчетов показателей гемодинамики МКК. Следует помнить, что у пациентов с заболеваниями левых камер сердца ДЗЛА может снижаться <15 мм рт.ст. на фоне терапии диуретиками [103-105]. В подобных случаях, а также для проведения дифференциального диагноза между ЛАГ и ЛГ вследствие диастолической дисфункции ЛЖ обсуждается возможность проведения острой водной нагрузки в виде болюсного введения 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида с повторным измерением ДЗЛА [106]. Однако в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие безопасность и диагностическую ценность такого подхода, что ограничивает его рутинное применение [107-109]. Для идентификации пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, а также для динамического наблюдения пациентов с уровнем среднего ДЛА (20-24 мм рт.ст.) может быть полезна оценка гемодинамики МКК при ФН [11, 12, 111, 112]. Однако на сегодняшний день этот метод также не стандартизирован и нуждается в дальнейшем исследовании перед внедрением в рутинную клиническую практику [43].

- Во время катетеризации должен осуществляться забор артериальной, венозной крови изПП и смешанной (легочная артерия) венозной крови с определением газового состава крови в условиях дыхания атмосферным воздухом и в отсутствии ингаляции кислорода**. При подозрении на аномальный дренаж легочных вен дополнительно должен быть осуществлен забор крови для оксиметрии из верхней и нижней полых вен. Сатурация кислорода в легочной артерии >75% свидетельствует о наличии лево-правого шунтирования крови и требует настороженности в отношении наличия ВПС.

- Минутный объем кровообращения следует измерять методом термодилуции или прямым/непрямым методом Фика. Рекомендовано трехкратное измерение минутного объема кровообращения методом термодилуции, поскольку этот метод позволяет получить достоверные результаты даже у пациентов с низким сердечным выбросом и/или тяжелой трикуспидальной регургитацией [113]. У пациентов с внутрисердечными шунтами для измерения сердечного выброса должен применяться только метод Фика, т.к. метод термодилуции в данном случае неточен вследствие ранней рециркуляции введенного 0,9% раствора натрия хлорида. Для выполнения расчетов методом Фика требуется прямое измерение потребления кислорода, которое малодоступно в широкой практике. При непрямом методе Фика используется показатель должной потребности в кислороде, которая рассчитывается программой, исходя из роста и веса пациента. Такой подход приемлем, но достоверность метода в этом случае несколько снижается.

- Данные, полученные расчетным путем из показателей ЧВКС, включающие среднее ДЛА, транспульмо-

Таблица 8

Основные формулы для расчета гемодинамических показателей

Показатель	Формула
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	$(\text{СДЛА} + 2 \cdot \text{ДДЛА})/3$
Сердечный индекс, л/мин/м ²	МОК/площадь поверхности тела
ЛСС, ед. Вуда	$(\text{сред. ДЛА} - \text{ДЗЛА})/\text{МОК}$
ТПГ, мм рт.ст.	$\text{сред. ДЛА} - \text{ДЗЛА}$
ДПГ, мм рт.ст.	$\text{ДДЛА} - \text{ДЗЛА}$

Сокращения: ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, ДПГ — диастолический пульмональный градиент, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МОК — минутный объем кровообращения, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТПГ — транспульмональный градиент.

нальный градиент, ДПГ, ЛСС и сердечный индекс (СИ), используются в определении гемодинамического варианта ЛГ и стратификации риска пациентов. Формулы расчета основных гемодинамических показателей приведены в таблице 8.

— Рекомендовано пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, проведение вазореактивного теста во время ЧВКС для определения потенциальной эффективности лечения БКК [6, 43, 114, 115].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

— Рекомендовано проведение вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, только в условиях экспертного центра в связи со сложностью выполнения и интерпретации данных [6, 43, 114].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

— Рекомендуется при проведении вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, в качестве вазодилатора МКК применять ингаляционный NO [6, 116].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

— Рекомендуется рассмотреть возможность применения ингаляционного илопроста в качестве вазодилатора МКК при проведении вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов [6, 116].

ЕОК ПБС (УДД 5, УУР C)

— Рекомендуется применять следующие критерии для оценки вазореактивного теста как положительного: снижение среднего ДЛА на ≥ 10 мм рт.ст. при условии достижения абсолютных значений ≤ 40 мм рт.ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся сердечным выбросом [6, 43, 114].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

— Не рекомендуется использовать БКК, кислород**, силденафил и другие препараты, снижающие давление в МКК, при проведении острого вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ,

ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов [6, 43, 114].

ЕОК ПС (УДД 5, УУР C)

Комментарии. Критериев положительного вазореактивного теста достигают не более 10% пациентов с ИЛАГ. При отрицательном вазореактивном тесте или невозможности выполнения вазореактивного теста терапия БКК не показана.

Коронарография

— Рекомендовано проведение коронарографии пациентам с ЛАГ при наличии симптомов стенокардии или ФР ишемической болезни сердца, а также при планирующемся оперативном лечении ХТЭЛГ или перед трансплантацией легких у пациентов с ЛГ [6, 340].

ЕОК ПAB (УДД 5, УУР C)**2.5. Иные диагностические исследования****Генетическое обследование**

Генетическое консультирование пациентам с ЛАГ следует предлагать в индивидуальном порядке. С учетом возможного влияния положительного или отрицательного результата на психологическое состояние больного, генетическое тестирование и консультации следует проводить в условиях мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов по ЛГ, консультантов генетиков и психологов. Генетическое консультирование и скрининг *BMPR2*-мутации рекомендуется пациентам со спорадическими формами ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, и семейных формах ЛАГ [37]. Если *BMPR2*-мутация не обнаружена, то пациентам с семейной ЛАГ, пациентам с ИЛАГ моложе 40 лет или при возникновении ЛАГ у пациента с семейным анамнезом наследственной геморрагической телеангиоэктазии может быть предложен скрининг на наличие мутаций в генах *ACVRL1* и *ENG*. При отсутствии мутаций *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG*-генов возможен поиск более редких мутаций (*KCNK3*, *CAVI* и т.д.). Пациентов со спорадической или семейной формой ВОБЛ/ЛКГ следует обследовать на наличие *EIF2AK4*-мутаций [117]. Присутствие би-

аллельной *EIF2AK4*-мутации достаточно для подтверждения диагноза ВОБЛ/ЛКГ без гистологического исследования. Ввиду малой доступности генетического тестирования орфанной патологии в Российской Федерации генетическое тестирование относится к дополнительным методам обследования у пациентов с ЛАГ.

— Рекомендовать в индивидуальном порядке проведение генетического тестирования пациентам с ИЛАГ, семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, а также бессимптомным родственникам первой линии пациентов с известными мутациями для выявления группы риска развития ЛАГ [37].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

2.6. Диагностический алгоритм

С учетом необходимости ранней диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ, заболеваний с крайне неблагоприятным прогнозом, диагностический алгоритм был пересмотрен экспертами в 2018г и оптимизирован путем четкого разграничения первичного обследования пациентов вне экспертного центра ЛАГ и дальнейшего специализированного дообследования отобранных пациентов в экспертном центре. Кроме того, появилась опция быстрой отправки в экспертный центр пациентов, относящихся к категории высокого риска развития ЛАГ, а также с высокой и промежуточной вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ. К этой категории относятся пациенты с СЗСТ, ВПС, портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией [43]. Диагностический алгоритм представлен на рисунке 1 (Приложение Б).

Обследование начинается с момента предположения наличия ЛГ у больного. Достаточно часто ЛГ обнаруживают случайно во время трансторакального ЭхоКГ-исследования, выполняемого по другим показаниям. ЭхоКГ является основным инструментом скрининга, классифицируя вероятность наличия ЛГ. При выявлении промежуточной или высокой вероятности ЛГ пациенты высокого риска развития ЛАГ должны незамедлительно направляться в экспертный центр для дообследования. Для согласования этого шага может применяться заочная или телемедицинская консультация со специалистом ЛАГ-центра. Пациентам с низкой вероятностью ЛГ и ФР развития ЛАГ или ХТЭЛГ показано амбулаторное динамическое наблюдение по месту жительства с периодическим выполнением ЭхоКГ. К этой группе пациентов относятся, например, пациенты с хронической тромбоэмболической болезнью легких (ХТЭБ).

У пациентов с промежуточной и высокой вероятностью ЛГ без значимых ФР ЛАГ по месту жительства должно быть продолжено обследование для

скрининга ХТЭЛГ. Больные с наличием В/П дефектов могут также напрямую направляться в экспертный центр, где они включаются в алгоритм обследования и оценки операбельности ХТЭЛГ. В ходе дальнейшего обследования больного (сбор анамнеза заболевания и жалоб, физикальный осмотр, ЭКГ, рентгенограмма грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания с оценкой диффузионной способности легких и КТ органов грудной клетки с контрастным усилением при необходимости) идентифицируются наиболее частые причины ЛГ: сердечно-сосудистая патология (группа 2) и заболевания легких (группа 3). Пациенты с ЛГ, “пропорциональной” выявленной патологии, требующие только лечения основного заболевания, выводятся из дальнейшего обследования и наблюдаются по месту жительства. Остальные больные направляются в экспертный центр для углубленного обследования и выполнения ЧВКС [43].

В экспертном центре ЛГ пересматриваются результаты ранее выполненных исследований, при недостаточном для правильной трактовки качестве исполнения некоторые исследования могут повторяться. Наличие ЛГ и ее гемодинамический вариант оцениваются по средствам выполнения ЧВКС и при наличии показаний вазореактивного теста. В заключение у пациентов с установленным диагнозом ЛАГ проводят более точную диагностику в пределах клинической группы 1 (ЛАГ) и клинической группы 5 (другие редкие состояния). В сложных клинических ситуациях и при оценке операбельности пациентов с ВПС и ХТЭЛГ необходимо обсуждение ведения пациента мультидисциплинарной командой специалистов, включающих врачей-рентгенологов и врачей-кардиохирургов [71]. В некоторых случаях при сложности точной классификации гемодинамического варианта ЛГ в условиях экспертного центра возможно проведение пробной специфической терапии с постоянным мониторингом ее безопасности, эффективности и пересмотром стратегии лечения при необходимости [43].

2.7. Оценка степени тяжести заболевания и прогноза жизни пациентов с легочной гипертензией

Поиск наиболее значимых показателей для оценки степени тяжести заболевания, а также “работающих” прогностических факторов осуществляется в ходе анализа данных международных наблюдательных регистров пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [22, 118-120]. Весьма справедливо предполагать наличие влияния национальности больного на фенотип ЛАГ, прогноз и эффективность специфической терапии. При этом регистры ЛАГ обычно содержат мало информации об этническом составе популяции [121]. Не выявлено значимой корреляции между социаль-

Таблица 9

Риск стратификации пациентов с ЛАГ (адаптировано из [6])

Детерминанты прогноза (летальность в течение 1 года)	Низкий риск <5%	Умеренный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие синкопе	Повторные синкопе
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
ТШХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Эргоспирометрия	пикVO ₂ >15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого), VE/VCO ₂ эквивалент <36	пикVO ₂ 11-15 мл/мин/кг (35-65% от прогнозируемого), VE/VCO ₂ эквивалент 36-44,9	пикVO ₂ <11 мл/мин/кг (<35% от прогнозируемого), VE/VCO ₂ эквивалент ≥45
Уровень NT-proBNP	BNP <50 нг/л; NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л; NT-proBNP 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л; NT-proBNP >1400 нг/л
Визуализирующие методы (ЭхоКГ, МРТ сердца и магистральных сосудов)	Площадь ПП <18 см ² ; Перикардальный выпот отсутствует	Площадь ПП 18-26 см ² ; Перикардального выпота нет или минимальный	Площадь ПП >26 см ² ; Перикардальный выпот
Гемодинамика	ДПП <8 мм рт.ст.; СИ ≥2,5 л/мин/м ² ; SvO ₂ >65%	ДПП 8-14 мм рт.ст.; СИ 2,0-2,4 л/мин/м ² ; SvO ₂ 60-65%	ДПП >14 мм рт.ст.; СИ <2,0 л/мин/м ² ; SvO ₂ <60%

Сокращения: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДПП — давление в правом предсердии, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПП — правое предсердие, СИ — сердечный индекс, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, SvO₂ — сатурация кислородом смешанной венозной крови, VE/VCO₂ — вентилаторный эквивалент по CO₂, пикVO₂ — пиковое потребление кислорода.

но-экономическим уровнем жизни и функциональным статусом пациентов, а также временем до постановки диагноза и показателями смертности [122, 123]. Крайне интересен гендерный анализ регистров: в большинстве из них преобладают женщины, но при этом именно мужской пол ассоциирован с плохим прогнозом ЛАГ [118]. Этиология ЛАГ остается важным прогностическим фактором. Традиционно пациенты с ЛАГ на фоне СЗСТ имеют наиболее низкие показатели выживаемости [124]. Отрицательный вклад возраста в прогноз больного связан, прежде всего, с увеличением сопутствующей патологии. Так, например, наличие у пациента ХОБЛ (отношение рисков (ОР) 1,59, 95% ДИ 1,34-1,90; p<0,001) или сахарного диабета (ОР 1,73, 95% ДИ 1,40-2,13; p<0,001) ассоциировано с увеличением смертности [125].

ЛАГ относится к заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом. По данным регистра Национального института здоровья Соединенных Штатов Америки (NIN, 1981-1985), средняя выживаемость пациентов ИЛАГ, не получающих специфической терапии, не превышает 2,8 года [21]. В этой ситуации большое значение имеет оценка состояния пациента, в которой должны учитываться тяжесть клинических проявлений, уровень физической работоспособности, структурно-функциональные показатели ПЖ, гемодинамические показатели МКК и концентрация биомаркеров в периферической крови (табл. 9). Несмотря на субъективность такого показателя, как ФК (ВОЗ), он остается одним из наиболее важных предикторов выживаемости пациентов с ЛАГ.

Толерантность к ФН объективизируется при выполнении теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) и эргоспирометрии. ТШХ является наиболее простым методом оценки физической работоспособности пациентов, но значимой связи между увеличением дистанции прохождения в тесте и долгосрочным прогнозом пациентов, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу ухудшения ЛГ, трансплантации легких или комплекса сердце-легкие, по данным 22 клинических исследований, не выявлено [126]. Количественная оценка потребления кислорода в условиях эргоспирометрии остается наиболее точным интегральным показателем, отражающим функциональное состояние и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой, легочной и мышечной систем, и может быть использована для оценки степени тяжести ЛАГ и ее прогноза [127]. Однако наиболее сильной прогностической значимостью у пациентов с ЛАГ обладают гемодинамические показатели, такие как давление в ПП, СИ и сатурация кислорода в смешанной венозной крови [128-131]. Давление в ПП дает косвенное представление о тяжести дисфункции ПЖ. Величина СИ зависит от ударного объема и отражает то количество оксигенированной крови, которое возвращается из легких в левые камеры сердца. В свою очередь, сатурация кислорода в смешанной венозной крови косвенно характеризует тяжесть ремоделирования мелких артериол. В перечень наиболее значимых гемодинамических показателей не входит среднее ДЛА. Это связано с тем, что снижение среднего ДЛА

может быть следствием дисфункции ПЖ, а улучшение клинического состояния больного с ЛАГ крайне редко приводит к его нормализации или снижению. Исключение составляют пациенты с положительным вазореактивным тестом, получающие терапию БКК. Продолжается поиск малоинвазивных, воспроизводимых и наиболее доступных в клинической практике маркеров прогноза и степени тяжести ЛГ. Однако наибольшее значение по-прежнему имеет мозговой натрийуретический пептид (BNP), уровень которого коррелирует с гемодинамическими показателями и структурно-функциональными изменениями ПЖ.

На основании всестороннего обследования статус пациента может быть классифицирован как статус низкого риска, умеренного риска и высокого риска клинического ухудшения или смерти (табл. 9). Хотя достоверная оценка индивидуальных предикторов всегда трудна, годовая летальность пациентов, отнесенных к группе низкого риска, составляет 5%. Ключевыми критериями пациентов низкого риска служат такие показатели, как I или II ФК (ВОЗ) с дистанцией прохождения в ТШХ >440 м, давлением в ПП <8 мм рт.ст. и СИ $\geq 2,5$ л/мин/м² [10]. Предполагаемая годовая летальность для группы умеренного риска составляет 5-10%. Эта группа представлена пациентами III ФК ВОЗ с умеренно сниженной физической активностью и признаками дисфункции ПЖ, но без клинических проявлений правожелудочковой СН. В группе высокого риска годовая летальность составляет >10%. Для этой группы пациентов характерен III или IV ФК (ВОЗ) с прогрессирующим течением заболевания и симптомами тяжелой дисфункции ПЖ или клиникой правожелудочковой СН с вторичной дисфункцией других органов. Показатели, указанные в таблице 9, могут распределяться непоследовательно, т.е. могут находиться в разных категориях риска. Выбор тактики лечения пациента должен основываться на комплексной оценке рекомендуемых показателей.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В принятой в настоящее время стратегии ведения пациентов с ЛАГ можно выделить три основные составляющие: общие рекомендации, поддерживающую терапию и специфическую терапию ЛАГ [6, 115]. Применение препаратов поддерживающей терапии не оказывает влияния на выживаемость пациентов с ЛАГ, тогда как использование специфических препаратов приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов, уменьшению количества госпитализаций и увеличению времени до клинического ухудшения и трансплантации.

3.1. Общие рекомендации

С пациентом необходимо обсуждать его ежедневную рабочую активность, планирование семьи, контрацепцию и постменопаузальную гормонозаместительную терапию, подготовку к плановым хирургическим вмешательствам, профилактику инфекционных заболеваний, психосоциальную поддержку, путешествия, приверженность лекарственной терапии и необходимость наблюдения специалистами экспертного центра ЛГ. Примерно у 35% пациентов с ЛАГ развиваются тревожные состояния, панические атаки и депрессия, которые тесно взаимосвязаны с тяжестью симптоматики ЛАГ и ограничением физических возможностей [132, 133]. Поощрение пациентов с ЛАГ и их семей прибегать к психологической помощи, активному участию в группах поддержки пациентов может положительно влиять на притягательность заболевания, адаптации к неопределенности, связанной с жизнеугрожающим хроническим заболеванием, и конструктивной совместной работе больного и лечащего врача. С учетом неблагоприятного прогноза заболевания, необходимо заранее планировать организацию ухода за больными [6].

— Рекомендуется проведение занятий по клинико-психологической адаптации пациентов с ЛАГ для снижения риска развития тревожно-депрессивных состояний [6, 132, 133].

ЕОК IC (УДД 4, УУР С)

Плановые хирургические вмешательства

ЛГ — независимый предиктор заболеваемости и летальности (4-24%) при некардиохирургических вмешательствах. Принципиальным является соотношение риска и пользы для конкретного пациента при планировании хирургического лечения. Наибольшие риски летальности и трудности периоперационного ведения наблюдаются у пациентов с впервые выявленной на момент оперативного вмешательства ЛГ. В подобной ситуации по возможности необходимо перенести время выполнения планового хирургического вмешательства и направить пациента в экспертный центр для полноценного обследования с выполнением ЧВКС и вазореактивного теста по показаниям с последующим подбором специфической терапии [6]. Необходимо оценить степень тяжести ЛАГ и функциональный статус пациента, детально обсудить объем операции, анестезиологическое пособие, возможность использования NO, илопроста и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Все обследования и оптимизацию терапии ЛАГ желательно выполнить не позднее чем за 2 нед. до предполагаемого оперативного вмешательства [140]. При планировании хирургического вмешательства следует информировать пациента о возможных периоперационных рисках, связанных с характером оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, и о возможном ухудшении течения ЛАГ и риске летального исхода.

— Рекомендуется отдавать предпочтение регионарной анестезии при плановых хирургических вмешательствах у пациентов с ЛАГ для предупреждения развития осложнений [6, 115, 140].

ЕОК ПаС (УДД 4, УУР С)

Принято считать, что лапароскопические вмешательства сопряжены с меньшей сердечно-сосудистой летальностью, чем открытые полостные операции. Однако у пациентов с ЛАГ пневмоперитонеум или компрессия диафрагмы нарушают вентиляцию легких, могут значительно увеличить постнагрузку ПЖ и спровоцировать криз ЛАГ.

— Рекомендуется рассмотреть возможность мини-лапаротомического доступа по сравнению с лапароскопическими операциями у пациентов с ЛАГ для предупреждения развития осложнений [141].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется проводить обсуждение хирургического лечения и периоперационной тактики ведения пациентов с ЛАГ с привлечением мультидисциплинарной команды в составе врача-кардиолога, специализирующегося на ведении пациентов с ЛАГ, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-хирурга и при необходимости других специалистов в зависимости от фонового заболевания для минимизации рисков вмешательства [140, 142–144].

ЕОК нет (УДД 4, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения хирургического вмешательства у пациентов с ЛАГ в условиях экспертного центра ЛГ для минимизации рисков [140, 142–144].

ЕОК нет (УДД 4, УУР С)

Профилактика инфекций

Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая в 7% случаев является причиной смерти. Несмотря на отсутствие РКИ, рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа и пневмококка [6, 115]. Исключение составляют пациенты с СЗСТ и ВИЧ-инфекцией, решение о вакцинации у которых должно приниматься с учетом активности основного заболевания.

— Рекомендуется иммунизация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции пациентам с ЛАГ для предупреждения прогрессирования заболевания на фоне интеркуррентной инфекции [6, 115].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Приверженность терапии

Пациенты с ЛАГ III–IV ФК (ВОЗ) обычно нуждаются в приеме большого количества препаратов. Кроме того, побочные эффекты лекарственной терапии, снижение памяти у пациентов с тяжелой СН могут влиять на их комплаентность. Кроме того, существенное негативное влияние может иметь коррекция объема и характера терапии как самими пациентами, так и другими врачами, не имеющими опыта ведения пациентов с ЛАГ. Разъяснение целей

терапии, механизма действия основных групп лекарственных средств, возможных побочных эффектов непосредственно пациенту может существенно увеличить приверженность терапии.

Путешествия

Исследования с применением симуляции полета для определения потребности в кислородотерапии во время продолжительных авиаперелетов у пациентов с ЛАГ отсутствуют. Известный физиологический эффект гипоксии предполагает, что применение кислорода во время полета следует предусмотреть для пациентов III и IV ФК ВОЗ и при давлении кислорода в артериальной крови 8 кПа (60 мм рт.ст.) в покое [6, 115]. Скорость потока 2 л/мин поднимает давление кислорода во вдыхаемом воздухе до его содержания при дыхании на уровне моря. Аналогично следует избегать пребывания в высокогорье >1500–2000 м без кислородной поддержки. Пациентам рекомендуется путешествовать с письменной информацией о ЛАГ и контактной информацией о центре ЛГ, находящемся поблизости к месту путешествия.

— Рекомендуется проводить ингаляторное введение кислорода при авиаперелетах пациентам III–IV ФК с напряжением кислорода в артериальной крови <8 кПа (60 мм рт.ст.) для профилактики развития осложнений [6, 115].

ЕОК ПаС (УДД 5, УУР С)

3.2. Медикаментозное лечение

Выделяют два компонента лекарственной терапии у пациентов с ЛАГ: поддерживающая терапия (антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К, АВК), диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая БКК, антигипертензивные средства для лечения ЛАГ (С02КХ, бозентан**, мацитентан**, амбризентан**) ингаляционный илопрост, ингибиторы фосфоэстеразы (ИФДЭ-5), риоцигуат** и селексипаг [6, 145, 146].

3.2.1. Поддерживающая терапия

Влияние базовой терапии ЛАГ на выживаемость пациентов менее изучено в связи с отсутствием РКИ. Тем не менее в повседневной практике врача хорошо известно влияние диуретиков на симптомы правожелудочковой СН, эффективность применения кислородотерапии при сопутствующей патологии легких или интеркуррентных заболеваниях.

Антикоагулянты и ингибиторы агрегации тромбоцитов

Обоснованием для назначения пероральной антикоагулянтной терапии послужило выявление при исследовании аутопсийного материала пациентов с ИЛАГ организованных тромбов мелких артерий в 56–57% случаев [147, 148]. В ряде одноцентровых нерандомизированных неконтролируемых обсервационных исследований продемонстрировано уве-

личение выживаемости среди пациентов ИЛАГ, получающих АВК [149, 150]. Однако в дальнейшем целесообразность широкого назначения АВК для перорального приема пациентам с ЛАГ стала вызывать сомнения ввиду отсутствия РКИ с включением пациентов различных нозологических форм ЛАГ. Данные, полученные из регистров ЛАГ (REVEAL, COMPERA), также не дали однозначного ответа о влиянии АВК на выживаемость у пациентов с ЛАГ; более того, применение АВК у пациентов с ассоциированной ЛАГ (в частности, с ССД) сопровождалось увеличением риска летальности на фоне более частых кровотечений [149-153]. У пациентов с ВПС и портопульмональной гипертензией за счет нарушения синтеза/деградации факторов свертывания, а также вследствие тромбоцитопении и тромбастении часто регистрируется гипокоагуляция. Кроме того, у пациентов с циррозом печени источником кровотечения могут быть расширенные вены пищевода, геморроидальные вены, а у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС — расширенные бронхиальные артерии. Более того, рутинное назначение АВК у пациентов с синдромом Эйзенменгера не оказывало существенного влияния на их выживаемость [154]. В целом назначение АВК у пациентов с ЛАГ может рассматриваться только при наличии документированных артериальных или венозных тромбозов, ФП/трепетания предсердий, правожелудочковой СН [6, 115, 155]. Эффективность и безопасность совместного назначения пероральных АВК у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), изучены мало.

— Рекомендована терапия АВК пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, для профилактики тромбозов и тромбоэмболий [6, 115, 147-155].

ЕОК ПьС (УДД 3, УУР В)

— Рекомендовано рассмотреть возможность назначения АВК пациентам с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, в индивидуальном порядке при наличии склонности к тромбофилии [6, 115, 149-153].

ЕОК ПьС (УДД 3, УУР В)

— Не рекомендуется рутинное назначение АВК и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией [6, 115, 154].

ЕОК ППС (УДД 3, УУР А)

Среди всех нозологий ЛАГ именно у пациентов с синдромом Эйзенменгера наиболее часто обсуждается целесообразность назначения ингибиторов агрегации тромбоцитов. Причиной тому являются эритроцитоз с высоким уровнем гематокрита и цереброваскулярные события, которые встречаются в 14% случаев и носят мультифакториальный характер. По результатам ретроспективного анализа

Ammash N, et al. (1996) показано, что выраженность вторичного эритроцитоза не являлась ФР острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических событий, тогда как микроцитоз, обусловленный железодефицитным состоянием на фоне повторных флеботомий в анамнезе, служит независимым предиктором развития цереброваскулярных событий, наряду с такими традиционными ФР, как артериальная гипертензия (АГ) и ФП [154, 156]. Несмотря на отсутствие РКИ, терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов пациентам с ЛАГ не рекомендуется в качестве патогенетической, но может применяться при наличии показаний для лечения сопутствующей патологии.

Диуретики

РКИ по применению диуретиков при ЛАГ отсутствуют, однако клинический опыт показывает отчетливое улучшение симптоматики при использовании петлевых диуретиков у пациентов с застойной СН. Выбор, комбинация диуретиков, дозирование и способ введения регулируются врачом, ведущим пациентов с ЛАГ. При использовании диуретиков важно мониторировать уровень системного артериального давления (АД), уровень электролитов, креатинина, мочевины крови и гематокрит, чтобы избежать гипокалиемии, гемоконцентрации и преренальной недостаточности, возникающей при снижении внутрисосудистого объема крови. Недопустима тактика форсированного диуреза. В условиях выраженной системной гипотензии и анасарки целесообразно микроструйное введение фуросемида** под контролем системного АД, центрального венозного давления и почасового диуреза. При наличии показаний может обсуждаться поддержка катехоламинами под контролем гемодинамики в условиях реанимационного отделения. Целесообразно сочетание петлевых диуретиков (фуросемид**, торасемид**) с антагонистами альдостерона (спиронолактон**, эплеренон), а при выраженном застое — с ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламид).

— Рекомендована терапия петлевыми диуретиками пациентам с ЛГ для коррекции клинических проявлений отеочного синдрома [6, 115].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Ингаляционное введение кислорода

Известно, что вдыхание кислорода ведет к снижению ЛСС у пациентов с ЛАГ, однако РКИ, подтверждающие благотворный эффект длительного использования кислорода, отсутствуют. У пациентов с синдромом Эйзенменгера длительные ингаляции кислорода не меняют естественное течение ЛАГ. Существенный вклад в гипоксемию может вносить сопутствующая патология легких, адекватное лечение которой в сочетании с кислородотерапией благоприятно влияет на течение и переносимость ФН у пациентов с ЛАГ.

— Рекомендуется проводить ингаляторное введение кислорода пациентам с ЛАГ при стойком снижении парциального давления кислорода в крови <8 кПа (<60 мм рт.ст.) или при насыщении крови кислородом $<91\%$ по данным пульсоксиметрии [6, 115].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

Сердечные гликозиды и другие сердечно-сосудистые препараты

— Рекомендуется назначение дигоксина** пациентам с ЛГ для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ФП [6, 115, 157].

ЕОК IB (УДД 5, УУР C)

— Рекомендуется назначение адрено- и допамин-стимуляторов и прочих кардиотонических препаратов (добутамин**/допамин**/норэпинефрин**) у пациентов с декомпенсацией ЛАГ или терминальной стадией ЛАГ в качестве симптоматического средства для улучшения сократительной способности ПЖ и поддержания адекватного перфузионного давления [6, 158, 159].

ЕОК IB (УДД 5, УУР C)

Убедительные данные о пользе и безопасности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов или ивабрадина** у пациентов с ЛАГ отсутствуют. Возможно назначение вышеперечисленных классов препаратов по показаниям при наличии сопутствующей патологии, с соотношением возможной пользы и потенциальных рисков снижения сердечного выброса, развития системной гипотензии и брадикардии.

— Не рекомендуется назначать пациентам с ЛАГ ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы или ивабрадин** для лечения ЛАГ [6].

ЕОК IIC (УДД 5, УУР C)

Анемия и железодефицитное состояние

Дефицит железа регистрируется у 43% пациентов с ИЛАГ, 46% пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ССД, и у 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера [160]. Показано, что дефицит железа может привести к ухудшению переносимости ФН и, вероятно, повышению смертности независимо от тяжести анемии.

— Рекомендуется проводить коррекцию дефицита железа и лечение анемии у пациентов с ЛГ для профилактики прогрессирования заболевания [6, 115, 160].

ЕОК IIC (УДД 5, УУР C)

Нарушения ритма

У пациентов с ЛАГ преобладают суправентрикулярные тахикардии и ФП [161]. Появление ФП/трепетания предсердий сопровождается ухудшением клинического состояния, появлением признаков правожелудочковой СН и ассоциировано с увеличением риска летальности в 1,75 раза (95% ДИ 1,1-3,0;

$p=0,042$). Восстановление синусового ритма приводит не только к улучшению клинического состояния, снижению уровня NT-proBNP, но и ведет к снижению летальности [53]. Методы восстановления синусового ритма зависят от характера нарушений ритма и клинического состояния больного. В большинстве случаев пациентам с трепетанием предсердий выполняется катетерная радиочастотная абляция (РЧА) кавотрикуспидального истмуса или модификация атриовентрикулярного (АВ) соединения при пароксизмальной реципрокной АВ-узловой тахикардии. При нестабильной гемодинамике и необходимости экстренного восстановления синусового ритма может выполняться сверхчастая стимуляция, электрическая и медикаментозная кардиоверсия, особенно в случае ФП. РЧА легочных вен при ФП у пациентов с ЛАГ не выполняется. Пациенты после успешно выполненной РЧА обычно не нуждаются в антиаритмической терапии, тогда как при выборе других методов восстановления синусового ритма назначается противорецидивная терапия амиодароном** [53, 115]. При невозможности восстановления синусового ритма назначают ритм-урежающую терапию.

— Рекомендовано восстановление синусового ритма для профилактики ухудшения клинического состояния пациентам с ЛАГ при развитии трепетания предсердий, в т.ч. и с помощью катетерной РЧА [53, 115].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР C)

— Рекомендована стратегия контроля ритма для профилактики ухудшения клинического состояния пациентам с ЛАГ при развитии ФП, в т.ч. с использованием электрической кардиоверсии и последующим назначением терапии амиодароном** [53, 115].

ЕОК нет (УДД 4, УУР C)

3.2.2. Специфическая терапия

Современная специфическая терапия ЛАГ основана на представлении о роли эндотелиальной дисфункции в ремоделировании легочной артерии. Действие таргетной терапии связано с блокадой рецепторов вазоконстрикторных субстанций и стимуляцией основных путей, опосредованных мощными вазодилататорами, такими как NO и простагландин. В настоящее время специфическая терапия включает 6 основных классов лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность у пациентов с ЛАГ и одобренных к применению.

3.2.2.1. БКК

Терапия БКК продемонстрировала свою эффективность у очень небольшой группы пациентов с ЛАГ без клиники правожелудочковой СН, а именно, у пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, имеющих положительный вазореактив-

Таблица 10

Стартовые и максимальные целевые дозировки БКК, применяемых у пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств, II-III ФК (ВОЗ), имеющих положительный вазореактивный тест (адаптировано из [6])

Препарат	Стартовая доза	Максимальная суточная дозировка
Нифедипин**	30 мг × 2 раза/сут.	120-240 мг
Амлодипин**	2,5 мг × 1 раз/сут.	20 мг
Дилтиазем**	60 мг × 3 раза/сут.	240-720 мг

ный тест (“вазoresпондеров”) [146, 162]. К сожалению, пациенты, длительно отвечающие на терапию БКК, встречаются крайне редко и требуют пристального наблюдения для своевременного перевода на другие препараты специфической терапии. Выбор БКК зависит от исходной ЧСС или наличия сопутствующей АГ: при склонности к синусовой тахикардии можно назначить дилтиазем**, а пациентам с сопутствующей АГ — амлодипин** или нифедипин**. Верапамил** не рекомендуется применять у пациентов с ЛАГ в связи с наличием отрицательного инотропного эффекта. Терапию БКК начинают с минимальной дозировки, постепенно увеличивая дозировку до максимально переносимой, учитывая возможную системную гипотензию и отечный синдром (табл. 10).

Через 3-4 мес. от начала терапии БКК пациенты с положительным вазореактивным тестом должны достигнуть показателей низкой зоны риска летальности и практически полной нормализации показателей гемодинамики, верифицированной ЧВКС. При утрате положительного вазореактивного ответа во время пробы с NO, илопростом во время ЧВКС, а также при недостижении I-II ФК ЛАГ (ВОЗ) на фоне терапии высокими дозами БКК показана их отмена и замена их на другие препараты, специфически воздействующие на сосуды МКК, с учетом стратификации риска летальности.

— Рекомендуется назначать терапию БКК в высоких дозах для лечения пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, только при наличии положительного вазореактивного теста [6, 145, 146, 162].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

— Не рекомендуется назначать терапию БКК для лечения пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, при невозможности проведения или отрицательном вазореактивном тесте [6, 146].

ЕОК IIIС (УДД 5, УУР С)

— Не рекомендуется назначать терапию БКК для лечения пациентов с ассоциированными формами

ЛАГ при отсутствии системной гипертензии и других показаний к назначению этого класса препаратов [6].

ЕОК IIIС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендовано проводить комплексное обследование, включая ЧВКС, для подтверждения эффективности терапии БКК пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, имеющим положительный вазореактивный тест, каждые 3-4 мес. от начала терапии [6].

ЕОК IC (УДД 2, УУР А)

— Рекомендована своевременная замена терапии БКК на другие классы специфических препаратов в случае утраты ее эффективности у пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов [6, 9, 10, 146].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется продолжить терапию высокими дозами БКК пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, имеющим показатели гемодинамики, по данным ЧВКС, близкие к нормальным значениям при достижении I-II ФК (ВОЗ) [9, 10, 146].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется начать специфическую терапию препаратами других классов пациентам III-IV ФК (ВОЗ) или пациентам, не имеющих значимого улучшения гемодинамики (т.е. при недостижении гемодинамических показателей, близких к норме) на фоне терапии высокими дозами БКК [9, 10, 146].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

3.2.2.2. Илопрост ингаляционный

Один из путей патогенеза ЛАГ связан с нарушением синтеза мощной вазодилатирующей субстанции простациклина, который обладает цитопротекторным, антипролиферативным, противовоспалительным и ингибирующим агрегацию тромбоцитов эффектом. Действие простациклина реализуется через специфические рецепторы, которые приводят к увеличению продукции циклического аденозинмонофосфата. В клинической практике для коррекции дефицита простациклина применяются синтетические аналоги простациклина (АТХ-V01AC, антиагреганты, кроме гепарина). В Российской Федерации из этой группы зарегистрирован только препарат илопрост, который применяется в среднем 6-9 раз/сут. с помощью ультразвукового небулайзера в дозе, эквивалентной содержанию 2,5-5 мкг препарата на уровне альвеол, в рамках комбинированной специфической терапии. Эффективность ингаляционного илопроста оценивалась в краткосрочном РКИ AIR-1 у пациентов с ЛАГ и неоперабельными формами ХТЭЛГ с III-IV ФК (NYHA) [163]. На фоне терапии илопростом отмечалось достоверное улучшение по-

Таблица 11

Сравнительная фармакодинамика и фармакокинетика ЭРА и нежелательные явления, связанные с их приемом (адаптировано из [171])

	Бозентан**	Амбризентан**	Мацитентан**
Абсорбция (биодоступность)	50%	80%	Биодоступность неизвестна
Пик концентрации, ч	3-5	2	8
Распределение (связывание с белками), %	98	99	>99
Метаболизм	CYP3A4, CYP2C19	Глюкоронизация. Окисление через CYP3A4, CYP2C19	CYP3A4, CYP2C19
Активные метаболиты	Есть	Нет	Есть
Элиминация	Печеночная	Почечная	Почечная, печеночная
Период полувыведения, ч	5-8	13,6-16,5	16
Повышение аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы >3 верхних границ нормы, %	10	2,3	3,4
Периферические отеки, %	16,7	28,4	18,2
Снижение уровня гемоглобина, %	15	10	13,2

казателей гемодинамики, увеличение толерантности к ФН и снижение ФК ЛАГ. Однако длительная монотерапия илопростом не привела к улучшению показателей выживаемости и заболеваемости [164]. Поэтому в настоящее время илопрост применяется только в составе комбинированной специфической терапии в дополнение к пероральным препаратам [165-168]. К побочным эффектам относятся головные боли, приливы и боли в нижней челюсти. Кроме того, у пациентов с бронхообструктивным синдромом на фоне ингаляций илопроста может усиливаться реактивность верхних дыхательных путей и появиться кашель. Илопрост обладает выраженным дезагрегантным эффектом, поэтому его применение у пациентов с кровотечением противопоказано.

— Рекомендуется применять илопрост в ингаляционной форме для лечения пациентов III ФК (ВОЗ) с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов и неоперабельной ХТЭЛГ [6, 163-168].

ЕОК IV (УДД 2, УУР В)

3.2.2.3. Антигипертензивные средства для лечения ЛАГ C02KX, относящиеся к ЭРА

Эндотелин-1 — это пептид, вырабатываемый эндотелиальными клетками, действие которого реализуется через специфические рецепторы двух типов ET_A и ET_B , которые экспрессируются преимущественно на гладкомышечных клетках сосудов, и в меньшей степени на фибробластах. Эндотелин-1, опосредованно через ET_A -рецепторы, вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также активацию синтеза белков внеклеточного матрикса фибробластами. Напротив, воздействуя на ET_B -рецепторы на эндотелиальных клетках, опосредованно через увеличение продукции NO и простагличина, эндотелин-1 сти-

мулирует вазодилатацию. Подобный феномен лег в основу разработки ЭРА с селективной блокадой ET_A -рецепторов. Вместе с тем избыточная стимуляция ET_B -рецепторов в условиях гиперпродукции эндотелина-1 приводит к снижению их активности на эндотелиальных клетках и увеличению на гладкомышечных клетках и фибробластах, что служит дополнительным основанием обсуждать неселективную блокаду эндотелиновых рецепторов [169]. Специфическая блокада ET_A -рецепторов способна активировать ренин-ангиотензиновую систему, что потенциально может приводить к развитию отечного синдрома. В ряде клинических исследований показано, что повышение плазменного уровня эндотелина-1 и увеличение его экспрессии в ткани легких коррелирует с тяжестью ЛАГ [170]. Если учесть, что до 80% синтезируемого эндотелина-1 остается в сосудистой стенке и только 20% попадает в кровоток, то очевидным становится необходимость применения ЭРА, обладающих высокой тканеспецифичностью. В Российской Федерации для лечения ЛАГ одобрены следующие ЭРА: неселективный ЭРА-препарат бозентан**, селективный ET_A -рецепторов антагонист препарат амбризентан** и тканеспецифичный неселективный ЭРА-препарат мацитентан**. ЭРА обладают гепатотоксичным эффектом, который в наибольшей степени проявляется у препарата бозентан** (10-13%), что требует ежемесячного контроля уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. На фоне терапии ЭРА возможно снижение уровня гемоглобина. Поэтому до начала терапии и в дальнейшем в ходе динамического наблюдения рекомендуется контроль клинического анализа крови. Сравнительная фармакодинамическая и фармакокинетическая характеристика ЭРА, а также спектр нежелательных явлений, связанных с их приемом, представлены в таблице 11 [171].

Амбризентан** — несульфонамидный селективный антагонист рецепторов ET_A , продемонстрировавший свою эффективность и безопасность в двух плацебо-контролируемых РКИ ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) [172-174]. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, ЛАГ-СЗСТ и ЛАГ-ВИЧ). Большинство пациентов находились во II ФК (ARIES-1: 32%; ARIES-2: 45%) или III ФК (ARIES-1: 58%; ARIES-2: 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1: 2,5%; ARIES-2: 1,5%) и ФК IV (ARIES-1: 7%; ARIES-2: 2%). Средний плацебо-корректированный прирост дистанции в ТШХ к 12-й нед. лечения (первичная конечная точка) в ARIES-1 составил +31 м (p=0,008) и +51 м (p=0,001) в группах лечения 5 мг и 10 мг, соответственно; в ARIES-2 +32 м (p=0,02) и +59 м (p=0,001) в группах лечения 2,5 мг и 5 мг амбризентана**, соответственно. У 280 пациентов, завершивших 48 нед. монотерапии амбризентаном**, улучшение дистанции прохождения в ТШХ составило +39 м по сравнению с исходной. В 3-х группах различных дозовых режимов терапии прирост ТШХ варьировал от +31 до +59 м. В сравнении с плацебо амбризентан** не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации [173]. Таким образом, в РКИ подтверждена эффективность амбризентана** для пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, имеющих II-III ФК (ВОЗ). Одобрены к применению дозы 5 мг и 10 мг 1 раз/сут. Частота повышения трансаминаз в РКИ варьировала от 0,8 до 3% [171, 175]. Однако в крупнейшем постмаркетинговом открытом проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании (115 центров из 15 стран мира) VOLibris Tracking Study с включением 999 пациентов с ЛАГ II-III ФК (238 пациентов с ЛАГ-СЗСТ; 220 пациентов с ЛАГ, ранее не получавших терапию) за период с июня 2008г по май 2011г повышение уровня трансаминаз >3 от верхней границы нормы зарегистрировано с частотой 0,02 пациента/год (95% ДИ 0,015-0,027), что составляет не более 1,5% в год. Наряду с этим, у 25% пациентов отмечалось появление периферических отеков/задержка жидкости и у 14% анемия [176]. При анализе данных РКИ ARIES-1 и ARIES-2 оказалось, что пациенты, у которых на фоне приема амбризентана** появлялись периферические отеки, были исходно старше, имели более высокие ФК ЛАГ и избыточную массу тела [177].

— Рекомендовано назначение амбризентана** пациентам с ЛАГ для улучшения переносимости ФН и замедления прогрессирования клинических симптомов [6, 146, 172-174].

ЕОК IА (УДД 2, УУР В) для пациентов II-III ФК
ЕОК IВс (УДД 3, УУР В) для пациентов IV ФК

Бозентан** — неселективный препарат, блокирующий рецепторы двух типов ET_A и ET_B , изучен в 6 РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) у пациентов с разнообразной этиологией ЛАГ (ИЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, синдром Эйзенменгера). На фоне приема бозентана** отмечалось достоверное увеличение толерантности к ФН, улучшение гемодинамических и ЭхоКГ параметров, снижение ФК ЛАГ и увеличение времени до клинического ухудшения по сравнению с плацебо [178-181]. В пилотном 12-нед. исследовании, в которое включены 32 пациента III-IV ФК (ВОЗ) с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ, плацебо-корректированный прирост дистанции в ТШХ в группе бозентана** составил +76 м (95% ДИ 12-139; p=0,021) [178]. В РКИ BREATHE-1 (n=213) в группе пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ, получавших бозентан** в течение 12 нед., зарегистрирован прирост дистанции в ТШХ +44 м по сравнению с группой плацебо (95% ДИ 21-67; p=0,001). В РКИ BREATHE-5 у пациентов с синдромом Эйзенменгера III ФК (ВОЗ) терапия бозентаном** в течение 16 нед. приводила к снижению индекса ЛСС на -472 дин/сек/см⁵ (p=0,04), среднего ДЛА на -5,5 мм рт.ст. (p=0,04) и увеличению дистанции в ТШХ на +53,1 м по сравнению с группой плацебо (p=0,008) [181]. В РКИ EARLY, в котором эффективность бозентана** оценивалась у пациентов с ЛАГ ФК II (ВОЗ) (ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, ЛАГ-ВПС), отмечалось достоверное улучшение гемодинамики, увеличение времени до ухудшения течения ЛАГ. При оценке гемодинамических параметров через 6 мес. лечения наблюдалось снижение ЛСС -22,6% (95% ДИ -33,5-10,0) и риска клинического ухудшения -77% (p=0,01). Плацебо-корректированный прирост дистанции в ТШХ в группе бозентана** составил +19 м (95% ДИ -33,6-10,0; p=0,07) [180]. Долгосрочная эффективность монотерапии бозентаном** у пациентов с ИЛАГ подтверждена в открытом наблюдательном исследовании, в котором выживаемость пациентов составила 92%, 89%, 79% в течение 1, 2 и 3 лет по сравнению с исторической выживаемостью в регистре NIH: 71%, 61%, 51%, соответственно [182].

Стартовая дозировка бозентана** у взрослых составляет 62,5 мг 2 раза/сут. с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза/сут. Учитывая выраженный гепатотоксический эффект, при назначении бозентана** рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в сыворотке крови. В качестве наиболее вероятного механизма повышения печеночных ферментов рассматривают ингибирование транспорта желчных солей [183]. Однако повышение уровня трансаминаз носит дозозависимый и обратимый характер после уменьшения дозы или отмены

препарата. На фоне приема бозентана** может снижаться уровень гемоглобина, возникать задержка жидкости, периферические отеки. Кроме того, для бозентана** характерен широкий спектр межлекарственных взаимодействий с препаратами, которые метаболизируются в печени с участием системы цитохромов CYP3A4 и CYP2C9 (табл. 11).

На фоне приема бозентана** снижается эффективность комбинированной пероральной контрацепции, поэтому рекомендуется использовать двойные методы контрацепции. Совместное использование бозентана** и силденафила сопровождается снижением концентрации силденафила на 50% и увеличением концентрации бозентана** на 50% и, соответственно, возрастанием гепатотоксичности, которая достигала практически 22% в исследовании COMPASS-2 [184].

— Рекомендовано назначение бозентана** пациентам с ИЛАГ, ЛАГ на фоне СЗСТ, больным синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости ФН и снижения частоты госпитализаций, связанных с основным заболеванием [6, 146, 178–182].

ЕОК 1А (УДД 2, УУР В) для пациентов II–III ФК

ЕОК 1Вс (УДД 3, УУР В) для пациентов IV ФК

— Рекомендуется использовать двойной метод контрацепции на фоне приема бозентана** для предупреждения нежелательной беременности [6, 276, 283].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Мацитентан** — неселективный ЭРА с высокой способностью проникновения в ткани [185]. В отличие от ранее проводимых РКИ эффективность и безопасность мацитентана** оценивалась с использованием комбинированной конечной точки, включающей время до наступления первого события, связанного с ЛАГ (ухудшение течения заболевания, атриосептостомия, трансплантация легких, назначение внутривенных или подкожных синтетических аналогов простациклина (АТХ-B01АС, антиагреганты, кроме гепарина), или смерть от любых причин. В длительное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SERAPHIN с медианой продолжительности 115 нед. включено 742 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1:1 в группу плацебо, группу мацитентана** в дозе 3 мг/сут. и группу мацитентана** в дозе 10 мг/сут. Показано, что назначение мацитентана** в дозах 3 мг (ОР 0,70; 97,5% ДИ 0,52–0,96; $p=0,01$) и 10 мг (ОР 0,55; 97,5% ДИ 0,39–0,76; $p=0,001$) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30% и 45%, соответственно [186, 187]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую специфическую терапию ИФДЭ-5, пероральными или ингаляционными синтетическими аналогами простациклина (АТХ-B01АС, антиагреганты,

кроме гепарина). К 6-му мес. наблюдения в группе плацебо дистанция в ТШХ уменьшилась на 9,4 м, тогда как в группах лечения мацитентаном** плацебо-корректированный прирост дистанции составил +16,8 м (97,5% ДИ 2,7–3,4; $p=0,01$) при назначении дозы в 3 мг и +22,0 м (97,5% ДИ 3,2–40,8; $p=0,008$) при назначении 10 мг. ФК улучшился к 6-му мес. лечения по сравнению с исходным у 13% пациентов в группе плацебо, 20% — в группе мацитентана** 3 мг ($p=0,04$) и 22% — в группе 10 мг ($p=0,006$). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном** вызывала достоверное снижение ЛСС и повышение СИ. Кроме того, препарат обладает хорошим спектром безопасности и не имеет ранее описанных для этого класса препаратов гепатотоксических эффектов или клинически значимых лекарственных взаимодействий. Частота более чем 3-кратного повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в различных группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. Однако при назначении мацитентана** достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина ≤ 8 г/дл наблюдалось у 4,3% пациентов, принимающих мацитентан** 10 мг/сут. [171]. Более того, мацитентан** — единственный препарат, эффективность и безопасность которого изучена у пациентов с портопьюмональной ЛАГ в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании PORTICO [188]. Значимых межлекарственных взаимодействий у мацитентана** и взаимного влияния при одновременном приеме мацитентана** и силденафила не отмечено [189].

— Рекомендовано назначение мацитентана** пациентам с ЛАГ для улучшения функционального статуса и предотвращения прогрессирования заболевания [6, 146, 185–188].

ЕОК 1В (УДД 2, УУР В) для пациентов II–III ФК

ЕОК 1Вс (УДД 3, УУР В) для пациентов IV ФК

— Рекомендуется ежемесячное определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови на фоне приема ЭРА [6, 173, 184].

ЕОК нет (УДД 2, УУР В)

— Рекомендуется контроль уровней гемоглобина и гематокрита крови у пациентов с ЛАГ, получающих ЭРА [6, 173].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.2.2.4. Фосфодиэстеразы ингибиторы

Патогенез ЛАГ связан с формированием дефицита основной вазодилатирующей субстанции, NO. Реализация действия NO осуществляется путем активации гуанилатциклазы и увеличения синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в свою очередь, регулирует релаксацию

гладкомышечных клеток сосудов, проницаемость эндотелия, а также предотвращает агрегацию тромбоцитов [190]. Фосфодиэстераза 5-го типа — основной фермент, нивелирующий эффекты цГМФ. В сосудах легких пациентов с ЛГ значительно повышен уровень фосфодиэстеразы 5-го типа. В Российской Федерации для лечения ЛАГ зарегистрирован только один ИФДЭ-5, препарат силденафил, который в 4 РКИ продемонстрировал свое положительное влияние на гемодинамические параметры, физическую активность и ФК пациентов с ЛАГ [191-195]. К применению у пациентов с ЛАГ II-III ФК одобрена доза силденафила 20 мг 3 раза/сут. [6]. В РКИ SUPER-1 у пациентов с ЛАГ (n=278), получавших силденафил в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза/сут., к 12-й нед. терапии отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамических показателей, переносимости ФН. Различий в результатах лечения при сравнительной оценке дозировок от 20 до 80 мг 3 раза/сут. не отмечалось. При инвазивной оценке гемодинамики МКК к 12-й нед. терапии в группах силденафила по сравнению с плацебо отмечалось достоверное снижение среднего ДЛА и ЛСС. Доля пациентов с улучшением ФК, как минимум на единицу, была выше в каждой группе лечения силденафилом по сравнению с группой плацебо. Не выявлено различий между группами силденафила по числу клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ЛАГ [191]. Таким образом, в настоящее время отсутствуют убедительные данные о целесообразности повышения дозы силденафила свыше 60 мг/сут. при прогрессировании ЛАГ. Основные побочные эффекты (головная боль, приливы, диспепсия) связаны с вазодилатирующим действием препарата. Следует помнить и о других межлекарственных взаимодействиях, в частности о многократном увеличении концентрации силденафила на фоне приема ВААРТ. Тем не менее изменения дозирования силденафила у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, получающих ВААРТ, не требуется. Совместное применение силденафила и органических нитратов противопоказано из-за риска синкопальных состояний и симптомной гипотензии, так же как совместный прием силденафила и риоцигуата**.

— Рекомендовано назначение силденафила для улучшения переносимости ФН и функционального статуса пациентов с ЛАГ [6, 146, 191-195].

ЕОК IА (УДД 2, УУР В) для пациентов II-III ФК
ЕОК IЬС (УДД 3, УУР В) для пациентов IV ФК

3.2.2.5. Риоцигуат**

В отличие от ИФДЭ-5, которые предупреждают деградацию цГМФ, риоцигуат** повышает ее продукцию [196]. Риоцигуат** имеет двойной механизм действия: сенсibiliзирует растворимую гуанилатциклазу к эндогенному NO путем стабилизации их

связи, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO. Благодаря этим эффектам, риоцигуат** восстанавливает метаболический путь “монооксид азота — растворимая гуанилатциклаза — цГМФ” и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, процессов пролиферации, фиброза и воспаления [196]. Таким образом, реализация эффекта риоцигуата** не зависит от NO, содержание которого значительно снижено у пациентов с ЛАГ. В 12-нед. двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ PATENT-1 продемонстрирована эффективность и безопасность риоцигуата** у пациентов с ЛАГ (n=443), среди которых были пациенты с ИЛАГ, семейной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, портальной гипертензией, приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия или амфетамина. Препарат в дозе до 2,5 мг 3 раза/сут. улучшал клиническую симптоматику, переносимость ФН, гемодинамические параметры, ФК ЛАГ, а также увеличивал время до развития клинического ухудшения. К 12-й нед. дистанция в ТШХ увеличилась на +30 м от исходной в группе риоцигуата** с максимальной дозой 2,5 мг 3 раза/сут., тогда как в группе плацебо она снизилась в среднем на 6 м (p<0,001). Улучшение дистанции в ТШХ к 12-й нед. лечения достигалось и у пациентов, получавших предшествующую специфическую терапию [197]. Величина ЛСС в группе риоцигуата** с максимальной дозой 2,5 мг 3 раза/сут. снизилась на 223 дин/сек/см⁵, тогда как в группе плацебо отмечено снижение на 9 дин/сек/см⁵ (p<0,001). Статистически значимыми при назначении риоцигуата** в сравнении с плацебо были изменения гемодинамических показателей (среднего ДЛА, сердечного выброса), а также уровня NT-proBNP, ФК (ВОЗ) и степени одышки по Боргу. Достоверно реже в группе риоцигуата** с максимальной дозой 2,5 мг 3 раза/сут. в сравнении с плацебо наступали события, указывающие на клиническое ухудшение ЛАГ. По данным PATENT-2 двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ на фоне терапии риоцигуатом** составила 93%, при этом у 79% пациентов не наблюдалось клинического ухудшения. Более того, 83% пациентов через 2 года оставались на монотерапии риоцигуатом** [198]. Риоцигуат** обладает хорошим спектром безопасности, т.к. частота наиболее серьезных нежелательных явлений, таких как синкопальные состояния, принципиально не отличалась от группы плацебо при использовании максимальной дозировки (1% и 4%, соответственно) [199]. Титрация дозы риоцигуата** должна осуществляться при тщательном контроле клинических проявлений и уровня АД. В Российской Федерации к титрации доступны дозировки 1 мг, 1,5 мг, 2 мг и 2,5 мг риоцигуата**.

Титрация осуществляется с интервалом в 2 нед. под контролем субъективной переносимости и уровня систолического АД, который в покое в положении сидя не должен быть <95 мм рт.ст. Пациенты, принимающие риоцигуат**, не должны курить, поскольку на фоне курения значительно снижается концентрация риоцигуата** в крови. Риоцигуат** обладает тератогенным эффектом и его применение у беременных противопоказано.

— Рекомендовано назначение риоцигуата** для улучшения переносимости ФН, улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования ЛАГ [6, 146, 197, 198].

ЕОК IV (УДД 2, УУР В) для пациентов II-III ФК

ЕОК IVb (УДД 3, УУР В) для пациентов IV ФК

— Не рекомендуется комбинация риоцигуата** и силденафила из-за риска развития системной гипотензии и других побочных эффектов [6, 146, 197, 198].

ЕОК IIIb (УДД 5, УУР С)

3.2.2.6. Селексипаг

Селексипаг — первый селективный агонист простациклиновых (IP) рецепторов для перорального приема (АТХ-V01AC, антиагреганты, кроме гепарина). Действие селексипага и его метаболита реализуется через активацию IP-рецепторов, вызывает вазодилатацию сосудов МКС и снижение ЛСС. В пилотном РКИ 2-й фазы у пациентов с ЛАГ, получавших терапию ИФДЭ-5 или ЭРА, на 17-й нед. терапии селексипагом отмечено снижение ЛСС [200]. Тогда как в РКИ 3-й фазы GRIPHON с включением 1156 пациентов (среди них группа селексипага — 574 пациента) ЛАГ-монотерапия селексипагом или последовательная комбинированная (двойная и даже тройная) специфическая терапия с добавлением селексипага снижала время до наступления первого события, ассоциированного с ЛАГ, или смерти пациента на 40% (ОР 0,60; 99% ДИ 0,46-0,78; $p < 0,001$) [201]. Эффективность селексипага не зависела от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии (ОР 0,57; 99% ДИ 0,32-1,03) или в комбинации с другими специфическими препаратами: ИФДЭ-5 (ОР 0,66; 99% ДИ 0,32-1,35), или ЭРА (ОР 0,66; 99% ДИ 0,32-1,35), а также от возраста пациента и этиологии заболевания [204]. Наряду с этим зарегистрирован эффект терапии селексипагом по сравнению с плацебо на физическую работоспособность пациентов по данным ТШХ (+12 м; 99% ДИ 1-24 м; $p = 0,003$). К концу двойного слепого периода (26 нед.) отмечено снижение смертности и частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения ЛАГ на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54-0,91; $p = 0,003$), причем 87,4% событий приходилось на госпитализации. Селексипаг титровали, начиная с дозы 200 мкг 2 раза/сут., еженедельно повышая дозу на 200 мкг до максимально переносимой дозы. Максимально допустимая доза

селексипага составила 1600 мкг 2 раза/сут. При анализе структуры индивидуальной поддерживающей дозы в исследовании GRIPHON установлено, что 42,9% пациентов получали высокие дозы, 31,2% — средние, и только 23,2% — низкие. Нежелательные явления, связанные с приемом селексипага, встречались в 14,3% случаев по сравнению с 7,1% в группе плацебо, что в ряде случаев было причиной прекращения дальнейшего участия в исследовании GRIPHON ($p < 0,001$). Наиболее распространенными побочными эффектами на фоне приема селексипага были головная боль, боли в нижней челюсти, тошнота, диарея, миалгии, приливы. Совместный прием селексипага с ингибитором CYP2C8 гемфиброзилом категорически противопоказан из-за двукратного увеличения концентрации селексипага в крови и, соответственно, усиления побочных эффектов.

— Рекомендовано назначение селексипага в качестве монотерапии и в рамках комбинированной терапии пациентам с ЛАГ II-III ФК для предупреждения прогрессирования заболевания [6, 146, 200, 201].

ЕОК IV (УДД 3, УУР В) для пациентов II-III ФК

3.2.2.7. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия с воздействием на различные звенья патогенеза широко применяется в лечении пациентов с СН, системной АГ, ВИЧ-инфекцией. Этот подход является привлекательным ввиду возможности одновременного влияния на несколько путей патогенеза ЛАГ, что приводит к снижению ЛСС, предотвращению дальнейшего ремоделирования легочных артерий и в итоге к увеличению времени до ухудшения течения ЛАГ, снижению частоты развития осложнений, в т.ч. и фатальных.

Подтверждением превосходства комбинированной терапии над монотерапией служат результаты нескольких метаанализов клинических исследований с применением комбинированной специфической терапии, в которых показано улучшение гемодинамических показателей и физической работоспособности пациентов (ТШХ +23 м), снижение риска ухудшения течения ЛАГ на 35%, прогрессирования ЛАГ на 38-47%, уменьшение риска госпитализации в связи с прогрессированием ЛАГ на 29% и эскалации терапии на 62% по сравнению с монотерапией [202-204]. И если целесообразность назначения стартовой комбинированной специфической терапии у пациентов с III ФК ЛАГ в большинстве случаев не вызывает сомнений, то агрессивная стратегия ведения пациентов со II ФК ЛАГ обсуждалась только в европейских рекомендациях 2015г [6]. Прорывным в отношении смены парадигмы ведения пациентов невысокого ФК стал 2017г, когда были опубликованы данные трех регистров, в которых на практике применен подход стратификации риска летальности,

предложенный в рекомендациях по ведению пациентов с ЛГ Европейским респираторным обществом и ЕОК [128-130]. Оказалось, что годовая летальность пациентов с исходно промежуточным риском летальности составляет 17% [128]. А состояние пациентов этой группы риска обычно характеризуют как II или III ФК ЛАГ. По данным регистра COMPERA комбинированную терапию получали только 40% пациентов группы промежуточного риска летальности, но и в группе пациентов зоны высокого риска летальности стартовая комбинированная терапия была только у 36% пациентов на период наблюдения от 3 мес. до 2 лет [129]. Несмотря на наличие различных групп специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ и подход в лечении, основанный на стратификации риска летальности, трехлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ остается неудовлетворительной и варьирует от 67 до 74%. Тем не менее если в течение первого года с момента начала специфической терапии пациент из зоны высокого/промежуточного риска летальности переходит в зону низкого риска, то последующая выживаемость сопоставима с пациентами, которые исходно были стратифицированы как находящиеся в зоне низкого риска летальности [128]. Таким образом, результаты проспективных регистров COMPERA, SPANR и французского регистра подтвердили целесообразность использования системы стратификации риска летальности, предложенную в действующих европейских рекомендациях [6], и необходимость более агрессивной тактики ведения пациентов промежуточного риска летальности. Кроме того, гемодинамические показатели, полученные во время ЧВКС, остаются одними из самых сильных детерминант стратификации риска летальности и выбора тактики ведения [128-130]. К сожалению, система стратификации риска летальности, предложенная европейскими рекомендациями 2015г, в отличие от калькулятора риска REVEAL 2.0 не учитывает такие немодифицируемые показатели, как возраст, пол и этиология заболевания, а также сопутствующую патологию [10].

Результаты последних долгосрочных многоцентровых РКИ, включавших большое количество пациентов с ЛАГ I группы, позволили оценить влияние стартовой комбинированной терапии (AMBITION) и последовательной комбинированной специфической терапии (SERAPHIN, GRIPHON) на исходы заболевания [189, 208, 209] и сделать вывод о целесообразности ранней комбинированной специфической терапии, даже у пациентов со II ФК ЛАГ, которых можно отнести как к зоне низкого риска летальности, так и промежуточной [146]. Так, в РКИ SERAPHIN 63,7% включенных пациентов с ЛАГ I группы получали базовую специфическую терапию, преимущественно силенафилом, и 5,4% паци-

ентов — терапию синтетическими аналогами простагличина (АТХ-В01АС, антиагреганты, кроме гепарина). На фоне комбинированной терапии с мацитентаном** риск неблагоприятных событий (госпитализации, смерть, ухудшение течения ЛАГ, трансплантация/септотомия) снижался на 38% ($p=0,009$) [187]. В РКИ AMBITION продемонстрировано снижение риска событий на 50% в группе стартовой комбинированной терапии амбризентаном** в сочетании с тадалафилом# по сравнению с группами монотерапии амбризентаном** или тадалафилом# ($p<0,001$) [205]. В РКИ GRIPHON риск неблагоприятных событий снижался на 37% в группе пациентов, получавших селексиаг в дополнение к терапии ИФДЭ-5 и ЭРА ($n=179$) по сравнению с группой, получавшей двойную комбинированную терапию ($n=197$) (ОР 0,63; 99% ДИ 0,39-1,01) [206]. Интересен тот факт, что риск неблагоприятных событий за 30-мес. период наблюдения в РКИ GRIPHON уменьшался на 63% у пациентов со II ФК ЛАГ на фоне последовательной тройной терапии ($n=55$) по сравнению с двойной специфической терапией ($n=60$) (ОР 0,37; 95% ДИ 0,15-0,95). Следует отдельно остановиться на результатах пилотного одноцентрового проспективного неконтролируемого исследования Sitbon O, et al. (2014), в котором 19 “наивным” пациентам с ЛАГ III-IV ФК (ИЛАГ, наследственная ЛАГ, лекарственная ЛАГ) назначена стартовая комбинированная терапия эпопростенолом в сочетании с пероральными препаратами силденафилом и бозентаном**. Трехлетняя выживаемость пациентов составила 100%, а переносимость ФН и показатели гемодинамики демонстрировали устойчивое улучшение спустя 32 ± 19 мес. лечения [207].

Учитывая результаты РКИ последних лет и данные проспективных международных регистров, в 2018г Кельнский консенсус экспертов предложил новый подход в назначении стартовой комбинированной терапии, согласно которому даже пациентам с низким риском летальности показана стартовая комбинированная терапия. Обозначена цель терапии: стабильное достижение зоны низкого риска летальности [9, 10, 146]. Кроме того, в новом алгоритме лечения пациентов с ЛАГ предложено различать пациентов с “классическим” фенотипом ИЛАГ и пациентов с ЛАГ с сопутствующей патологией.

К “классическому” фенотипу ИЛАГ можно отнести молодых пациентов с типичной прекапиллярной ЛГ без сопутствующей патологии, тогда как пациенты с ИЛАГ и сопутствующей патологией (АГ, ИБС, сахарный диабет, ожирение, патология легких) — обычно люди старшей возрастной группы. Именно для пациентов с ИЛАГ старшей возрастной группы с коморбидными состояниями, несмотря на риски летальности, в качестве начала специфической терапии может быть предложено использовать монотера-

Таблица 12

Рекомендации по эффективности последовательной комбинированной лекарственной терапии для ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК Всемирной организации здравоохранения (адаптировано из [6])

Терапия	Рекомендации					
	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ	
	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД
Мацитентан** в дополнение к силденафилу	IB	A2	IB	A2	IlaC	B2
Риоцигуат** в дополнение к бозентану**	IB	A2	IB	A2	IlaC	B2
Селексипаг в дополнение к ЭРА и/или силденафилу	IB	A2	IB	A2	IlaC	B2
Илопрост ингаляционный в дополнение к бозентану**	IIbB	B3	IIbB	B3	IIbC	C3
Амбризентан** в дополнение к силденафилу	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Бозентан** в дополнение к силденафилу	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Силденафил в дополнение к бозентану**	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Другие двойные комбинации	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Другие тройные комбинации	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Риоцигуат** в дополнение к силденафилу	IIIB	A2	IIIB	A2	IIIB	A2

Сокращения: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЕОК — Европейское общество кардиологов, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФК — функциональный класс, ЭРА — антагонисты эндотелиновых рецепторов.

пию с последующей оценкой эффективности и индивидуальным решением о целесообразности применения комбинированной терапии [10].

Таким образом, складывается представление о достаточно узкой популяции пациентов, у которых может рассматриваться стартовая монотерапия, что впервые было сформулировано в 2019г:

- Пациенты с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов с положительным вазореактивным тестом, устойчивым достижением I-II ФК ЛАГ и улучшением гемодинамических показателей (прежние или улучшающиеся по сравнению с достигнутыми во время проведения вазореактивного теста) через 1 год на монотерапии БКК;

- Пациенты, длительно получающие монотерапию БКК (>5-10 лет) и находящиеся стабильно в зоне низкого риска летальности;

- Пациенты с ИЛАГ старше 75 лет с многочисленными ФР СН с сохранной сократительной способностью ЛЖ (высокое АД, сахарный диабет, ФП, ожирение);

- Пациенты с подозрением или высокой вероятностью ВОБЛ/ЛКГ;

- Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ или портальной гипертензией, или некоррегированными ВПС, поскольку эти группы пациентов не включались в РКИ со стартовой комбинированной терапией;

- Пациенты с легким течением ЛАГ (I ФК ЛАГ, ЛСС 3-4 ед. Вуда, среднее ДЛА <30 мм рт.ст. и нормальные показатели ПЖ по данным ЭхоКГ);

- Комбинированная специфическая терапия недоступна или противопоказана (например, тяжелая патология печени) [10].

Безусловно, комбинированная терапия имеет и свои обратные стороны в виде суммации побочных эффектов, межлекарственных взаимодействий и приверженности терапии у пациентов, исходно имеющих сопутствующую патологию, по поводу которой больные могут получать большое количество препаратов [208]. Кроме того, вопросы фармакоэкономической эффективности также остаются нерешенными. Остается неясным, какая тактика должна быть предпринята в случае неэффективности монотерапии. Настоящая стратегия ведения пациентов с неадекватным клиническим ответом предусматривает эскалацию уже имеющейся терапии за счет добавления второго и третьего специфического препарата. Неизвестно, как изменится течение заболевания в случае замены препарата одной группы препаратом из другой группы. Установленных рекомендаций по этому поводу нет, несмотря на обнадеживающие результаты РКИ RESPITE по переключению пациентов с неадекватным клиническим ответом с терапии силденафилом на риоцигуат** [209]. В открытом неконтролируемом клиническом исследовании RESPITE 61 пациент с ЛАГ I группы (92% ИЛАГ), находящийся в III ФК, несмотря на получаемую терапию силденафилом >3 мес., переведен на терапию риоцигуатом** с последующим периодом наблюдения. К 24-й нед. наблюдения только 46% пациентов оставались в III ФК ЛАГ, тогда как 56% пациентов достигли II ФК и 2% пациентов — I ФК ЛАГ. Наряду со снижением ФК, регистрировалось увеличение дистанции в ТШХ на 31 ± 63 м ($p < 0,01$) и снижение уровня NT-proBNP в сыворотке крови. Однако следует отметить, что 82% пациентов исходно были на

комбинированной терапии силденафилом и ЭРА. Поскольку результатов исследований, одновременно сравнивающих эффективность и безопасность всех трех ЭРА, нет, то интересны данные по переключению с терапии одним ЭРА на другой. Так, по данным одноцентрового проспективного когортного исследования Politi MT, et al. (2017), переключение с бозентана** на мацитентан** 78 пациентов с ЛАГ 1 группы на фоне базовой терапии силденафилом и комбинированной терапии силденафил + синтетический аналог простаглицина (АТХ-В01АС, антиагреганты, кроме гепарина) у 21% пациентов к 12 мес. наблюдения обеспечивало положительный эффект в виде достоверного уменьшения количества пациентов с III-IV ФК ЛАГ (с 47,6 до 9,5%, $p<0,01$), увеличения дистанции в ТШХ (с $348,1\pm75,6$ до $398,0\pm63,7$ м, $p<0,001$), снижения уровня BNP в сыворотке крови (с 98 (68-132) до 78 (62-120) пг/мл, $p<0,01$) и более низких значений трансаминаз ($p<0,001$) [210]. Аналогичный результат был получен в проспективном двуцентровом неконтролируемом исследовании у 40 пациентов с ЛАГ-ВПС, среди которых 40% имели синдром Дауна, 75% — синдром Эйзенменгера и 23% — предшествующую терапию силденафилом. При переключении с терапии бозентаном** на мацитентан** достоверно уменьшался ФК ЛАГ (III-IV 48%→23%, $p=0,004$), снижался уровень NT-proBNP в сыворотке крови ($p=0,02$) и увеличивалось TAPSE ($p=0,002$) [211].

— Рекомендуется назначение последовательной комбинированной специфической терапии для лечения пациентов с недостаточным ответом на начальную монотерапию [6, 9, 10, 146] (табл. 12).

ЕОК IV (УД 5, УУР С)

— Рекомендуется начальная комбинированная терапия антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ при высоком риске летальности ($>10\%$ в год) [9, 10, 146, 187, 202-206].

ЕОК IIaC (УД 5, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность переключения на риоцигуат** при неэффективности монотерапии силденафилом [9, 209].

ЕОК нет (УД 3, УУР В)

— Рекомендуется рассмотреть возможность переключения с одного препарата на другой в рамках одного класса антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ или на лекарственный препарат другого класса [210, 211].

ЕОК нет (УД 4, УУР С)

— Не рекомендуется рассматривать в качестве препарата первой линии в рамках последовательной комбинированной терапии у пациентов, ранее получавших терапию силденафилом, лекарственный препарат бозентан** с учетом особенностей межлекарственного взаимодействия [9, 184].

ЕОК IIaC (УД 2, УУР В)

— Рекомендовано назначение мацитентана** больным ЛАГ, не достигающим целей лечения при назначении силденафила [6, 9, 187].

ЕОК IV (УД 2, УУР В) для пациентов II-III ФК ЕОК IIaC (УД 3, УУР А) для пациентов IV ФК

— Рекомендовано назначение риоцигуата** больным ЛАГ, не достигающим целей лечения при назначении бозентана** [6, 9, 197, 198].

ЕОК IV (УД 2, УУР В) для пациентов II-III ФК ЕОК IIaC (УД 3, УУР А) для пациентов IV ФК

— Рекомендовано назначение илоprostа в ингаляционной форме для комбинированной терапии пациентов с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов и неоперабельной ХТЭЛГ [6, 165-167].

ЕОК IIbC (УД 2, УУР В) для пациентов II-III ФК ЕОК IIbC (УД 2, УУР В) для пациентов IV ФК

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Атриосептостомия

В качестве паллиативной меры у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию, можно обсуждать альтернативные методы лечения, такие как баллонная атриосептостомия [212]. Задача этого метода — разгрузить правые камеры сердца и увеличить сердечный выброс за счет шунтирования крови справа-налево. Однако баллонная атриосептостомия сопряжена с высоким риском периоперационной летальности и должна выполняться только в центрах, имеющих опыт выполнения данной процедуры у пациентов с ЛАГ и только на фоне максимальной терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Данные метаанализа 16 наблюдательных исследований у 204 пациентов, перенесших баллонную атриосептостомию, продемонстрировали снижение давления в ПП на $-2,77$ мм рт.ст. ($-3,50$; $-2,04$; $p<0,001$) и увеличение СИ на $0,62$ л/мин/м² ($0,48$; $0,75$; $p<0,001$), наряду со значительным снижением насыщения артериальной крови кислородом на $-8,45\%$ ($-9,93$; $-6,97$; $p<0,001$). Летальность в ранние сроки (до 48 ч) после вмешательства составила $4,8\%$ ($1,7\%$, $0,9\%$), в сроки до 30 дней — $14,6\%$ ($8,6\%$, $21,5\%$), тогда как в отдаленном периоде (>30 дней) она достигла $37,7\%$ ($27,9\%$, $47,9\%$).

— Рекомендуется рассмотреть возможность проведения баллонной атриосептостомии пациентам с ЛАГ ФК IV (ВОЗ) при частых синкопальных состояниях и/или рефрактерной правожелудочковой СН, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, перед трансплантацией легких или комплекса сердце-легкие [6, 212, 213].

ЕОК IIbC (УД 4, УУР С)

— Не рекомендовано проведение баллонной атриосептостомии при среднем давлении в ПП >20 мм рт.ст. и сатурации кислородом $<90\%$ в покое в связи с 10-кратным увеличением риска летального исхода [214].

ЕОК нет (УД 2, УУР В)

3.3.2. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие

Пациентов, находящихся в зоне промежуточного или высокого риска, но испытывающих ухудшение, несмотря на максимальную медикаментозную терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ, следует своевременно консультировать на предмет трансплантации легких или комплекса сердце-легкие. За последнее десятилетие существенно выросла медиана выживаемости пациентов с ЛАГ после трансплантации легких: с 4,1 года в 1990-1997гг до 6,1 года в 2005-2012гг [215]. Аналогичная ситуация складывается и для трансплантации комплекса: медиана выживаемости выросла с 1,9 (1982-1991гг) до 5,6 года (2002-2012гг). Чаще выполняется билатеральная трансплантация легких. Однако выживаемость после проведения трансплантации одного или двух легких примерно одинакова. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией порока может быть методом выбора. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации легочно-сердечного комплекса [6, 216].

— Рекомендована трансплантация легких или трансплантация легочно-сердечного комплекса пациентам с ЛАГ при неэффективности комбинированной [6, 10, 215, 216].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендовано включать в лист ожидания билатеральной трансплантации легких или трансплантации легочно-сердечного комплекса больных ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ с высоким риском фатального исхода при назначении тройной комбинированной специфической терапии [6, 10].

ЕОК IIbC (УДД 5, УУР С)

3.4. Интенсивная терапия пациентов с декомпенсацией легочной артериальной гипертензии

Симптомы тяжелой правожелудочковой СН (периферические отеки, анасарка, асцит) в сочетании с системной гипотонией, тахикардией, бледностью кожных покровов или цианозом, общей слабостью и пресинкопальными состояниями развиваются обычно при тяжелой ЛАГ и являются показанием для лечения в палате интенсивной терапии. Правожелудочковая СН может быть следствием как систолической, так и диастолической дисфункции ПЖ. При систолической дисфункции ПЖ в первую очередь страдает наполнение ЛЖ и сердечный выброс, тогда как при диастолической его дисфункции доминируют признаки венозного застоя по большому кругу кровообращения. И в том, и в другом случае возникает полиорганная недостаточность с преиму-

щественным поражением печени, почек и кишечника. Пациент с декомпенсированной ЛАГ нуждается во всестороннем обследовании с исключением модифицируемых причин, которые стали триггерами ухудшения ЛАГ, таких как интеркуррентная инфекция, ухудшение течения сопутствующей патологии, анемический синдром, нарушения ритма/проводимости, острая ТЭЛА, побочные эффекты лекарственной терапии [158].

— Рекомендуется госпитализация в отделение интенсивной терапии пациентам с ЛГ с ЧСС >110 уд./мин, низким системным давлением (систолическое АД <90 мм рт.ст.), олигоурией и повышенным уровнем лактата вследствие сопутствующей патологии или без нее [6, 158, 217].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С) для пациентов IV ФК

— Рекомендуется постановка центрального венозного катетера в тяжелых случаях ЛАГ для контроля давления наполнения правых камер сердца при проведении инфузионной терапии и адекватного дозирования петлевых диуретиков, а также для оценки сатурации по кислороду смешанной венозной крови, уровень которой характеризует сердечный выброс и оксигенацию органов/тканей [217].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность ЧВКС или использование других устройств для мониторинга состояния больного у пациентов с тяжелой правожелудочковой СН и в сложной клинической ситуации [6, 158, 217].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется назначение адreno- и допамин-стимуляторов у пациентов с системной гипотензией для коррекции гемодинамических нарушений [6, 217].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С) для пациентов IV ФК

— Рекомендуется назначение норэпинефрина** пациентам с ЛГ для коррекции системной гипотензии и нарушений перфузии жизненно важных органов, рефрактерных к другим инотропным препаратам [337].

ЕОК IIbB (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется использовать адreno- и допамин-стимуляторы и прочие кардиотонические препараты (добутамин**, левосимендан**) для оптимизации сердечного выброса и диуреза у пациентов с ЛГ [6, 158, 217].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется для уменьшения постнагрузки ПЖ у пациентов с ЛГ использовать специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и ингаляции NO [6, 158, 217].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендовано рассмотреть возможность применения ЭКМО в качестве временной поддержки перед трансплантацией легких или при ожидаемом

разрешении триггерной ситуации, запустившей декомпенсацию заболевания, у пациентов с рефрактерной правожелудочковой СН, наряду с максимальной специфической терапией ЛАГ [6, 158, 217].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Не рекомендовано применение методов механической поддержки пациентам в случаях невозможности устранения причины декомпенсации ЛАГ или выполнения трансплантации легких ввиду наличия противопоказаний [217].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ЛАГ представлен на рисунке 2 в Приложении Б.

3.4.1. ЛАГ, ассоциированная с ВПС

Выделяют несколько вариантов течения ЛАГ у пациентов с ВПС, имеющих системно-легочные шунты [70]:

I. Синдром Эйзенменгера, который обычно развивается у пациентов с крупными дефектами (дефект межпредсердной перегородки ≥ 2 см, дефект межжелудочковой перегородки ≥ 1 см), характеризуется изменением направления шунта справа налево или двунаправленным шунтированием крови, сопровождается цианозом и вторичным эритроцитозом.

II. ЛАГ у пациентов с крупными и средними дефектами, с лево-правым шунтированием крови, с нормальным уровнем сатурации артериальной крови по кислороду.

III. ЛАГ при мелких дефектах (дефект межпредсердной перегородки $< 2,0$ см, дефект межжелудочковой перегородки $< 1,0$ см).

IV. ЛАГ после коррекции ВПС и при отсутствии вновь выявленных пороков или резидуальных дефектов.

Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, широко варьирует — от 4,2% по данным регистра ВПС до 28% по результатам когортных исследований специализированных центров. Синдром Эйзенменгера, как крайний вариант ЛАГ, встречается в 0,001% общей популяции населения и у 1,1–12,3% пациентов с ВПС. Количество пациентов с ВПС и ЛАГ неуклонно растет и $> 74\%$ пациентов с синдромом Эйзенменгера достигают возраста 50 лет [219]. Для пациентов с синдромом Эйзенменгера, наряду с одышкой при ФН, характерны цианоз, компенсаторный вторичный эритроцитоз, тромбоцитопения, ТЭЛА и легочные кровотечения, цереброваскулярные осложнения, инфекционный эндокардит, а на поздних стадиях заболевания — полиорганные нарушения. Тем не менее, несмотря на длительно существующую ЛАГ, трехлетняя выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера существенно выше (85%), чем у пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС и у пациентов с ИЛАГ (68%), что, вероятно, связано с хорошей сократительной способностью гипертрофированного ПЖ и существованием право-левого

шунта, разгружающего правые отделы сердца и обеспечивающего адекватный сердечный выброс [342].

— Рекомендуется проводить обследование пациентов с ЛАГ на фоне ВПС по стандартному диагностическому алгоритму пациентов с ЛГ с обязательным использованием современных визуализирующих методов (МСКТ, МРТ) и зондирования камер сердца [6, 43, 69, 70].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется проводить пульсоксиметрию в покое и при ФН пациентам с ЛАГ на фоне ВПС для оценки направленности системно-легочного шунта [69, 70].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется проводить зондирование камер сердца пациентам с ВПС для определения степени тяжести ЛГ, уточнения ее гемодинамического варианта и определения показаний к хирургической коррекции [6, 12, 43, 69, 70, 100–113].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

— Рекомендуется проводить оценку легочного (Qp) и системного (Qs) кровотока только с помощью прямого или непрямого метода Фика [69, 220].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется хирургическая коррекция ВПС пациентам с преобладанием системно-легочного направления шунта ($Qp/Qs > 1,5:1$), если индекс ЛСС < 4 ед. Вуда*м², а соотношение ЛСС/общее периферическое сопротивление (ОПСС) $< 0,3$ [6, 69, 70, 220].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

— Не рекомендуется хирургическая коррекция ВПС пациентам с преобладанием системно-легочного направления шунта ($Qp/Qs > 1,5:1$), если индекс ЛСС > 8 ед. Вуда*м², а соотношение ЛСС/ОПСС $> 0,5$ [6, 69, 70, 220].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения операции с неполным (фенестрированным) закрытием шунта пациентам с преобладанием системно-легочного направления шунта ($Qp/Qs > 1,5:1$), имеющим индекс ЛСС 4–8 ед. Вуда*м² и соотношение ЛСС/ОПСС = 0,3–0,5, после дообследования в экспертных центрах [221–224].

ЕОК нет (УДД 4, УУР С)

— Не рекомендуется повторное зондирование камер сердца у пациентов с синдромом Эйзенменгера, если первоначальное зондирование подтвердило диагноз [69].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется повторное зондирование камер сердца у пациентов с синдромом Эйзенменгера, если диагноз вызывает сомнения или в клинической картине произошли существенные изменения [69].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Эффективность терапии БКК, ингибиторами АПФ для лечения ЛАГ у пациентов с син-

дромом Эйзенменгера не доказана. К сожалению, информации об эффективности специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов с синдромом Эйзенменгера по результатам РКИ также достаточно мало. В настоящее время только два исследования *BREATH-5* с использованием бозентана** и *MAESTRO* с применением мацитентана** специально спланированы для пациентов с синдромом Эйзенменгера. В исследовании *BREATH-5* отмечено достоверное увеличение дистанции прохождения в ТШХ, улучшение параметров гемодинамики к четвертому месяцу исследования, что и послужило основанием для включения бозентана** среди всех прочих специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ в список лекарственных средств, рекомендуемых для пациентов с синдромом Эйзенменгера III ФК (ЕОК IV, УУР А, УДД 2) [6, 225]. Результаты РКИ *MAESTRO* с использованием мацитентана** у пациентов с синдромом Эйзенменгера (группа пациентов на терапии мацитентаном** $n=114$ vs группы плацебо $n=112$) не показали улучшения переносимости ФН к 16-й нед. терапии [226]. Однако популяция пациентов в исследовании была крайне разнородной по целому спектру показателей (включение в исследование наравне со взрослыми пациентами в возрасте до 16 лет, большое количество пациентов со сложными ВПС, синдромом Дауна, пациентов с различной расовой принадлежностью), что, возможно, и стало причиной досрочного завершения исследования по причине недостаточной эффективности исследуемого препарата.

— Рекомендовано назначение бозентана** пациентам с синдромом Эйзенменгера III ФК для улучшения физической работоспособности и гемодинамических показателей [6, 225].

ЕОК IV (УДД 2, УУР В)

— Рекомендовано назначение терапии силденафилом, илопростом и другими ЭРА, кроме бозентана**, пациентам с синдромом Эйзенменгера III ФК для улучшения физической работоспособности и гемодинамических показателей [6, 225].

ЕОК IVa (УДД 4, УУР С)

3.4.2. ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ

СЗСТ в 24% случаев становятся причиной развития прекапиллярной ЛГ [227]. По данным различных авторов встречаемость ЛАГ у пациентов с ССД составляет 5-12% [228, 229], с системной красной волчанкой — 14%, со смешанным заболеванием соединительной ткани — 21-29% [230]. Наиболее частой причиной развития ЛАГ является ССД. Механизмы формирования ЛГ у пациентов с ССД разнообразны и могут быть обусловлены интерстициальным поражением легких, диастолической дисфункцией ЛЖ на фоне фиброзных изменений миокарда, пролиферативной васкулопатией легких с изменением как мелких артериол, так и венул МКК с фор-

мированием фенотипа, характерного для ВОБЛ [231]. По данным регистра PHAROS (Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma) у 71 пациента с ЛГ из 237 пациентов с ССД в 69% случаев регистрировалась ЛАГ, у 10% пациентов — легочная венозная гипертензия и в 21% случаев — ЛГ, обусловленная интерстициальным фиброзом легких на фоне ССД [232, 233]. При диффузной форме ССД ЛГ часто обусловлена интерстициальным поражением легких, тогда как у пациентов с лимитированной формой ССД ЛГ формируется вследствие поражения сосудов легких [234]. ВОБЛ на фоне СЗСТ наиболее часто наблюдается у пациентов с лимитированной формой и при интерстициальном поражении легких на фоне диффузной формы ССД [235]. Такое разнообразие механизмов формирования ЛГ требует системного подхода в диагностике и может существенно затруднять подбор эффективной терапии. Актуальность своевременной диагностики и лечения ЛГ у пациентов с СЗСТ обусловлена, прежде всего, крайне неблагоприятным прогнозом даже при проведении эффективной базисной терапии основного заболевания и использования всего арсенала специфических препаратов для лечения ЛАГ [231]. При сравнении с пациентами с ИЛАГ годовичная выживаемость пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, по данным американского регистра REVEAL, существенно ниже: 93% vs 86%, соответственно ($p<0,0001$) [236]. Даже при относительно благоприятных гемодинамических показателях пациенты с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, чаще имели перикардиальный выпот, более низкую DLCO (44,9% vs 63,6% должного у пациентов ИЛАГ, $p<0,0001$) и физическую активность. Таким образом, появление ЛГ у пациентов с СЗСТ можно рассматривать как независимый предиктор неблагоприятного исхода, наряду с пневмофиброзом и склеродермическими почечными кризами.

— Рекомендуются ежегодное скрининговое выполнение ЭхоКГ в покое, исследование диффузионной способности легких и исследование уровня NT-proBNP в крови всем пациентам с ССД с целью раннего выявления ЛГ, в т.ч. и при отсутствии симптоматики ЛГ [6, 227-230, 232-234, 236].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Современные рекомендации по направлению пациентов на катетеризацию сердца с целью верификации ЛГ отработаны на пациентах с ИЛАГ, тогда как ЛАГ при ассоциированных заболеваниях и состояниях может иметь свои особенности. Учитывая многофакторность повышения ДЛА у пациентов с ССД и низкую их выживаемость, ведется поиск дополнительных факторов, которые бы позволили диагностировать ЛАГ как можно раньше. В этой связи для решения вопроса о необходимости ЧВКС предложено два алгоритма ранней диагностики ЛАГ, ассоци-

ированной с ССД. Первый алгоритм, предложенный в исследовании PHAROS, основан на оценке данных спирографии и DLCO: соотношение форсированной жизненной емкости легких/DLCO $\geq 1,6$; DLCO $< 55\%$ при форсированной жизненной емкости легких $< 65\%$ в сочетании с отсутствием признаков интерстициального поражения легких по данным КТ; расчетное давление в ПЖ > 35 мм рт.ст. [234]. Второй алгоритм предложен в исследовании DETECT для пациентов, страдающих лимитированной формой ССД в течение не < 3 лет. Диагностика основывалась на оценке соотношения форсированной жизненной емкости легких/DLCO, наличия телеангиэктазий, антител к центромерам, уровня NT-proBNP и мочевой кислоты, а также на отклонении электрической оси вправо на ЭКГ, площади ПП и скорости ТР по данным ЭхоКГ [237, 238]. Отрицательная предсказательная ценность данного алгоритма составила 4%.

— Рекомендуется проведение ЧВКС во всех случаях подозрения на ЛАГ, ассоциированную с СЗСТ [6, 228, 232, 234–238].

ЕОК IC (УДД 3, УУР С)

Среди пациентов с ЛАГ-СЗСТ положительный вазореактивный тест наблюдается в $< 1\%$ случаев, поэтому оценка вазореактивности во время ЧВКС у данной категории пациентов не проводится и, соответственно, БКК для лечения ЛАГ не используют. В большинстве случаев БКК применяют только в качестве терапии синдрома Рейно.

— Рекомендуется рассмотреть возможность назначения АВК в индивидуальном порядке и при наличии склонности к тромбофилии пациентам с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ [6, 234, 236–238].

ЕОК ПБС (УДД 5, УУР С)

Пациенты с СЗСТ принимали участие во всех основных РКИ со всеми группами специфических препаратов. Назначение специфической терапии ЛАГ больным с ССД позволило увеличить трехлетнюю выживаемость пациентов с 45 до 56%. Однако количество участвующих в РКИ пациентов с ЛАГ-СЗСТ несопоставимо меньше по сравнению с количеством ИЛАГ-пациентов. РКИ, посвященные оценке специфической терапии в группе пациентов с ЛАГ-СЗСТ, в настоящее время отсутствуют. Это имеет определенное значение, поскольку пациенты с СЗСТ более старшего возраста часто имеют скелетно-мышечные проблемы и сопутствующую патологию, что ограничивает выполнение и интерпретацию нагрузочных проб. Эти особенности отразились на результатах краткосрочных РКИ, где одной из конечных точек был ТШХ. Так, у пациентов с ЛАГ-СЗСТ отмечался меньший прирост дистанции в ТШХ по сравнению с больными с ИЛАГ. В этой связи результаты последних долгосрочных РКИ SERAPHIN и GRIPHON [200], оценивающих комбинированную конечную точку в виде заболева-

емости, летальности, представляют особый интерес в когорте пациентов с ЛАГ-СЗСТ. Но следует иметь в виду, что группа пациентов с ЛАГ-СЗСТ, принимавших участие в РКИ, тоже неоднородна. Течение заболевания, поражение органов (легкие, сердце, ВОБЛ), сопутствующая терапия и осложнения могут существенно различаться между пациентами с системной красной волчанкой, ССД и другими СЗСТ. В большинстве РКИ патология легких исключалась на основании данных исследования функции внешнего дыхания, тогда как выполнение МСКТ грудной клетки для исключения фиброза/эмфиземы легких не требовалось. Кроме того, у пациентов с СЗСТ часто поражаются левые камеры сердца, что значительно ухудшает прогноз у пациентов с ЛГ-СЗСТ [107]. Так, по данным Fox BD, et al. около 2/3 пациентов с ЛАГ-ССД имеют посткапиллярную ЛГ, которая выявляется при оценке ДЗЛА, но только в 1/3 случаев венозная ЛГ верифицируется при инвазивном измерении КДД ЛЖ (14%) или водной нагрузке (17%) [239]. Кроме того, у части пациентов с ССД ЛАГ может иметь черты ВОБЛ. В публикации Gunter S, et al. (2012) у 60% пациентов с ЛАГ-ССД, направленных на трансплантацию легких, по данным МСКТ обнаруживались 2 и более признаков ВОБЛ, что ассоциировалось с развитием в 50% случаев отека легких на фоне специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и быстрой смертью [239]. Возможно, для того, чтобы оценить влияние специфической терапии в группе ЛАГ-СЗСТ, требуется более тщательный отбор пациентов с созданием однородной группы или создание отдельного протокола РКИ для пациентов с СЗСТ. Анализ такой однородной группы пациентов с ЛАГ позволил отечественным авторам сформулировать концепцию ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД [339]. Признаками ССД, взаимосвязанными с ЛАГ, являются длительное течение заболевания до развития ЛАГ (> 12 лет от первых признаков синдрома Рейно), минимально выраженное уплотнение кожи или его отсутствие (висцеральная склеродермия), наличие телеангиэктазий, повышение уровней мочевой кислоты, наличие антицентромерных антител, отсутствие антител к топоизомеразе-1. Данный симптомокомплекс позволяет выделить группу риска развития ЛАГ для более ранней диагностики.

— Рекомендовано у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, применять тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ИЛАГ [6, 9, 10, 187, 191, 197, 200, 204, 206, 239, 241–243].

ЕОК IC (УДД 1, УУР А)

— Рекомендуется применять стратегию достижения зоны низкого риска летальности в лечении пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ [6, 9, 10, 204, 239, 241].

ЕОК IC (УДД 1, УУР А)

Комментарии. РКИ, сравнивающих эффективность препаратов различных групп в качестве монотерапии у пациентов с ЛАГ-СЗСТ, не проводилось. Европейские рекомендации 2015г не дают ответа о препарате выбора в качестве монотерапии для пациентов с ЛАГ-СЗСТ. Соответственно, в принятии решения в отношении монотерапии разумно исходить из риска лекарственных взаимодействий, наличия поражения печени (билиарный цирроз печени) и почек. Тем не менее интересны результаты многоцентрового проспективного регистра PHAROS, в который включались пациенты с ССД и впервые диагностированной ЛГ 1 группы. Больным назначали монотерапию ИФДЭ-5 или ЭРА, или комбинированную терапию ИФДЭ-5 и ЭРА. Спустя 6 мес. лечения оценивали конечную точку — время до клинического ухудшения ЛГ, которое включало в себя такие показатели, как летальность, госпитализация в связи с ЛАГ, трансплантация, начало терапии парентеральными синтетическими аналогами простагличина, ухудшение течения. В исследования включили 98 пациентов с ССД (ЭРА — 24, ИФДЭ-5 — 59, ЭРА+ИФДЭ-5 — 15). Все три группы не различались по исходным характеристикам. В результате конечная точка — время до клинического ухудшения — была значительно хуже у пациентов со стартовой терапией ЭРА по сравнению с группами ИФДЭ-5 и комбинированной стартовой терапии ИФДЭ-5+ЭРА ($p=0,0001$). За период наблюдения >3 лет 10 пациентов (41,6%) умерли в группе ЭРА по сравнению с 4 пациентами (6,8%) в группе ИФДЭ-5 и 1 пациентом в группе комбинированной терапии ИФДЭ-5 и ЭРА (6,7%) ($p=0,004$). Базовыми факторами, независимо ассоциированными с более коротким периодом до клинического ухудшения, были стартовая монотерапия ЭРА (ОР 2,63; $p=0,009$), низкая DLCO (ОР 0,69 на 10% изменения; $p=0,04$), высокое ЛСС (ОР 1,10 на изменение в 1 ед. Вуда, $p=0,007$) [241].

Применение стартовой комбинированной и последовательной специфической терапии у пациентов с ЛАГ-СЗСТ демонстрировало тот же положительный тренд, что и у пациентов с ИЛАГ, в отношении уменьшения рисков неблагоприятных событий [239]. Согласно системе стратификации риска REVEAL, ССД как причина ЛГ является самостоятельным ФР неблагоприятного исхода, поэтому возникает вопрос о целесообразности более агрессивной стратегии лечения у пациентов с ЛАГ-СЗСТ и раннем назначении стартовой комбинированной специфической терапии. Прекрасной иллюстрацией эффективности такого подхода стало хорошо спланированное РКИ AMBITION, в котором 216 “наивным” пациентам с ЛАГ-СЗСТ (24% всей популяции пациентов с ЛАГ 1 группы; 137 пациентов с ЛАГ-ССД) была назначена стартовая комбинированная терапия амбризентаном** и тадалафилом# ($n=118$) и в двух группах — монотерапия амбризентаном** и монотерапия тадалафилом# ($n=99$). Первичную конечную точку, время до

клинического ухудшения ЛАГ, достигли 32% пациентов с ИЛАГ/наследственной ЛАГ и 40% пациентов с ЛАГ-СЗСТ в группах монотерапии, тогда как в группе стартовой комбинированной терапии амбризентаном** и тадалафилом# первичную конечную точку достигли 19% пациентов с ИЛАГ/наследственной ЛАГ (снижение на 49%) и 21% пациентов с ЛАГ-ССД (снижение на 56%) [242]. Напротив, в исследовании COMPASS-2 добавление бозентана** к уже имеющейся терапии силденафилом у пациентов с ЛАГ-СЗСТ ($n=88$, из них пациентов с ЛАГ-ССД — 38) не привело к усилению эффекта монотерапии силденафилом; более того, было прекращено досрочно в связи с увеличением гепатотоксического эффекта бозентана** до 22% в общей группе ЛАГ 1 группы на фоне совместного приема с силденафилом [184]. Поэтому выводы о нецелесообразности комбинации силденафила и бозентана** применимы и к пациентам с ЛАГ-СЗСТ [9]. В долгосрочном РКИ GRIPHON оценивалась последовательная комбинированная терапия с применением селексипага у пациентов с ЛАГ 1 группы, доля пациентов с ЛАГ-ССД составляла 15% ($n=170$), 78% из которых уже получали специфическую терапию, причем 36% — комбинированную терапию ИФДЭ-5 и ЭРА. В группе пациентов, не получавших селексипаг, с ИЛАГ/наследственной ЛАГ/лекарственной ЛАГ первичную конечную точку достигли 43% пациентов, тогда как в группе ЛАГ-ССД — 49%. В группах пациентов, получавших терапию селексипагом, первичную конечную точку достигли 28% пациентов с ИЛАГ/наследственной ЛАГ/лекарственной ЛАГ и 32,5% с ЛАГ-ССД. Таким образом, добавление селексипага в качестве второго и третьего препарата сопровождалось уменьшением риска нежелательных событий у пациентов с ЛАГ-ССД на сопоставимом уровне с больными ИЛАГ [200]. В РКИ PATENT-1 изучалось влияние терапии риоцигуатом** у пациентов с ЛАГ 1 группы ($n=443$) через 12 нед. терапии на толерантности к ФН (ТШХ — первичная конечная точка) и вторичные конечные точки (ФК ЛАГ (ВОЗ), уровень NT-proBNP, индекс Борга, качество жизни, время до клинического ухудшения, безопасность). Доля пациентов с ЛАГ-СЗСТ составляла 25% ($n=111$, из которых 66 пациентов со склеродермией). В группе плацебо было 25 пациентов, 71 больной в группе максимальной суточной дозировки риоцигуата** 2,5 мг 3 раза/сут. и 14 пациентов в группе, получавшей 1,5 мг 3 раза/сут. [197]. В РКИ PATENT-1,2 у пациентов с ЛАГ-СЗСТ на фоне терапии риоцигуатом** достоверно увеличивалась дистанция в ТШХ, снижался ФК ЛАГ (ВОЗ) и ЛСС, возрастал СИ [197]. Повышение толерантности к ФН и снижение ФК ЛАГ было устойчивым и на второй год наблюдения. Двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ-СЗСТ составила 93% и была сопоставимой с таковой у пациентов с ИЛАГ, что существенно отличается от результатов большинства РКИ, в которых выживаемость пациентов с ЛАГ-СЗСТ была существенно

ниже. У пациентов, получавших исходно ЭРА (бозентан**), усиление терапии риноцигуатом** сопровождалось увеличением дистанции в ТШХ. Профиль безопасности риноцигуата** не различался между пациентами с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ [243].

Таким образом, целесообразность стартовой комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ-СЗСТ подтверждают данные метаанализа 6 РКИ с участием 963 пациентов с ЛАГ-СЗСТ, продемонстрировавшие снижение риска нежелательных событий на 27% в группе комбинированной специфической терапии (ОР по подгруппам 0,73; 95% ДИ 0,60-0,89) и тенденцию к увеличению дистанции в ТШХ на 21,38 м 95% ДИ от -20,38 до 63,14; $p=0,320$ [204].

3.4.3. ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией

Портопульмональная гипертензия — прекапиллярная ЛГ с характерным повышением среднего ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА/КДД ЛЖ ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда в сочетании с транспеченочным градиентом давления > 10 мм рт.ст. Портопульмональную гипертензию часто путают с гепатопульмональным синдромом, который развивается у пациентов с патологией печени, портальной гипертензией или врожденными портосистемными шунтами и сопровождается дилатацией сосудов легких в ответ на гипоксемию, но без повышения ЛСС [244]. Заболеваемость портопульмональной гипертензией составляет около 1 случая на 3 млн населения в год. В проспективном исследовании 1235 пациентов с циррозом печени (≥ 7 баллов по классификации Чайлда-Пью) выявили, что 5% пациентов соответствовали критериям портопульмональной гипертензии. Обычно портопульмональная гипертензия развивается на 4-7-й год существования портальной гипертензии. Женский пол и аутоиммунный гепатит — независимые предикторы развития портопульмональной гипертензии. Важную роль в патогенезе портопульмональной гипертензии играют серотонин, провоспалительные цитокины и факторы роста. Большая частота портопульмональной гипертензии у женщин указывает на возможную ассоциацию развития заболевания с метаболизмом эстрогенов.

Пациенты с портопульмональной гипертензией имеют наихудший прогноз из всех нозологий ЛАГ с выживаемостью в течение года без специфического лечения от 35 до 46%. И хотя выраженность поражения печени и портальной гипертензии не влияет на степень тяжести портопульмональной гипертензии, основной причиной неблагоприятного исхода у этой категории пациентов остается патология печени. Кардиальные осложнения, несмотря на то что до 40-50% пациентов с портопульмональной гипертензией имеют низкое ЛСС и высокий сердечный выброс, часто приводят к смерти [245].

— Рекомендуется выполнять ЭхоКГ у симптомных пациентов с заболеваниями печени или портальной гипертензией и у всех кандидатов на трансплантацию печени для поиска признаков ЛГ [6, 43, 245].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется проводить обследование всем пациентам, находящимся в листе ожидания на проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования или трансплантации печени, для исключения портопульмональной ЛГ, которая является основным независимым предиктором летальности [6, 245].

ЕОК IB (УДД 4, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность трансплантации печени у пациентов с хорошим ответом на специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [6, 245].

ЕОК ПЬС (УДД 4, УУР С)

— Не рекомендуется проводить трансплантацию печени пациентам с тяжелой и неконтролируемой ЛАГ [6, 245].

ЕОК ППС (УДД 4, УУР С)

— Рекомендуется направлять пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, в центры, имеющие опыт работы с обоими заболеваниями [6, 245].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Не рекомендуется назначение АВК и ПОАК пациентам с портопульмональной гипертензией из-за риска развития геморрагических осложнений [6, 115, 155].

ЕОК ППС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Пациенты с портопульмональной гипертензией имеют высокие риски кровотечения, что связано с сочетанием нарушенного синтеза факторов свертывания и непредсказуемой гипокоагуляции на фоне приема АВК, наличием варикозно расширенных вен пищевода и геморроидальных вен. Терапия АВК может обсуждаться при наличии жизненно важных показаний, таких как острая ТЭЛА.

Традиционно пациенты с портопульмональной гипертензией не включаются в РКИ, в которых оценивается эффективность специфических препаратов. Поэтому выводы о влиянии специфических препаратов для лечения ЛАГ на выживаемость, заболеваемость и течение портопульмональной ЛГ в рекомендациях ЕОК и Европейского респираторного общества 2015г основаны на мнении экспертов и результатах пилотных исследований.

— Рекомендуется у пациентов с портопульмональной гипертензией применять алгоритм лечения, разработанный для пациентов с другими формами ЛАГ, учитывая тяжесть заболевания печени [6, 9, 10, 188, 197, 246].

ЕОК IC (УДД 2, УУР А)

Комментарии. Традиционно пациентам с портупульмональной гипертензией, имеющим умеренные и тяжелые нарушения функции печени и повышение трансаминаз, рекомендуется избегать назначения гепатотоксичных препаратов, таких как ЭРА. В РКИ SERAPHIN с участием пациентов с ЛАГ 1 группы гепатотоксического эффекта мацитентана** зарегистрировано не было. Основываясь на безопасном профиле мацитентана**, проведено единственное РКИ у пациентов с портупульмональной гипертензией PORTICO (n=43 на терапии мацитентаном** и n=42 пациента, получавшие плацебо). В генезе портальной гипертензии у 56% пациентов был алкогольный цирроз печени, у 41% пациентов — вирусный гепатит С. На фоне терапии мацитентаном** к 12-й нед. достоверно снижалось ЛСС и среднее ДЛА, а также увеличивался СИ. Однако значимых изменений переносимости ФН и ФК ЛАГ не выявлено. Не было также зарегистрировано ни одного случая значимого повышения уровня трансаминаз [188]. Таким образом, у пациентов с портупульмональной гипертензией может обсуждаться назначение мацитентана** для улучшения показателей гемодинамики.

У пациентов с портупульмональной гипертензией традиционно применяются ИФДЭ-5. В небольшом неконтролируемом обсервационном исследовании, включавшем 11 пациентов с портупульмональной гипертензией, у 9 пациентов получены данные ЧВКС спустя 3 года. У всех пациентов регистрировалось снижение ЛСС, у 4 пациентов снизилось среднее ДЛА, и одному пациенту успешно выполнена трансплантация печени [246].

Данные об использовании илопроста ограничены единичными клиническими случаями. Наличие тромбоцитопении и высокого риска геморрагических осложнений требует осторожности применения этой группы препаратов.

В РКИ PATENT-1 принимали участие 13 пациентов с портупульмональной гипертензией, 11 из которых получали терапию риоцигуатом** 2,5 мг 3 раза/сут. [197]. Отдельного анализа эффективности и безопасности терапии риоцигуатом** у пациентов с портупульмональной ЛАГ не проводилось.

Данных о применении селексиага у пациентов с портупульмональной гипертензией пока нет. Долгосрочные РКИ по оценке влияния специфической терапии на исходы и течения заболевания не проводились.

3.4.4. ЛАГ, ассоциированная с инфекцией ВИЧ

Распространенность ЛАГ среди пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет ~0,5% [247]. По данным различных регистров ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, составляет ~10% всех случаев ЛАГ. Если сравнить распространенность ИЛАГ, составляющей 1-2 случая на 1 млн населения, то риск развития ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2500 раз выше. С учетом 30 млн ВИЧ-

инфицированных глобальная распространенность этого варианта ЛАГ может достигать 150 тыс. случаев, но только у 28% ЛАГ-ВИЧ соответствует III-IV ФК (ВОЗ) [48].

Патогенез ЛАГ при ВИЧ остается неясным. Нет данных о проникновении ВИЧ в клетки сосудистой стенки МКК. Вероятно, белки ВИЧ, такие как Nef, Grp120, вызывают пролиферацию эндотелиальных клеток легочной артерии, воспаление, оксидативный стресс и нарушение процессов апоптоза. Подтверждением этой гипотезы служат экспериментальные данные, когда присутствие белков ВИЧ без активного инфицирования вызывало развитие ЛГ у крыс [248]. Развитие ЛАГ не зависит от стадии ВИЧ-инфекции, уровня CD4⁺-лимфоцитов. Данные многофакторного анализа показывают, что женский пол, вирусная нагрузка, сопутствующий гепатит С — наиболее значимые ФР развития ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. В развитии ЛАГ у ВИЧ-инфицированных может иметь значение применение пациентом наркотических препаратов. В эксперименте на макаках-резус, инфицированных вирусом иммунодефицита, использование адрено- и допамин-стимуляторов и опиоидов приводило к более тяжелым структурным изменениям артерий МКК [249]. Характер ремоделирования легочных артерий у пациентов с ЛАГ-ВИЧ не отличается от такового у пациентов с ИЛАГ. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией характерно поражение различных органов и систем. Пациенты с ВИЧ-инфекцией в 70-80% случаев коинфицированы гепатитами В и С. Наличие цитолитического синдрома и печеночной недостаточности может существенно затруднять применение ЭРА и АВК/ПОАК. Развитие ХОБЛ также достаточно распространено и может способствовать развитию гипоксемии [48].

В целом клиническая симптоматика ЛАГ у пациентов с ВИЧ не имеет какой-либо специфичности и не отличается от таковой при ИЛАГ. Показатели ЧВКС также сопоставимы с данными у пациентов с ИЛАГ. ЛАГ — независимый ФР смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией: средняя трехлетняя выживаемость этой категории пациентов составляет 72-84% [250, 251]. Наиболее частыми причинами смерти у пациентов с ЛАГ-ВИЧ бывают последствия ЛГ в виде правожелудочковой СН и внезапной смерти (57-71%) [252].

— Не рекомендуется выполнение ЭхоКГ у бессимптомных пациентов с ВИЧ-инфекцией [6, 43, 48].

ЕОК IIIС (УДД 5, УУР С)

— Не рекомендуется рутинное назначение АВК и ПОАК пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [6, 115, 155].

ЕОК IIIС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. В комплексной терапии ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, АВК и ПОАК обычно

не рекомендуются в связи с высоким риском кровотечений на фоне тромбоцитопении и сопутствующей патологии, а также вследствие лекарственных взаимодействий. Однако при наличии жизнеугрожающих клинических ситуаций (острая ТЭЛА), высоких рисках тромботических событий терапия АВК может обсуждаться в индивидуальном порядке. Последние рекомендации по ведению пациентов с ВИЧ обязывают назначать ВААРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от уровня CD4 и вирусной нагрузки [253].

— Рекомендовано всем пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, для улучшения прогноза назначение ВААРТ [253, 254].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

Комментарии. Применение ВААРТ не предупреждает развитие ЛАГ и не влияет на гемодинамические параметры. Однако анализ 509 случаев ЛАГ-ВИЧ, зарегистрированных в литературе с января 1987г по январь 2009г, показал, что показатели выживаемости выше у пациентов, получающих ВААРТ (55% vs 22%, $p < 0,01$), у пациентов, получающих только специфическую терапию (76% vs 32%), и у пациентов, получающих ВААРТ в сочетании со специфической терапией (69% vs 38%, $p < 0,01$) [254].

— Рекомендуется у пациентов с ЛАГ-ВИЧ изменять алгоритм назначения специфической терапии, используемый для лечения ИЛАГ, с учетом коморбидности и сопутствующей терапии [6, 9, 10, 173, 186, 253–261].

ЕОК IIaC (УДД 2, УУР В)

Комментарии. Наличие ВИЧ-инфекции является противопоказанием к участию в большинстве РКИ. РКИ, созданных именно для пациентов с ЛАГ-ВИЧ, по изучению действия специфических препаратов не проводилось. В единичных РКИ количество пациентов с ЛАГ-ВИЧ крайне мало, что не позволяет провести подгрупповой анализ. Поэтому при анализе данных РКИ пациенты с ЛАГ-ВИЧ обычно включались в общую группу ЛАГ I. Данные об эффективности и безопасности специфических препаратов преимущественно получают из пилотных исследований и регистров.

ИФДЭ-5 применяются у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, несмотря на известное повышение концентрации sildenafil в крови у пациентов при совместном приеме с ингибиторами протеаз. Однако каких-либо последствий такого лекарственного взаимодействия выявлено не было, и данных за развитие системной гипотензии не получено [249]. Назначение ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ-ВИЧ способствовало снижению ФК ЛАГ, увеличению толерантности к ФН и уменьшению среднего ДЛА [256]. Использование парентеральных синтетических аналогов простаглицина (АТХ-В01АС, антиагреганты, кроме гепарина) в единичных случаях у пациентов с ЛАГ-ВИЧ имело положительный эффект на клиническую симптоматику, гемодинамику. Поэтому илопрост или селекспаг могут быть рекомендованы

к применению у пациентов с ЛАГ-ВИЧ [257]. Эффекты ингаляционного препарата илопроста исследованы у 8 пациентов с тяжелой ЛАГ-ВИЧ. Отмечалось снижение ЛСС на 31% и увеличение СИ на 21% [258]. В настоящее время опыта по применению селекспага у пациентов данной категории в мире нет. Не выявлено клинически значимого влияния лопинавира/ритонавира на фармакокинетику селекспага у здоровых мужчин, что свидетельствует об отсутствии необходимости специального дозирования селекспага [259].

Использование бозентана** в связи с его гепатотоксичностью и большим спектром межлекарственных взаимодействий может быть ограничено у пациентов с ВИЧ. Тем не менее терапия бозентаном** оценивалась в проспективном исследовании BREATHE-4, и у 14 пациентов с ЛАГ-ВИЧ через 16 нед. регистрировалось уменьшение ФК ЛАГ (ВОЗ), увеличение СИ на 39% и снижение среднего ДЛА на 21%, увеличение дистанции ТШХ на 91 ± 60 м. В другом исследовании у 59 пациентов оценивался долгосрочный эффект бозентана**. Спустя 29 мес. терапии бозентаном** также получены положительные результаты в отношении клинических проявлений заболевания, гемодинамических показателей и толерантности к ФН. В обоих исследованиях отмечалась хорошая переносимость бозентана** [260, 261]. В РКИ ARIES-1 принимали участие 7 пациентов с ЛАГ-ВИЧ, из которых 3 пациента получали амбризентан** в дозировке 5 мг/сут. и 2 пациента — 10 мг/сут., тогда как в исследовании ARIES-2 — только 3 пациента [173, 257]. В РКИ SERAPHIN принимали участие 10 пациентов с ЛАГ-ВИЧ, и только 7 из них получали терапию мацитентаном** (6 пациентов — 10 мг мацитентана** и 1 пациент — 3 мг мацитентана**) [186]. В РКИ PATENT-1 с применением риоцигуата** пациенты с ЛАГ-ВИЧ не включались.

Таким образом, убедительные доказательства преимущества того или иного класса антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ отсутствуют. Целесообразность использования комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ-ВИЧ опирается на ту же стратификацию риска летальности и данные метаанализов и регистров, которые применяются у пациентов с ИЛАГ. Учитывая отсутствие различий в гистологической картине, гемодинамике и клинической симптоматике ЛАГ-ВИЧ при сравнении с ИЛАГ, подобная стратегия ведения приемлема и обоснованна. У пациентов с ЛАГ-ВИЧ требуют внимания риски возникновения новых состояний и заболеваний, которые могут существенно изменять как течение основного заболевания и ЛАГ, так и сопутствующей терапии с соответствующими рисками лекарственных взаимодействий.

3.4.5. ВОБЛ и ЛКГ

ВОБЛ и ЛКГ — редкие формы ЛГ с характерным ремоделированием венул МКК [262]. В классифи-

Таблица 13

Критерии диагностики ЛАГ и ВОБЛ (адаптировано из Montani D, et al., 2016)

	ЛАГ	Веноокклюзионная болезнь легких
Генетика		
Кандидатные гены	<i>BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK 3</i>	<i>EIF2AK4</i>
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Эпидемиология		
Распространенность	15 случаев на 1 млн населения	1-2 случая на 1 млн населения
Пол	Женщины преобладают	Нет преобладания
Курение	Возможная ассоциация	Чаще, чем при ЛАГ
Профессиональные вредности	Отсутствуют	Органические растворители
Факторы риска		
Лекарства и токсины	Препараты для лечения ожирения центрального действия, дазатиниб, интерферон	Алкилирующие цитостатики
Ассоциированные состояния	СЗСТ, ВПС, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия	СЗСТ, в основном ССД
Симптомы		
Кровохарканье	Возможно	Возможно
Хрипы	Отсутствуют	Редко, при развитии отека легких
Плевральный выпот	Возможен	Возможен
ЧВКС		
Среднее ДЛА, ДЗЛА, ЛСС	↑ среднего ДЛА, нормальное ДЗЛА, ↑ ЛСС	↑ среднего ДЛА, нормальное ДЗЛА, ↑ ЛСС
Острый вазореактивный тест	Положительный у 10% пациентов с идиопатической ЛАГ	~10% (не служит основанием для назначения БКК)
Функция внешнего дыхания		
ОФВ1, ФЖЕЛ, ОЕЛ	Норма или незначительно снижены	Норма или незначительно снижены
DLCO	Норма или незначительно снижена	Резко снижена
РаО ₂ в покое	Норма или незначительно снижена	Часто резко снижена
Десатурация при ФН	Часто присутствует	Часто резко снижена
Визуализирующие методы		
МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием	Обычно паренхима легких не изменена	Центролобулярное "матовое стекло", утолщение междольковых перегородок, увеличение лимфатических узлов средостения
Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиционной	Обычно норма	Обычно норма
Бронхоскопия		
БАЛ	Норма	Признаки скрытого легочного кровотечения
Лечение		
Таргетная ЛАГ-терапия	Рандомизированные клинические исследования подтверждают эффективность в отношении гемодинамических показателей, физической работоспособности, выживаемости	Риск развития отека легких. Противоречивые данные немногочисленных наблюдений

Сокращения: БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВПС — врожденные пороки сердца, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДЛА — давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочно-сосудистое сопротивление, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОЕЛ — общая емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ССД — системная склеродермия, ФН — физическая нагрузка, ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца, DLCO — диффузионная способность легких по оксиду углерода, РаО₂ — парциальное давление кислорода.

кации ЛГ 2015г ВОБЛ и ЛКГ выделяли в отдельную подгруппу, чтобы акцентировать внимание на общности клинических проявлений и существенных различиях с ЛАГ. Однако окончательная верификация диагнозов ВОБЛ/ЛКГ нередко возможна только при аутопсийных исследованиях. В 2014г завершено полногеномное генетическое обследование 13 семей

с ВОБЛ, в результате которого выявлены биаллельные мутации в гене *EIF2AK4*, с характерным аутосомно-рецессивным типом наследования. Причем в одном случае в качестве основного диагноза фигурировал ЛКГ. Благодаря этим находкам доказано, что ВОБЛ и ЛКГ — это два клинко-патологических варианта одного и того же заболевания. Наряду с ге-

нетической предрасположенностью, к ФР развития ВОБЛ/ЛКГ следует отнести алкилирующие цитостатики, органические растворители и, возможно, лучевую терапию. Нельзя исключить потенцирующее действие табакокурения на развитие ВОБЛ при наличии установленных ФР. Существует мнение, что при СЗСТ и ВИЧ-инфекции в патологический процесс могут вовлекаться не только артерии и артериолы, но и вены МКК, что нередко бывает причиной резистентности к специфической терапии у этих пациентов. Поэтому в пересмотренной клинической классификации 2019г предложено использовать терминологию “ЛАГ с фенотипом ВОБЛ/ЛКГ” [11]. Такой подход позволяет полнее охарактеризовать особенности клинического течения ЛАГ, планировать ожидание ответа на специфическую терапию и, возможно, раньше направлять пациента для постановки в лист ожидания на трансплантацию легких. Учитывая трудности диагностики, четких представлений о распространенности ВОБЛ/ЛКГ нет. Вероятная распространенность ВОБЛ/ЛКГ составляет ~1-2 случая на 1 млн населения. Диагностика ВОБЛ/ЛКГ — одна из самых сложных задач, т.к. гемодинамическая характеристика неотличима от других форм прекапиллярной ЛГ. Несмотря на посткапиллярный характер патологического процесса, ДЗЛА часто бывает ≤ 15 мм рт.ст. Развитие отека легких в ответ на проведение вазореактивного теста типично для ВОБЛ. Тем не менее отсутствие отека легких во время проведения острого вазореактивного теста не предупреждает его развитие при назначении долговременной специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Именно поэтому рутинное проведение вазореактивного теста при подозрении на ВОБЛ не рекомендуется. Традиционная рентгенография легких, как правило, малоинформативна, но может выявить линии Керли, увеличение лимфатических узлов средостения и интерстициальную инфильтрацию в дополнение к другим признакам ЛГ. МСКТ органов грудной клетки в настоящее время признана основным методом неинвазивной диагностики ВОБЛ, выявляющим триаду характерных признаков: увеличение лимфатических узлов средостения, центролобулярный симптом “матового стекла” и утолщение междольковых перегородок. Поскольку развитие ВОБЛ/ЛКГ сопровождается альвеолярными кровотечениями, то в бронхоальвеолярном лаваже часто присутствует высокий процент сидерофагов. Для пациентов ВОБЛ характерно резкое снижение ($<50\%$) DLCO на фоне отсутствия существенных нарушений механики дыхания и легочных объемов. Гистологическое исследование остается золотым стандартом для подтверждения диагноза ВОБЛ, однако выполнять биопсию легкого у пациентов с ЛАГ не рекомендуется. В случае семейных форм выявление биаллельной мутации

гена *EIF2AK4* может стать альтернативным методом подтверждения диагноза ВОБЛ. Алгоритм сравнительной диагностики ВОБЛ/ЛКГ и ЛАГ представлен в таблице 13.

— Рекомендуется пациентам с подозрением на ВОБЛ/ЛКГ быстро направлять в экспертный центр для дальнейшего обследования и верификации диагноза [6, 10, 43].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

— Не рекомендуется специфическая терапия антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ пациентам ВОБЛ/ЛКГ, учитывая высокий риск развития отека легких [6].

ЕОК нет (УДД 5, УУР C)

— Рекомендуется трансплантация легких для лечения пациентов с ВОБЛ/ЛКГ [6, 262].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

3.4.6. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца

ЛГ, ассоциированная с патологией левых камер сердца, относится к посткапиллярной ЛГ и представляет собой одну из самых частых причин повышения ДЛА. Данные о ее распространенности варьируют в зависимости от метода выявления ЛГ (ЭхоКГ или ЧВКС) и вариантов нарушения функции ЛЖ: СН с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (СНнФВ) и СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ) [263]. Так, распространенность ЛГ у пациентов с СНнФВ, по данным ЭхоКГ и ЧВКС, может достигать 36-83%. При этом комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ встречается только в 12-38% случаев. Прирост давления в ПЖ на 5 мм рт.ст., по данным ЭхоКГ, увеличивает риск развития неблагоприятных событий у пациентов с СНнФВ на 6%. Тогда как аналогичный прирост давления у пациентов с СНнФВ ЛЖ сопровождается увеличением смертности на 30%. Критериями неблагоприятного прогноза у пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, по данным различных исследований были такие показатели, как транспульмональный градиент >12 мм рт.ст., ДПГ >7 мм рт.ст., ЛСС ≥ 3 ед. Вуда, а также нарушение податливости легочной артерии по данным МРТ.

В настоящее время не выявлены какие-либо определенные ФР, генетическая предрасположенность для развития ЛГ при патологии левых камер сердца. Возможно, определенное значение играет длительность существования заболевания. Существует гипотеза, что патология левых камер сердца может исходно развиваться по двум сценариям: с преимущественным поражением левых камер (“левожелудочковый фенотип”) или одновременным ремоделированием левых и правых камер сердца (“правожелудочковый фенотип”). Как правило, “правожелудочковый фенотип” ассоциирован с вы-

Таблица 14

**Дифференциальная диагностика между ЛГ,
ассоциированной с патологией левых камер сердца, и ЛАГ (адаптировано из McLaughlin VV, et al., 2016)**

	Предполагаемая ЛАГ	Предполагаемая ЛГ, ассоциированная с патологией левых камер сердца
Клинические признаки	Моложе, семейный анамнез, факторы риска, ассоциированные заболевания (СЗСТ, ВПС, ВИЧ и др.)	Старше, АГ, сахарный диабет, ИБС, индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, клиническая картина застойной СН, сердечная астма/отек легких в анамнезе, ортопноэ
ЭКГ	Поворот электрической оси вправо, гипертрофия ПЖ	Поворот электрической оси влево, гипертрофия ЛЖ, фибрилляция предсердий
ЭхоКГ		
ПЖ	Увеличен	Может быть увеличен
Левое предсердие	Норма	Увеличено
Соотношение правого и левого предсердий	Правое предсердие больше левого предсердия	Правое предсердие меньше левого предсердия
Межжелудочковая перегородка	Прогиб влево	Прогиб вправо
Трансмитральный кровоток, соотношение Е/А	≤ 1	>1
Допплерограмма латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана Е/Em	<8	>10
Рентгенограмма органов грудной клетки	Увеличение правых камер, расширена легочная артерия, обеднение легочного кровотока на периферии	Застойные изменения в легких, линии Керли, плевральный выпот, увеличение левых камер сердца
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких	Норма или легкие обструктивные нарушения, ДЛСО — норма или легко снижена, капиллярное $\text{pCO}_2 \leq 36 \text{ мм рт.ст.}$	Норма или легкие обструктивные нарушения, ДЛСО — норма, капиллярное $\text{pCO}_2 >36 \text{ мм рт.ст.}$
Биомаркеры	BNP/NT-proBNP повышен	BNP/NT-proBNP повышен
Эргоспирометрия	Низкий PetCO_2 , снижается при ФН. Высокий Ve/VCO_2 , повышается при ФН	PetCO_2 — норма или слегка снижен, не снижается при ФН, Ve/VCO_2 , не повышается при ФН
МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием	Используется для исключения ЛГ группы 3 и 4	Используется для исключения ЛГ группы 3 и 4
Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной	Используется для исключения ХТЭЛГ	Используется для исключения ХТЭЛГ
ЧВКС	ДЗЛА $\leq 15 \text{ мм рт.ст.}$, ЛСС $>3 \text{ ед. Вуда}$, ДПГ $>7 \text{ мм рт.ст.}$	ДЗЛА $>15 \text{ мм рт.ст.}$, ДПГ $<5 \text{ мм рт.ст.}$, но может быть и $>7 \text{ мм рт.ст.}$

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПС — врожденные пороки сердца, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛСО — диффузионная способность легких по оксиду углерода, ДПГ — диастолический пульмональный градиент, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочно-сосудистое сопротивление, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, СН — сердечная недостаточность, ФН — физическая нагрузка, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЧВКС — чрезвенная катетеризация сердца, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP/NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид и N-концевой промозговой натрийуретический пропептид, pCO_2 — парциальное давление двуокиси углерода, PetCO_2 — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, Ve/VCO_2 пик — вентиляционный эквивалент двуокиси углерода.

сокой смертностью. К сожалению, ЧВКС не всегда позволяет различить перечисленные выше фенотипы, т.к. применение петлевых диуретиков может менять гемодинамические показатели. Наиболее сложная задача провести дифференциальную диагностику между ЛГ, ассоциированной с СНсФВ ЛЖ, и ЛАГ. Наряду с ЧВКС, существуют неинвазивные методы, которые позволяют провести этот “водораздел” (табл. 14).

Основной задачей в лечении пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, является максимальная терапия основного заболевания. Эффективность специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ у пациентов с патологией левых камер сердца оцени-

валась в небольших краткосрочных исследованиях; терапия не привела к увеличению выживаемости, снижению заболеваемости, а у части пациентов способствовала задержке жидкости, увеличению частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения хронической СН (табл. 15).

Поэтому венозная ЛГ по-прежнему остается противопоказанием для назначения специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Ее назначение может обсуждаться пациентам с комбинированной ЛГ и выраженным прекапиллярным компонентом в условиях РКИ под наблюдением специалистов экспертного центра ЛГ.

— Рекомендована оптимизация терапии основного заболевания перед решением вопроса о необ-

Таблица 15

Анализ клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения специфической терапии ЛАГ у пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца

Исследование	Препарат	Количество пациентов	Эффект
REACH-1	Бозентан**	n=174 СНнФВ ЛЖ	Прекращено досрочно. Увеличивает задержку жидкости
ENABLE	Бозентан**	n=1613 СНнФВ ЛЖ	↑ частоту госпитализаций, повышает трансаминазы, прекращено досрочно
RELAX	Силденафил	n=216 ФВ >50% ДЗЛА >20 мм рт.ст.	Улучшает физическую работоспособность (ТШХ, пикVO ₂) и качество жизни
Guazzi M, 2011	Силденафил	n=44 ФВ >50% ДЗЛА >20 мм рт.ст.	↓ ДЛА, ↑ функцию ПЖ и ЛЖ, положительно влияет на водный обмен
LEPHT	Риоцигуат**	n=201 СНнФВ ЛЖ	Хотя ↓ среднее ДЛА недостоверно (p=0,1), сердечный индекс и ударный объем ↑

Сокращения: ДЗЛА — давление заклинивания легочных капилляров, ДЛА — давление в легочной артерии, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочно-сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, СНнФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, пикVO₂ — пиковое потребление кислорода.

ходимости оценки степени тяжести ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца [6, 263].

ЕОК IV (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность ЧВКС у пациентов с промежуточной вероятностью ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, при наличии дисфункции ПЖ, ФР развития ЛАГ или ХТЭЛГ, имеющих оптимальный волемический статус [6, 12, 43, 100–113].

ЕОК ПЬС (УДД 3, УУР С)

— Не рекомендуется проведение вазореактивного теста пациентам с ЛГ на фоне патологии левых камер, за исключением кандидатов на трансплантацию сердца [6, 12, 43, 100–113].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

— Не рекомендуется назначение специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ пациентам с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца в связи с высоким риском ухудшения клинического течения основного заболевания, задержки жидкости или развития фатального исхода [6, 109, 264–267].

ЕОК ППС (УДД 2, УУР В)

3.4.7. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии

— Рекомендуется выполнение ЭхоКГ для диагностики ЛГ у пациентов с патологией легких [6, 43, 64–66].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется проведение ЧВКС при тяжелых заболеваниях легких при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ, а также в случае тяжелой правожелудочковой СН для уточнения диагноза, при отборе кандидатов на трансплантацию легких и хирургическую редукцию легочного объема [6, 12, 43, 100–113].

ЕОК IC (УДД 3, УУР В)

— Рекомендуется оптимальное лечение основного заболевания легких, включая длительную терапию O₂, у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких и хронической гипоксемией [6, 28–30, 39, 40].

ЕОК IC (УДД 2, УУР А)

— Не рекомендуется у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких рутинно использовать одобренную специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [6, 28–30, 39, 40].

ЕОК ППС (УДД 2, УУР А)

— Рекомендуется рассмотреть возможность направления в экспертный центр пациентов с легким обструктивным или рестриктивным заболеванием легких, имеющих клинически значимую ЛГ, для дообследования и решения вопроса о назначении специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [10, 28].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Комментарии. По данным инвазивных исследований, наличие ЛГ не всегда подтверждается, и крайне редко выявляется высокая прекапиллярная ЛГ. Именно поэтому выделяют три варианта сосудистой патологии МКК при патологии легких: первый, без ЛГ, когда среднее ДЛА <21 мм рт.ст. или 21–24 мм рт.ст. в сочетании с ЛСС <3 ед. Вуда; второй, с умеренным повышением среднего ДЛА 21–24 мм рт.ст. в сочетании с ЛСС ≥3 ед. Вуда или среднего ДЛА 25–34 мм рт.ст.; и третий, с тяжелой ЛГ, когда среднее ДЛА >35 мм рт.ст. или ≥25 мм рт.ст., но в сочетании со сниженным СИ (<2,0 л/мин/м²) [28, 39, 40]. К сожалению, РКИ с использованием специфической терапии, проведенные у пациентов с ЛАГ на фоне заболеваний легких, не показали положительного эффекта в отношении показателей заболеваемости и смертности или значимого улучшения переносимости ФН. Отчасти это связано с необходимостью отбора пациентов с “правильным”

фенотипом, когда в генезе ЛГ на фоне патологии легких преобладает васкулярный компонент с высоким уровнем среднего ДЛА, ЛСС и низким СИ при легких или умеренных функциональных и морфологических изменениях со стороны легких. Именно поэтому лечение ЛГ на фоне заболеваний легких должно быть сосредоточено в первую очередь на лечении основной патологии. Показано, что длительная кислородотерапия сдерживает прогрессирование ЛГ у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее она редко приводит к нормализации ДЛА, т.к. вазоконстрикция сочетается со структурными изменениями сосудов МКК. На коррекцию гипоксемии направлена и стандартная бронхолитическая терапия. Такие бронхолитические препараты, как адренергические средства для ингаляционного введения и теофиллин, обладают дополнительным вазодилатирующим действием на сосуды МКК. Длительная неинвазивная вентиляция легких, дополнительным преимуществом которой служит снижение амплитуды отрицательного внутригрудного давления, благодаря коррекции гиперкапнии и гипоксемии, также способствует снижению ДЛА.

3.4.8. ХТЭЛГ

ХТЭЛГ характеризуется обструктивным ремоделированием легочной артерии вследствие ТЭЛА, сопровождающимся развитием ЛГ. Совокупная заболеваемость ХТЭЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых 2 лет после эпизода симптомной ТЭЛА [6, 33, 71]. Хотя точная распространенность и ежегодная заболеваемость ХТЭЛГ неизвестны, некоторые данные указывают на то, что это заболевание может возникать у 5 человек на 1 млн населения в год [32]. При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует исключать другие возможные варианты обструкции легочной артерии, такие как саркома легочной артерии, эмболия опухолевыми клетками, паразитические (эхинококковые кисты), эмболии инородными телами, врожденные или приобретенные стенозы легочной артерии.

Своевременная постановка диагноза ХТЭЛГ затруднительна, т.к. значительное число случаев ХТЭЛГ развивается при отсутствии предшествующего острого эпизода ТЭЛА, а клинические симптомы являются неспецифическими или отсутствуют на ранних стадиях ХТЭЛГ. Клинические симптомы ХТЭЛГ могут напоминать острую ТЭЛА или ИЛАГ. В последнем случае отеки и кровохарканье возникают чаще у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как обмороки чаще встречаются у пациентов с ИЛАГ. Диагноз ХТЭЛГ основывается на результатах обследования, полученных после 3 мес. адекватной терапии антикоагулянтами. Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимы следующие критерии: среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. и среднее ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., несогласованные дефекты перфузии при сцинтиграфии легких и специфические диагностические признаки ХТЭЛГ,

выявляемые на МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ или обычной легочной ангиокинематографии, такие как кольцевые стенозы, сетевидные/щелевидные изменения просвета сосуда и хронические тотальные окклюзии (изменения в виде взбухания или клиновидного сужения). Если среднее ДЛА < 25 мм рт.ст., но присутствуют остальные вышеперечисленные признаки, диагностируется ХТЭБ.

В то время как КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием является исследованием выбора в диагностике острой ТЭЛА, планарная В/П сцинтиграфия легких остается основным методом для визуализации ХТЭЛГ, т.к. для постановки диагноза она обладает чувствительностью 96-97% и специфичностью 90-95% [47]. Хотя ХТЭЛГ и рассматривается в рамках венозной тромбоэмболии, классические тромбофилические ФР при этой патологии нередко отсутствуют. Так, по данным европейского регистра ХТЭЛГ предшествующие эпизоды ТЭЛА удается подтвердить в 74,8% случаев, а тромбозы глубоких вен — в 56,1% случаев. ХТЭЛГ чаще развивается у пациентов с антифосфолипидным синдромом (10-15%). Однако дефицит антитромбина III, протеинов С и S, гомоцистеинемия, мутация G20210A в гене протромбина не увеличивают риск развития ХТЭЛГ. Повторные венозные тромбоэмболии и высокий уровень D-димеров после отмены антикоагулянтной терапии также не ассоциированы с более частым развитием ХТЭЛГ. Вместе с тем гомозиготные полиморфные варианты гена V фактора встречаются чаще при ХТЭЛГ, чем при других вариантах ЛГ (29% vs 7,8%).

ЧВКС является важным диагностическим инструментом. Уровень предоперационного и послеоперационного ЛСС является маркером долгосрочного прогноза [268]. Заключительным этапом диагностического процесса является селективная ангиопульмонография. Она выявляет кольцевидные стенозы, сетевидные и щелевидные изменения просвета сосудов, изменения мешотчатого типа, нерегулярность стенки сосудов и полную обструкцию артерии, коллатерали бронхиальных артерий, а также помогает в технической оценке операбельности больного. Алгоритм обследования больного с подозрением на ХТЭЛГ/ХТЭБ представлен на рисунке 3 (Приложение Б).

Основным методом лечения ХТЭЛГ считается тромбэндартерэктомия из легочной артерии, смертность при которой в крупных европейских центрах составляет $\leq 3,5\%$ [6, 33, 71, 269-271]. Решение об операбельности больного принимается мультидисциплинарной командой. Больной признается неоперабельным, если подобное решение выносится как минимум 2 независимыми экспертными центрами. Общими критериями отбора для хирургического ле-

чения служит хирургическая доступность тромбов в основных, долевых или сегментарных легочных артериях. Возраст пациента сам по себе не является противопоказанием к оперативному лечению, так же, как и величина ЛСС и наличие дисфункции ПЖ. В отличие от хирургической эмболектотомии при острой ТЭЛА, лечение ХТЭЛГ требует билатеральной эндартерэктомии с доступом через медиальный слой легочной артерии. Операция выполняется в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения. Послеоперационный реперфузионный отек может потребовать проведения веноартериальной ЭКМО.

— Рекомендуется обсуждение возможности выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии мультидисциплинарной командой как минимум 2 независимыми экспертными центрами для всех пациентов с документированной ХТЭЛГ [6, 33, 71, 269–271].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется прием АВК, даже после выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии, всем пациентам с ХТЭЛГ для профилактики рецидива острой ТЭЛА [6, 33, 71].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Наличие ангиопатии и прекапиллярный характер ЛГ при ХТЭЛГ открывает возможности для применения специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Данная терапия может быть оправдана у пациентов, признанных неоперабельными, а также у пациентов с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после тромбэндартерэктомии из легочной артерии.

— Не рекомендуется применять специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ у операбельных пациентов с тяжелыми нарушениями гемодинамики в качестве “моста” перед выполнением тромбэндартерэктомии из-за отсутствия доказательной базы ее эффективности [71].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

По результатам исследования CHEST-1,2 терапия риноцигуатом** у 261 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в течение 16 нед. терапии приводила к увеличению толерантности к ФН и улучшению параметров гемодинамики МКК, включая и снижение ЛСС [273].

— Рекомендуется назначение риноцигуата** пациентам с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ для улучшения переносимости ФН и гемодинамических показателей [6, 33, 72, 273].

ЕОК IC (УДД 2, УУР А)

Новым направлением в лечении пациентов с ХТЭЛГ является катетерная БАПЛА. Отбор пациентов на БАПЛА осуществляется только после принятия решения о невозможности выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии минимум в двух экспертных центрах ЛГ [6, 33, 71, 274]. Методика вы-

полнения БАПЛА при ХТЭЛГ сложна, требует навыка и хорошего знания анатомии и гемодинамики МКК, поэтому должна выполняться только в центрах, имеющих большой опыт по ведению пациентов с ХТЭЛГ.

— Рекомендовано рассмотреть возможность выполнения БАПЛА в качестве альтернативного метода лечения неоперабельных больных с ХТЭЛГ для улучшения их прогноза [6, 33, 71, 274].

ЕОК ПЬС (УДД 5, УУР С)

Алгоритм лечения ХТЭЛГ представлен на рисунке 4 (Приложение Б).

3.4.9. Особенности ведения пациенток детородного возраста с ЛГ

ЛГ ассоциирована с высоким уровнем материнской и перинатальной летальности. Во время беременности в организме женщины происходят существенные адаптационные изменения: образовавшийся плодово-плацентарный комплекс представляет собой так называемый “третий круг кровообращения”, и его включение приводит не только к повышению массы тела, но и к нарастанию ЧСС, а также к значительному (от 30 до 50%) увеличению как сердечного выброса, так и объема циркулирующей крови (физиологическая гиперволемия). Со стороны системы дыхания отмечается увеличение дыхательного объема легких, который к концу гестационного периода возрастает на 30–40%, а частота дыхания увеличивается на 10%. У женщин с ЛГ эти изменения могут привести к клинической декомпенсации. Сам процесс диагностики и лечения ЛГ в период беременности представляет определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с выбором медикаментозной терапии. В настоящее время в мире отсутствуют единые согласованные подходы к ведению беременных с ЛГ, вследствие наличия этических аспектов проблемы проведения крупных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований, и все доступные рекомендации носят в основном уровень доказательности С, основываясь на опыте экспертов и отдельных центров.

— Не рекомендуется беременность пациенткам с ЛГ [6, 275, 276].

ЕОК ППВ (УДД 4, УУР С)

— Рекомендуется проводить стратификацию материнских рисков возникновения сердечно-сосудистых осложнений по шкале mWHO при планировании беременности, а также при наступлении беременности пациенткам с ЛГ [275, 276].

ЕОК IC (УДД 4, УУР С)

— Рекомендуется искусственное прерывание беременности в случае наступления беременности [275, 276].

ЕОК IC (УДД 4, УУР С)

Комментарии. Согласно модифицированной классификации ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, при которой беременность противопоказана [275–279]. Результаты анализа исходов беременности и родов в крупных медицинских центрах показали, что беременность у женщин с ЛАГ по-прежнему ассоциируется с высокой материнской летальностью — от 25% до 56% [280, 281], высокой частотой преждевременных родов — 85–100%, синдромом задержки развития плода в 3–33% случаев, а также гибелью плода/новорожденных в 7–13% случаев [6, 275]. В связи с этим пациентке с ЛАГ должно быть предложено прерывание беременности либо досрочное родоразрешение (в зависимости от срока прогрессирующей беременности). В случае отказа от прерывания беременности/досрочного родоразрешения беременность ведется как беременность III класса (mWHO), т.е. беременность высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. и фатальных, с привлечением мультидисциплинарной команды в составе врача-кардиолога, врача-акушера-гинеколога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-педиатра и специалиста по ЛГ и родоразрешением в специализированных перинатальных центрах III уровня [276, 278, 282]. В случае согласия пациентки на прерывание беременности, медицинский аборт должен быть выполнен до 22 нед. беременности [283, 284]. Прерывание беременности на более поздних сроках по рискам развития осложнений сопоставимо с рисками досрочного родоразрешения на 32–34-й нед. беременности. Наиболее оптимальным сроком для прерывания беременности является срок в 10 ± 3 нед. гестации [283–296]. Медикаментозные и хирургические методы прерывания беременности одинаково эффективны и сопоставимы по частоте развития серьезных осложнений. Однако, по данным литературы, чаще проводятся хирургические манипуляции (2,1% vs 0,6%) [287, 288]. Процедура прерывания беременности должна проводиться в специализированном центре. Медикаментозное прерывание беременности целесообразно рассматривать до 9 нед. беременности с использованием низких доз мизопростала (100 мг) [276].

— Рекомендуется проводить осмотр беременной врачом-кардиологом каждые 2–4 нед., а при необходимости — еженедельно (в третьем триместре беременности в случае пролонгации беременности) [283, 284].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Комментарии. При первичном обращении беременной с ЛАГ проводится физикальное обследование, оценка толерантности к ФН, пульсоксиметрия, ЭхоКГ с прицельной оценкой функции ПЖ и определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови для стратификации риска ЛАГ. В случае низкого риска (ФК I–II) пациентки с ЛАГ в I триместре осматриваются не реже 1 раза в мес. Во II триместре кратность визитов пациентки может быть увеличена до 1 раза в 2 нед. В каждый визит, на-

ряду с осмотром, следует выполнять ЭхоКГ, ТШХ, оценивать уровень NT-proBNP и данные пульсоксиметрии. В III триместре даже при благоприятном течении беременности и низком ФК ЛАГ (I–II) показана плановая госпитализация в специализированный перинатальный центр, имеющий опыт диагностики и лечения ЛГ, в связи с высоким риском преждевременных родов и гемодинамических нарушений, а также для верификации сроков и способа родоразрешения, анестезиологического пособия. Пациентки с ЛАГ III–IV ФК (ВОЗ) должны наблюдаться в условиях стационара весь период беременности с ЭхоКГ-контролем не реже 1 раза в 4 нед. или при изменении клинической картины. При появлении признаков ухудшения течения ЛАГ на любом сроке беременности (нарастание одышки, появление симптомов дисфункции ПЖ, гипоксемии, нарушений ритма, головокружений или синкопальных состояний) показана госпитализация пациентки в специализированный центр [276, 278, 288].

— Рекомендуется проведение ЭхоКГ во время беременности каждые 4–6 нед., либо при ухудшении состояния пациентки [6, 273–278, 288].

ЕОК IC (УДД 4, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность проведения ЧВКС беременным с ЛГ с диагностической целью только по строгим показаниям [278, 283, 284].

ЕОК IIbC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется выполнение чреспищеводной ЭхоКГ беременным с ЛГ для исключения ВПС в случае неоптимальной визуализации при трансторакальной ЭхоКГ [6, 276, 283, 284].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется выполнять КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием только по жизненным показаниям, в т.ч. и при подозрении на острую ТЭЛА [6, 276, 283, 284].

ЕОК IIbC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Предпочтение для использования отдается КТ с низким уровнем лучевой нагрузки (0,01–0,66 мГр) [276, 289, 290].

— Рекомендуется продолжить специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ во время беременности пациенткам, получавшим ее до беременности, с заменой лекарственных препаратов, обладающих потенциальным тератогенным и эмбриотоксическим действием, на более безопасные [6, 276, 283, 284].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется инициировать специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ во время беременности пациенткам, не получавшим ее до беременности, с учетом потенциальных тератогенных и эмбриотоксических эффектов препаратов [6, 276, 283, 284].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Объем специфической терапии (монотерапия или комбинированная терапия) определяется

на основании стратификации риска летальности [10]. В качестве препарата первой линии часто используется силденафил в стартовой дозе 20 мг 3 раза/сут. Назначение ингаляционного илопроста во время беременности и после родов показано пациенткам с III-IV ФК (ВОЗ). В подгруппе пациентов с положительным вазореактивным тестом необходимо продолжить или инициировать терапию БКК [6, 262, 276, 278].

— Не рекомендуется назначать ЭРА беременным или планирующим беременность пациенткам с ЛАГ в связи с тератогенным и эмбриотоксическим действием препаратов [276, 283, 284, 291, 292].

ЕОК ППС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется рассмотреть возможность назначения фуросемида** для коррекции правожелудочковой СН во время беременности [276, 278].

ЕОК ПЬС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Не рекомендовано рутинное назначение мочегонной терапии у беременных. В случае необходимости — использовать петлевые диуретики с осторожностью в связи с опасностью обеднения плодово-плацентарного кровотока и под динамическим контролем состояния плода.

— Не рекомендуется назначать спиронолактон** во время беременности в связи с высоким риском феминизации новорожденных мужского пола [276, 285, 288].

ЕОК ППС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендована коррекция дефицита железа во время беременности в связи с негативным влиянием на процессы ремоделирования сосудов МКК [276].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется отмена варфарина** беременным с ЛАГ, получавшим АВК до беременности, из-за эмбрио- и фетотоксических эффектов препарата (сразу после подтверждения состояния беременности) и инициация терапии гепаринами в терапевтических дозах (в расчете на вес до беременности), которая должна быть продолжена в течение всей беременности [151, 276, 291].

ЕОК ПаС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется продолжить беременным с ХТЭЛГ терапию гепаринами в терапевтических дозах в расчете на вес до беременности в течение всей беременности или инициировать ее, в случае если антикоагулянтная терапия не проводилась до беременности [276, 293].

ЕОК ППС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендована повторная оценка показаний к назначению профилактических доз гепаринов в течение всей беременности тем беременным с ЛАГ, которые не получали антикоагулянтную терапию до беременности [6, 276, 288, 293, 294].

ЕОК ПЬС (УДД 3, УУР В)

— Рекомендовано всем беременным с ЛАГ, не получавшим антикоагулянтную терапию до и во время беременности, инициировать антикоагулянтную терапию гепаринами в III триместре беременности

в профилактических дозах (при отсутствии показаний к лечебным дозам) [6, 276, 288, 293, 294].

ЕОК ПЬС (УДД 3, УУР В)

— Не рекомендуется проводить терапию ПОАК у беременных пациенток с ЛАГ и ХТЭЛГ в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности этих препаратов [276, 288].

ЕОК ППС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется подавлять лактацию пациенток с ЛАГ после родоразрешения для снижения риска развития неблагоприятных событий [276, 288, 295, 296].

ЕОК ПаС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Кормление грудью — метаболически затратный процесс. Кроме того, в послеродовом периоде пациентки с ЛАГ нуждаются в ранней оптимизации специфической терапии препаратами, экскретирующимися с грудным молоком. Лактацию подавляют с помощью стандартных доз каберголина (0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 дней) или бромкриптоина (2,5 мг в день родоразрешения, а затем 2,5 мг 2 раза/сут. в течение 14 дней), если каберголин недоступен [276, 295, 296].

— Не рекомендуется использовать общую анестезию при оперативном родоразрешении пациенток с ЛАГ в связи с тем, что общая анестезия у этих пациенток является одним из ФР материнской летальности [6, 276, 278, 281, 288, 297].

ЕОК ППС (УДД 5, УУР С)

— Рекомендуется определять план родоразрешения беременных с ЛАГ мультидисциплинарной командой, включая оценку ориентировочного оптимального срока и способа родоразрешения, а также план ведения послеродового периода (необходимость механической поддержки, пребывание в палате интенсивной терапии) [276, 288].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Остается дискуссионным вопрос сроков и способа родоразрешения. Предпочтительным способом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, ассоциированные с меньшими рисками геморрагических, инфекционных и тромбозных осложнений, а также с менее резкими гемодинамическими изменениями по сравнению с кесаревым сечением. С другой стороны, большинство экспертов склоняется к тому, что пациенток с ЛАГ III ФК и выше следует родоразрешать оперативным путем с мониторингом параметров центральной гемодинамики и газового состава крови [291, 298, 299]. Во многих специализированных центрах рекомендуется проводить родоразрешение досрочно в сроки 34–36 нед. беременности, при этом минимальный рекомендуемый срок родоразрешения — 32 нед., максимальный (при условии нормально протекающей беременности и гемодинамической стабильности пациентки) — 37–38 нед. [283, 291].

— В послеродовом периоде рекомендуется применение NO или ингаляционного илопроста [299, 300].

ЕОК нет (УДД 4, УУР С)

Контрацепция и гормонозаместительная терапия

— Рекомендуется консультация врача-кардиолога и врача-гинеколога в центре с опытом ведения беременных с ЛАГ для подбора оптимального метода контрацепции с учетом высокого риска прогрессирования заболевания на фоне беременности у пациенток детородного возраста [276, 280, 284, 298, 301].

ЕОК IC (УДД 4, УУР C)

— Не рекомендуется назначать эстроген-содержащие контрацептивы пациенткам с ЛАГ и ХТЭЛГ в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений [278, 283, 288, 302-336].

ЕОК III C (УДД 2, УУР B)

— Рекомендуется сочетание двух методов контрацепции для достижения надежного контрацептивного эффекта у пациенток с ЛАГ [276, 307].

ЕОК нет (УДД 5, УУР C)

Комментарии. Метод контрацепции обсуждают в индивидуальном порядке с учетом сопутствующей патологии. Больные ЛАГ и ХТЭЛГ стратифицируются как 4 группа риска материнской летальности (ВОЗ), при которой беременность противопоказана. Поэтому для них рекомендуется использовать методы контрацепции с уровнем неэффективности <1%. Сюда относятся стерилизация мужчины/женщины [283] и внутриматочные устройства. Вторая группа контрацептивов (гормоносодержащие таблетированные препараты, инъекции, пластыри) неэффективна в 6-12% случаев и не рекомендуется в качестве единственного метода контрацепции [301]. Пероральные контрацептивы, содержащие прогестерон (медроксипрогестерон**, этоноргестрел), обладают эффективным действием и лишены многих побочных эффектов, присущих эстроген-содержащим препаратам предыдущих поколений [6, 305], но при их назначении необходимо учитывать, что эффективность контрацепции снижается на фоне приема бозентана**. Внутриматочные устройства с медленным высвобождением левоноргестрела являются современным и высокоэффективным средством. Однако существует вероятность развития вазовагальных реакций при их имплантации у пациенток с ЛАГ. В связи с этим данная процедура должна выполняться в стационарных условиях, особенно у пациенток с физиологией Фонтена и Эйзенменгера. Также необходимо учитывать риски возникновения инфекционных осложнений во время имплантации системы [301]. Барьерные методы безопасны для пациенток, но не дают надежной гарантии от наступления беременности [278, 283, 284, 288]. Применение комбинации гестагенов и эстрогенов может обсуждаться у пациенток, принимающих антикоагулянтные препараты [278, 283, 288, 302-306].

Экстренная контрацепция

— Рекомендовано в качестве экстренной контрацепции использовать однократную дозу левоноргестрела 1,5 мг в течение 72 ч после незащищенного

секса или гормональный контрацептив для системного применения улипристал, показавший большую эффективность в сравнении с левоноргестрелом [308-311].

ЕОК нет (УДД 1, УУР B)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

В 2017г Morris NR, et al. провели метаанализ 6 РКИ и 5 неконтролируемых клинических исследований, посвященных влиянию физической реабилитации на физическую работоспособность и качество жизни пациентов с ЛАГ. В большинстве случаев подбор реабилитационной программы осуществлялся в условиях стационара, что, безусловно, было залогом ее безопасности. Программы физической реабилитации могли включать аэробные ФН, силовые нагрузки, дыхательную гимнастику и элементы йоги. Реализация программ физической реабилитации позволила не только увеличить дистанцию прохождения в ТШХ в среднем на 60 м, пиковое потребление кислорода (пикVO₂) на 2,4 мл/кг/мин, но и улучшить показатели качества жизни по сравнению с контрольной группой [134]. Наилучшие результаты были достигнуты в клинических исследованиях при проведении тренировочных программ 5 раз в нед., в течение 2 ч в день, при сочетании аэробных нагрузок на велоэргометре или тредмиле на выносливость, силовых тренировок с использованием малого веса и упражнений для дыхательной мускулатуры [135]. В проспективном РКИ Ehlken N, et al. (2016) в качестве вторичных точек оценивалось влияние тренировок на показатели гемодинамики у пациентов с ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ. Продемонстрировано увеличение СИ на 6,5%, снижение среднего ДЛА на 16,1% и ЛСС на 34,5% по сравнению с контрольной группой [136]. Разнообразие используемых тренировочных схем и отсутствие методологии контроля не позволяет выработать основные принципы и протокол физической реабилитации для пациентов с ЛАГ. Тем не менее, с учетом проведенного РКИ, доказавшего позитивное влияние тренировок на параметры гемодинамики, а также данных метаанализов [137-139], на Кельнском консенсусе экспертов ЛАГ 2018г вынесено предложение об усилении класса рекомендаций и уровня доказательности с IIaB до IA для рекомендации физических тренировок у пациентов с ЛАГ. Участие в тренировочных программах противопоказано пациентам с ЛАГ с признаками дисфункции ПЖ, клиническими симптомами правожелудочковой СН, недавней госпитализацией или обследованием в связи с клиническим ухудшением, недавними жалобами на боли в груди, приступы сердцебиения, головокружения, пресин-

копальными и синкопальными состояниями на фоне ФН [135]. Участие в тренировочных программах следует предлагать пациентам, получающим ЛАГ-специфическую терапию, находящимся в стабильном состоянии и исключительно в экспертных центрах, имеющих опыт ведения пациентов с ЛАГ и реабилитации тяжелых пациентов [115].

— Рекомендуется оказание услуг по медицинской реабилитации в виде проведения ежедневных дозированных и регулируемых ФН под наблюдением специалистов экспертного центра ЛАГ стабильным пациентам с ЛАГ, находящимся в зоне низкого риска летальности и получающим адекватную специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [6, 115, 134–139].

ЕОК IА (УДД 2, УУР А)

— Рекомендовано пациентам с ЛАГ избегать избыточной физической активности, которая провоцирует возникновение таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, головокружение, синкопе, боли в грудной клетке, выраженная слабость [6, 138].

ЕОК IIIС (УДД 5, УУР С)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

— Рекомендуется оценка клинического статуса пациента с определением ФК ЛАГ каждые 6–12 мес. и через 3 мес. после изменения специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ или при ухудшении состояния [6, 10].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Оценка клинического статуса больного является важным этапом оценки тяжести состояния и стратификации риска и выполняется врачом на каждом визите пациента в центр. Следует последовательно оценить динамику жалоб больного (уровень одышки, наличие синкопальных состояний и отеков, присутствие и характер нарушений ритма, наличие клиники стенокардии напряжения), изменение толерантности к ФН, а также приверженность к рекомендуемой терапии. Пациентам с III–IV ФК ЛАГ рекомендовано ведение дневника АД, пульса и веса с последующей оценкой на визите. При физикальном осмотре врачом оцениваются наличие признаков правожелудочковой СН и сатурация периферической крови с помощью пульсоксиметрии. Результатом опроса и осмотра больного является оценка ФК (ВОЗ), который, несмотря на субъективность его оценки, обладает высокой предсказательной ценностью (ОР 6,729; 95% ДИ 4,219–10,733) не только на момент постановки диагноза, но и во время наблюдения за пациентом [129, 312, 313]. Увеличение ФК является одним из важных показателей прогрессирования заболевания и требует поиска причин клинического ухудшения [19].

— Рекомендуется выполнение ЭхоКГ каждые 6–12 мес. и через 3 мес. после изменения специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ или при ухудшении состояния [6, 10].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. ЭхоКГ остается доступным и безопасным инструментом динамического наблюдения за пациентом. Протокол оценки правых камер сердца должен включать описание размеров ПЖ иПП [314], соотношение диаметров ПЖ и ЛЖ, индекс эксцентричности ЛЖ, наличие выпота в перикарде и оценку сократительной способности ПЖ в качестве основной детерминанты функционального статуса и прогноза больного. Сократительная способность ПЖ может быть охарактеризована несколькими показателями: фракционное изменение площади (%) в 2D-режиме или ФВ ПЖ в 3D-режиме, TAPSE [315], индекс Tei, деформация миокарда (Strain) и скорость деформации миокарда (Strain rate) в 2D- и 3D-режимах [316–319]. К маркерам дисфункции ПЖ относятся: площадь ПП (ОР 1,54; 95% ДИ 1,13–2,10; $p=0,005$), степени трикуспидальной недостаточности (ОР 3,89; 95% ДИ 1,49–10,14; $p=0,003$), наличие выпота в перикарде (ОР 0,90; 95% ДИ 0,62–1,31; $p=0,591$) [320], продольная деформация и скорость деформации миокарда ПЖ [321]. Учитывая сложную геометрию ПЖ, ни один ЭхоКГ показатель в отдельности не достаточен для описания функции ПЖ, и необходима комплексная оценка динамики размеров и сократительной способности ПЖ у конкретного больного. Золотым стандартом в визуализации ПЖ является МРТ, позволяющая точно оценить ударный объем и сердечный выброс [91]. Наиболее информативными прогностическими показателями являются снижение ФВ ПЖ (ОР 1,23; 95% ДИ 1,07–1,41; $p=0,003$), конечно-диастолический индекс ПЖ ($p=0,049$) и конечно-диастолический индекс ЛЖ ($p=0,045$) [322]. Прогностическая ценность показателей жесткости стенки легочной артерии и динамических потоковых МРТ-показателей на сегодняшний момент менее изучена [94, 95, 323, 324].

— Рекомендуется выполнение ЧВКС при необходимости пересмотра/усиления специфической терапии или постановки больного в лист ожидания на трансплантацию [6, 10].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Остается открытым вопрос о показаниях к выполнению ЧВКС для динамического наблюдения пациента. Подходы отличаются между центрами, начиная от регулярной инвазивной оценки гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения за больными. Нет никаких подтверждений, что выполнение регулярных ЧВКС ассоциировано с лучшим исходом для больного, нежели неинвазивная стратегия наблюдения. Однако существует соглашение среди экспертов о том, что ЧВКС следует проводить всякий раз, когда необходим пере-

Таблица 16

Алгоритм динамического наблюдения пациентов с ЛАГ
(адаптировано по материалам 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2018) [6]

	Исходно	Каждые 3-6 мес.	Каждые 6-12 мес.	Через 3-4 мес. после изменения терапии	В случае ухудшения
Клиническая оценка и определение ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
ТШХ/шкала Борга	+	+	+	+	+
Пульсоксиметрия	+	+	+	+	+
Эргоспирометрия	+		+		+
ЭхоКГ	+		+	+	+
Стандартное лабораторное обследование	+	+	+	+	+
BNP/NT-proBNP	+	+	+	+	+
ЧВКС	+		+	+	+

Примечание: * — рекомендуется рассмотреть возможность.

Сокращения: ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ЧВКС — чрезвенная катетеризация сердца, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP/NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид и N-концевой промозговой натрийуретический пропептид.

смотр объема специфической терапии или обсуждается постановка пациента в лист ожидания на трансплантацию.

— Рекомендуется выполнение ТШХ каждые 6-12 мес. и через 3 мес. после изменения специфической терапии или при ухудшении состояния [6, 10, 129].

ЕОК IC (УДД 4, УУР C)

Комментарии. ТШХ остается тестом с субмаксимальной ФН, который наиболее широко используется в качестве нагрузочного теста в центрах ЛГ [129]. На результаты ТШХ влияют такие факторы, как возраст, рост и вес больного, наличие у него сопутствующей патологии, потребность в кислороде**, обучаемость пациента и его мотивация. Результат теста в виде пройденной пациентом дистанции в метрах фиксируется в абсолютных цифрах и используется для стратификации риска. Оценивается также изменение пройденной дистанции между визитами. Однако прогностическое значение динамики дистанции в ТШХ оспаривается и на сегодняшний день. Так, по данным регистра REVEAL снижение дистанции в ТШХ более чем на 15% ассоциировано с плохим прогнозом [325]. При этом метаанализ 22 клинических исследований, посвященных лечению пациентов с ЛГ, не показал связи прироста дистанции в тесте с такими показателями отдаленного прогноза, как смертность от всех причин, время до трансплантации легких (или комплекса сердце-легкие) и время до госпитализации по причине ухудшения ЛАГ [126]. Дополнительной информацией, получаемой в результате выполнения теста и характеризующей функциональный статус больного, является степень одышки по шкале Борга, оценка динамики сатурации периферической крови, уровня АД и ЧСС на фоне нагрузки. Прогностическая значимость данных показателей также нуждается в дополнительной оценке [326, 343].

— Рекомендуется выполнение эргоспирометрии при постановке диагноза и далее каждые 6-12 мес. или при ухудшении состояния пациента с ЛАГ [6, 10, 327-333].

ЕОК IC (УДД 4, УУР C)

Комментарии. Эргоспирометрия обычно проводится как тест с максимальной ФН, позволяющий провести дифференциальный диагноз фенотипа ЛАГ в сложных случаях, оценить тяжесть и прогноз пациента. Пациенты с ЛАГ обычно демонстрируют типичный паттерн с низким парциальным давлением диоксида углерода (pCO_2) в конце выдоха, высокие вентилаторные эквиваленты для диоксида углерода (VE/VCO_2), низкий кислородный пульс (VO_2/HR) и низкое пик VO_2 [327-331]. Наибольшей прогностической ценностью обладают такие интегральные показатели эффективности газообмена в легких, как пик VO_2 и вентилаторные эквиваленты по диоксиду углерода [332]. Значения пик $VO_2 < 11,4$ л/мин/кг и $VE/VCO_2 > 45\%$ ассоциированы с низкой выживаемостью у пациентов с ЛАГ [331, 333].

— Рекомендуется исследование уровня NT-proBNP в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови при постановке диагноза и далее каждые 6-12 мес. или при ухудшении состояния пациента [6, 10, 334-336].

ЕОК IC (УДД 3, УУР B)

Комментарии. Перечень биомаркеров, оцениваемых у пациентов с ЛАГ для стратификации риска, постоянно растет, однако до сих пор BNP и NT-proBNP остаются единственными биомаркерами, которые широко используются в рутинной клинической практике и в клинических исследованиях [334]. Уровень BNP/NT-proBNP коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда и обладает прогностической информацией на момент постановки диагноза и во время последующего наблюдения за пациентом [335]. Концентрация BNP/

NT-proBNP имеет большую вариабельность, поэтому результат следует интерпретировать с учетом клинической ситуации. Явных преимуществ в использовании BNP или NT-proBNP нет. Хотя BNP имеет более тесную корреляционную связь с гемодинамикой МКК и менее зависит от функции почек, NT-proBNP представляется более сильным прогностическим маркером [336].

— Рекомендуется проводить пульсоксиметрию на каждом визите пациента с ЛГ [6, 10].

ЕОК нет (УДД 5, УУР С)

Алгоритм проведения обследования в рамках динамического наблюдения представлен в таблице 16.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для плановой госпитализации

- Верификация ЛГ, ее гемодинамического варианта и этиологии;
- Выполнение вазореактивного теста (при наличии показаний);
- Определение показаний для начала специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и ее объема;
- Определение показаний к трансплантации легких или комплекса сердце-легкие;
- Беременность и родоразрешение;
- Экстракардиальные хирургические вмешательства;
- Неэффективная специфическая терапия на амбулаторном этапе.

6.2. Показания для экстренной госпитализации

- Осложнения ЛАГ, требующие интенсивной терапии: декомпенсированная правожелудочковая СН с системной гипотензией и/или олигоурией;
- Острая ТЭЛА;
- Легочное кровотечение;
- Гемодинамически значимые нарушения ритма/проводимости;
- Рецидивирующие синкопальные состояния как проявления синдрома малого выброса.

6.3. Показания к выписке пациента из стационара

- Гемодинамическая стабильность пациента, отсутствие потребности в инотропной поддержке и парентеральных диуретиках.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Ключевым фактором, улучшающим прогноз и влияющим на исход пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, является достижение критериев низкого риска летальности.

Другими важными целями лечения пациентов с ЛГ являются:

- коррекция всех модифицируемых ФР (профилактика интеркуррентных инфекций, предупреждение беременности, оптимальное лечение сопутствующей патологии);
- замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение частоты госпитализаций в связи с ЛАГ путем осуществления регулярного наблюдения и своевременной коррекции симптомов правожелудочковой СН, нарушений ритма.

Критерии оценки качества медицинской помощи

При анализе работы ЛПУ с пациентами с ЛГ целесообразно анализировать следующие показатели:

- процент пациентов, которым выполнено адекватное обследование в зависимости от уровня ЛПУ;
- процент пациентов, которым выполнена ЧВКС в экспертном центре до инициации специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ;
- процент пациентов с ИЛАГ/наследственной ЛАГ/лекарственной ЛАГ II-III ФК, которым выполнен вазореактивный тест в экспертном центре до назначения специфической терапии;
- процент пациентов с ЛАГ, получающих объем специфической терапии, соответствующей стратификации риска летальности;
- процент беременных пациенток с ЛАГ, получающих специфическую терапию по рекомендации экспертного центра;
- процент пациентов, перенесших экстракардиальные хирургические вмешательства в условиях экспертного центра;
- процент пациентов с ЛАГ, наблюдающихся в амбулаторных условиях, у врача-кардиолога-специалиста по ЛАГ;
- процент пациентов, обеспеченных специфической терапией антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ в течение 1 мес. после верификации диагноза ИЛАГ;
- процент пациентов, которым своевременно определены показания к трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса;
- процент пациентов с ХТЭЛГ, направленных в экспертный центр для определения показаний к тромбэндартерэктомии, БАПЛА или медикаментозной терапии;
- ответствующего МКБ-10 с указанием ФК ЛГ NYHA/ВОЗ;
- выполнение стандарта обследования в зависимости от уровня медицинского учреждения (табл. 17);
- верификация диагноза или определение дальнейшей маршрутизации пациента;
- проведение стратификации риска летальности пациентов;

Таблица 17

**Выполнение стандарта обследования
в зависимости от уровня медицинского учреждения**

Наименование медицинской услуги	Уровень медицинской скорой помощи	Уровень медицинской организации
Регистрация ЭКГ	Первичная	Региональный
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Первичная	Региональный
Прицельная рентгенография органов грудной клетки	Первичная	Региональный
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Первичная	Региональный
ЭхоКГ	Первичная/специализированная	Региональный
ЭхоКГ чреспищеводная	Специализированная	Региональный
МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием	Специализированная	Региональный
Сцинтиграфия легких перфузионная	Специализированная	Региональный/экспертный центр
Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилационной	Специализированная	Экспертный центр
Коронарография (при наличии показаний)	Специализированная	Региональный
Ангиопульмонография	Специализированная	Региональный/экспертный центр
Стандартное лабораторное обследование	Первичная	Региональный
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к ВИЧ-1 в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к ВИЧ-2 в крови	Первичная + специализированная	Региональный
Иммунологические тесты	Специализированная	Региональный
Генетическое обследование	Специализированная	Экспертный центр
NT-proBNP	Специализированная	Региональный
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких	Специализированная	Экспертный центр
Полисомнографическое исследование	Специализированная	Экспертный центр
Бронхоскопия с цитологическим исследованием лаважной жидкости	Специализированная	Региональный/экспертный центр
MPT сердца и магистральных сосудов	Специализированная	Экспертный центр
ЧВКС	Специализированная	Экспертный центр
Эргоспирометрия	Специализированная	Экспертный центр
Родоразрешение	Специализированная	Экспертный центр
Хирургические вмешательства	Специализированная	Экспертный центр

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧВКС — чрезвенная катетеризация сердца, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пропептид.

- обоснованность назначения специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и ее объема;
- обоснованность проведения хирургического лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ;
- наличие рекомендаций по амбулаторному ведению пациентов;
- своевременность направления беременных пациенток с ЛГ в экспертный центр;
- направление пациента с ЛАГ для выполнения экстракардиальных хирургических вмешательств в экспертный центр.

Критерии экспертного центра

Рекомендуется считать экспертным центром ЛГ центр, отвечающий следующим требованиям [6]:

- наличие мультидисциплинарной команды специалистов (врач-кардиолог, врач-пульмонолог, врач-

рентгенолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-ревматолог, психолог);

- возможность быстрого перенаправления в специализированные отделения (ревматология), выполнение тромбэндартерэктомии из легочной артерии, хирургической коррекции ВПС, трансплантации легких или комплекса легкие-сердце;

- динамическое наблюдение не <50 пациентов с верифицированным диагнозом ЛАГ и не <2 новых случаев диагностики ЛАГ или ХТЭЛГ ежемесячно;

- выполнение не <20 вазореактивных тестов в год у пациентов с ИЛАГ, наследственными формами ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с лекарственными препаратами;

- проведение клинических исследований II и III фаз по тематике ЛГ.

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

Таблица 18

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	ЕОК Класс и уровень	УУР	УДД	Оценка выполнения
1.	Выполнено ЭКГ	IC	A	2	Да/нет
2.	Выполнена эхокардиография	IC	A	2	Да/нет
3.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких. При технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения пациент направлен в экспертный центр	IC	A	2	Да/нет
4.	Выполнена перфузионная сцинтиграфия легких в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиционной. При технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения пациент направлен в экспертный центр	IC	A	2	Да/нет
5.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	IlaC	B	2	Да/нет
6.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	IC	A	2	Да/нет
7.	Пациент с подозрением на ЛАГ и ХТЭЛГ направлен в экспертный центр для верификации диагноза, стратификации риска и выбора оптимального метода лечения	IC	A	2	Да/нет
8.	Направлен в экспертный центр для выполнения ЧВКС	IC	A	2	Да/нет
9.	В экспертном центре выполнен вазореактивный тест пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ и ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов	IC	A	2	Да/нет
10.	Пациентам с ЛАГ с недостаточным ответом на начальную монотерапию назначена последовательная комбинированная терапия	IB	A	2	Да/нет
11.	Пациенту с ЛАГ высокого риска летальности назначена комбинированная терапия	IlaC	A	2	Да/нет
12.	Достигнута цель медикаментозной терапии: низкий риск летальности	IC	A	2	Да/нет
13.	Пациент с ХТЭЛГ обсужден на предмет возможности выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии	IC	A	2	Да/нет
14.	Пациент взят на диспансерное наблюдение	IC	A	2	Да/нет

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЧВКС — чрезвенная катетеризация сердца, ЭКГ — электрокардиография.

Литература/References

- Howick JH. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN: 978-1-4443-4266-6.
- Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 03.04.2017) "On the basics of public health protection in the Russian Federation". (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
- Epidemiological Dictionary, 4th edition. Edited by John M. Last for the International Epidemiological Association. Moscow, 2009, p. 316. (In Russ.) Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, с. 316.
- Federal Agency for Technical Regulation and Metrology. National Standard of the Russian Federation. GOST R 52379-2005. Good clinical practice. Moscow, 2005. (In Russ.) Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
- Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016) "On the circulation of medicines". (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
- Gal   N, Humbert M, Vachiery JL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Small medical encyclopedia. M.: Medical Encyclopedia. 1991-96 (In Russ.) Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия. 1991-96 гг. http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technologies. Evaluation and selection. 2012;(4):10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;(4):10-24.
- Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018 Dec 1;272S:37-45. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.082.
- Gal   N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J. 2009 Oct;34(4):888-94. doi:10.1183/09031936.00145608.
- Callan P, Clark AL. Right heart catheterisation: indications and interpretation. Heart. 2016 Jan;102(2):147-57. doi:10.1136/heartjnl-2015-307786.

14. Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical Genomic Networks and Vasoreactive Variants in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 15;194(4):464-75. doi:10.1164/rccm.201508-1678OC.
15. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801916. doi:10.1183/13993003.01916-2018.
16. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006 Sep 26;114(13):1417-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540.
17. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Feb 3;114(5):73-84. doi:10.3238/arztebl.2017.0073.
18. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023-30. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC.
19. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
20. Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: analysis of a six-year follow-up according to the National Register. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):10-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):10-31.
21. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216-23. doi:10.7326/0003-4819-107-2-216.
22. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):156-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
23. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010 Feb;137(2):376-87. doi:10.1378/chest.09-1140.
24. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):871-80. doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
25. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):790-6. doi:10.1164/rccm.201203-0383OC.
26. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:53-62. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.080.
27. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, et al. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci*. 2019 Jan;15(1):262-273. doi:10.5114/aoms.2017.68938.
28. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801914. doi:10.1183/13993003.01914-2018.
29. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1370-7. doi:10.1183/13993003.01537-2014.
30. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):783-8. doi:10.1183/09031936.05.00083404.
31. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 29;26(143):160112. doi:10.1183/16000617.0112-2016.
32. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013 Apr;41(4):985-90. doi:10.1183/09031936.00201612.
33. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:69-78. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079.
34. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Assessment of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2018;(9):101-9. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2018;(9):101-9.
35. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018.
36. Chaudhary KR, Taha M, Cadete VJ, et al. Proliferative Versus Degenerative Paradigms in Pulmonary Arterial Hypertension: Have We Put the Cart Before the Horse? *Circ Res*. 2017 Apr 14;120(8):1237-1239. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310097.
37. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, et al. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:4-10. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.070.
38. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Mar 21;37(12):942-54. doi:10.1093/eurheartj/ehv512.
39. Avdeev SN. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Systemic hypertension. 2004;1:5-11. (In Russ.) Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. Системные гипертензии. 2004;1:5-11.
40. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):413-33. doi:10.1016/j.ccl.2016.04.003.
41. Awdish R, Caggias H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev*. 2016 May;21(3):223-8. doi:10.1007/s10741-015-9510-y.
42. Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, et al. Pulmonary hypertension in Russia: the first results of the national register. *Therapeutic Archive*. 2014;86(9):56-64. (In Russ.) Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):56-64.
43. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018.
44. Simakova MA, Shloido EA, Zverev DA, et al. Recurrent pulmonary hemorrhage in a pregnant woman with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a clinical case and literature review. *Pulmonology*. 2014;(5):114-9. (In Russ.) Симакова М.А., Шлойдо Е.А., Зверев Д.А. и др. Рецидивирующее легочное кровотечение у беременной с идиопатической легочной артериальной гипертензией: клинический случай и обзор литературы. *Пульмонология*. 2014;(5):114-9.
45. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):634-42. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.056.
46. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2014;(9):4-23. (In Russ.) Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;(9):4-23.
47. Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012 Apr;157(1):47-58. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x.
48. Basyl B, Jarrett H, Barnett CF. Pulmonary Hypertension in HIV. *Can J Cardiol*. 2019 Mar;35(3):288-298. doi:10.1016/j.cjca.2019.01.005.
49. Bonderman D, Wexberg P, Martischniig AM, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011 May;37(5):1096-103. doi:10.1183/09031936.00089610.
50. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 10;167(3):669-76. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.071.
51. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012 Feb;141(2):374-380. doi:10.1378/chest.10-3331.
52. Mercurio V, Peloquin G, Bourji KI, et al. Pulmonary arterial hypertension and atrial arrhythmias: incidence, risk factors, and clinical impact. *Pulm Circ*. 2018 Apr-Jun;8(2):2045894018769874. doi:10.1177/2045894018769874.
53. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):2300-5. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.024.
54. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics*. 2012 Jul-Aug;32(4):1085-7. doi:10.1148/rg.324125021.
55. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1575-85. doi:10.1183/09031936.00184412.
56. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):944-50. doi:10.1183/09031936.00134506.
57. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):1028-35. doi:10.1016/s0735-1097(02)02964-9.
58. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68. doi:10.1183/09031936.05.00035205.
59. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al.; NIH BioResource-Rare Diseases Consortium; UK National Cohort Study of Idiopathic and Heritable PAH, Gräf S, Morrell NW. Phenotypic Characterization of *EIF2AK4* Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2022-2033. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028351.
60. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47-55. doi:10.1378/chest.11-3124.
61. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(3):894-9. doi:10.1378/chest.120.3.894.
62. Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA, et al. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hyperventilation syndrome. *Respirology*. 2012;17(8):1269-74. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02252.x.

63. Masa JF, Corral J, Caballero C, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71(10):899-906. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208501.
64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969.
65. Magnino C, Omedè P, Avenatti E, et al.; RIGHT1 Investigators. Inaccuracy of Right Atrial Pressure Estimates Through Inferior Vena Cava Indices. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1667-73. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.069.
66. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 786-8. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
67. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):47-52. doi:10.1093/ehjci/jeu156.
68. Hellenkamp K, Unsöld B, Mushemi-Blake S, et al. Echocardiographic Estimation of Mean Pulmonary Artery Pressure: A Comparison of Different Approaches to Assign the Likelihood of Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):89-98. doi:10.1016/j.echo.2017.09.009.
69. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:79-88. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.078.
70. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e637-e697. doi:10.1161/CIR.0000000000000602. Erratum in: *Circulation*. 2019;139(14):e831-e832.
71. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018.
72. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-4. doi:10.2967/jnumed.106.039438.
73. Leblanc M, Leveillé F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-Technegas. *Nucl Med Commun*. 2007;28(8):667-72. doi:10.1097/MNM.0b013e32827a8e99.
74. Grüning T, Drake BE, Farrell SL, Nokes T. Three-year clinical experience with VQ SPECT for diagnosing pulmonary embolism: diagnostic performance. *Clin Imaging*. 2014;38(6):831-5. doi:10.1016/j.clinimag.2014.04.003.
75. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, et al. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013;36(3):177-81. Chinese.
76. Lau EM, Bailey DL, Bailey EA, et al. Pulmonary hypertension leads to a loss of gravity dependent redistribution of regional lung perfusion: a SPECT/CT study. *Heart*. 2014;100(1):47-53. doi:10.1136/heartjnl-2013-304254.
77. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013;68(7):677-8. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
78. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(6):1693-7. doi:10.1002/jmri.25714.
79. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015;70(4):382-7. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206088.
80. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest*. 1998;113(5):1250-6. doi:10.1378/chest.113.5.1250.
81. Shen Y, Wan C, Tian P, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e256. doi:10.1097/MD.0000000000000256.
82. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(1):65-70. doi:10.2214/ajr.183.1.1830065.
83. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33(1):189-200. doi:10.1183/09031936.00090608.
84. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):637-48. doi:10.1183/09031936.04.00079704.
85. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009;71(1):49-54. doi:10.1016/j.ejrad.2008.03.016.
86. Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. On the way to optimize approaches to the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Consilium Medicum*. 2016;(5):53-8. (In Russ.) Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоземболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2016;(5):53-8.
87. Marukyan NV, Simakova MA, Karpova DV, et al. Reperfusion pulmonary edema as a complication of balloon angioplasty of the pulmonary artery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Phlebology*. 2017;11(4):243-8. (In Russ.) Марукян Н.В., Симакова М.А., Карпова Д.В. и др. Реперфузионный отек легкого как осложнение баллонной ангиопластики легочной артерии у пациентов с хронической тромбоземболической легочной гипертензией. *Флебология*. 2017;11(4):243-8.
88. Giordano J, Khung S, Duhamel A, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1631-9. doi:10.1007/s00330-016-4500-6.
89. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1394-402. doi:10.1183/09031936.00012914.
90. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(11):1582-8. doi:10.1016/j.jvir.2008.07.011.
91. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):526-34. doi:10.1183/09059180.00006313.
92. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):40. doi:10.1186/1532-429X-14-40.
93. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1036-47. doi:10.1016/j.jcmg.2013.01.013.
94. Simakova MA, Ryzhkov AV, Kazymly AV, et al. Prospects of using indicators of pulmonary artery stiffness to assess the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic Archive*. 2018;90(1):86-92. (In Russ.) Симакова М.А., Рыжков А.В., Казымлы А.В. и др. Перспективы использования показателей жесткости легочной артерии для оценки прогноза пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):86-92.
95. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1250-7. doi:10.1093/eurheartj/ehl477.
96. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):107-14. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000629. Erratum in: *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;10(2).
97. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2511-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.068.
98. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2003;13(10):2365-71. doi:10.1007/s00330-003-1878-8.
99. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(11-12):163-9.
100. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546-52. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.061.
101. Kovacs G, Avian A, Pienn M, et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):252-7. doi:10.1164/rccm.201402-0269PP.
102. Lammi MR, Saketkoo LA, Gordon JK, Steen VD. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045893218757404. doi:10.1177/2045893218757404.
103. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;143(1):185-95. doi:10.1378/chest.11-1387.
104. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al.; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66. doi:10.1016/S0140-6736(11)60101-3. Erratum in: *Lancet*. 2012;379(9814):412.

105. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):617-26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
106. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*. 2013;127(1):55-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302.
107. Fox BD, Shimony A, Langelen D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1083-91. doi:10.1183/09031936.00091212.
108. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):116-22. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468.
109. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897. doi:10.1183/13993003.01897-2018.
110. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-95. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
111. Hager WD, Collins I, Tate JP, et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J*. 2013;7(3):227-36. doi:10.1111/j.1752-699X.2012.00310.x.
112. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(2):151-8. doi:10.1002/ehf.198.
113. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermomodulation, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):535-41. doi:10.1164/ajrccm.160.2.9811062.
114. Opitz CF, Blum R, Blumberg F, et al. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154 Suppl 1:S13-9. doi:10.1016/S0167-5273(11)70489-2.
115. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:30-6. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.085.
116. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):176-82. doi:10.1016/s0735-1097(99)00494-5.
117. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2014;46(1):65-9. doi:10.1038/ng.2844.
118. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354-62. doi:10.1378/chest.11-0676.
119. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, et al.; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603. doi:10.1183/09031936.00101211.
120. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J*. 2012;40(3):604-11. doi:10.1183/09031936.00196611.
121. Medrek SK, Sahay S. Ethnicity in Pulmonary Arterial Hypertension: Possibilities for Novel Phenotypes in the Age of Personalized Medicine. *Chest*. 2018;153(2):310-20. doi:10.1016/j.chest.2017.08.1159.
122. Talwar A, Sahni S, Talwar A, et al. Socioeconomic status affects pulmonary hypertension disease severity at time of first evaluation. *Pulm Circ*. 2016;6(2):191-5. doi:10.1086/686489.
123. Wu WH, Yang L, Peng FH, et al. Lower socioeconomic status is associated with worse outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):303-10. doi:10.1164/rccm.201207-1290OC.
124. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1940-6. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202489.
125. Poms AD, Turner M, Farber HW, et al. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest*. 2013;144(1):169-76. doi:10.1378/chest.11-3241.
126. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1192-201. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.083.
127. Kazymly AV, Berezhina AV, Ryzhkov AV, et al. Cardiopulmonary testing as a method for assessing the severity of patients with precapillary pulmonary hypertension. *Kardiologija*. 2014;54(12):22-8. (In Russ.) Казымлы А.В., Березина А.В., Рыжков А.В. и др. Кардиопульмональное тестирование как метод оценки степени тяжести пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(12):22-8.
128. Kyllhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81. doi:10.1093/eurheartj/ehx257.
129. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740. doi:10.1183/13993003.00740-2017.
130. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. doi:10.1183/13993003.00889-2017.
131. Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702606. doi:10.1183/13993003.02606-2017.
132. Löwe B, Gräfe K, Ufer C, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med*. 2004;66(6):831-6. doi:10.1097/01.psy.0000145593.37594.39.
133. Alekhin AN, Andreeva EV, Trifonova EA, et al. Social and psychological adaptation of patients with Eisenmenger syndrome. Scientific notes of the Lesgaft Institute. 2012;91(9):14-22. (In Russ.) Алехин А.Н., Андреева Е.В., Трифонова Е.А. и др. Социальная и психологическая адаптация пациентов с синдромом Эйзенменгера. Научные заметки института Лесгафта. 2012;91(9):14-22.
134. Morris NR, Kermee FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD011285. doi:10.1002/14651858.CD011285.pub2.
135. Chia KS, Wong PK, Faux SG, et al. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Intern Med J*. 2017;47(4):361-9. doi:10.1111/imj.13159.
136. Ehken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37(1):35-44. doi:10.1093/eurheartj/ehv337.
137. Yuan P, Yuan XT, Sun XY, et al. Exercise training for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;178:142-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.161.
138. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1032-43. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002130. Erratum in: *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1143.
139. Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2015;15:40. doi:10.1186/s12890-015-0031-1.
140. Steppan J, Diaz-Rodriguez N, Barodka VM, et al. Focused Review of Perioperative Care of Patients with Pulmonary Hypertension and Proposal of a Perioperative Pathway. *Cureus*. 2018;10(1):e2072. doi:10.7759/cureus.2072.
141. Thangamathesvaran L, Armenia SJ, Merchant AM. The effect of pulmonary hypertension on inpatient outcomes of laparoscopic procedures. *Updates Surg*. 2018;70(4):521-8. doi:10.1007/s13304-018-0556-y.
142. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2015;70(1):56-70. doi:10.1111/anae.12831.
143. Sarkar MS, Desai PM. Pulmonary hypertension and cardiac anesthesia: Anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(2):116-22. doi:10.4103/aca.ACA_123_17.
144. Diaz-Gómez JL, Ripoll JG, Mira-Avendano I, et al. Multidisciplinary Perioperative Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *South Med J*. 2018;111(1):64-73. doi:10.14423/SMJ.0000000000000755.
145. Pulmonary hypertension. Edited by S. N. Avdeev. Moscow. GEOTAR-Media. 2019. 608 p. (In Russ.) Легочная гипертензия. Под редакцией С.Н. Авдеева. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2019. 608 с.
146. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565-86. doi:10.1016/j.chest.2018.11.030.
147. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580-7. doi:10.1161/01.cir.70.4.580.
148. Björnsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(1):16-25. doi:10.1016/s0025-6196(12)65277-x.
149. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132(25):2403-11. doi:10.1161/CIRCUATIONAHA.115.018435.
150. Ngian GS, Stevens W, Prior D, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R213. doi:10.1186/ar4051.
151. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation*. 2014;129(1):57-65. doi:10.1161/CIRCUATIONAHA.113.004526.
152. Said K. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: Contemporary data from COMPERRA registry. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):48-52. doi:10.5339/gcsp.2014.25.
153. Roldan T, Rios JJ, Villamañan E, Waxman AB. Complications associated with the use of oral anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension from two referral centers. *Pulm Circ*. 2017;7(3):692-701. doi:10.1177/2045893217721903.

154. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):268-76. doi:10.1111/j.1747-0803.2012.00633.x.
155. Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2019;25(1):25-33. (In Russ.) Гончарова Н.С., Симакова М.А., Моисеева О.М. Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):25-33.
156. Ammass N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):768-72. doi:10.1016/0735-1097(96)00196-9.
157. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
158. Jentzer JC, Mathier MA. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2016;31(6):369-85. doi:10.1177/0885066615583652.
159. Condliffe R, Kiely DG. Critical care management of pulmonary hypertension. *BJA Education*. 2017;17(7):228-34.
160. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1453-60. doi:10.1183/09031936.00037711.
161. Rajdev A, Garan H, Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55(2):180-6. doi:10.1016/j.pcad.2012.06.002.
162. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81. doi:10.1056/NEJM199207093270203.
163. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2009;18(111):29-34. doi:10.1183/09059180.00011111.
164. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1895-902. doi:10.1093/eurheartj/ehi283.
165. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(4):691-4. doi:10.1183/09031936.06.00057906.
166. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, T et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1257-63. doi:10.1164/rccm.200603-358OC.
167. Frost AE, the STEP investigators. STEP-open label extension: long-term benefits of inhaled iloprost (ILO) addition to bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175: Suppl., A1001.
168. Zheng Y, Yang T, Chen G, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):13-21. doi:10.1007/s00228-013-1583-8.
169. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):357-418. doi:10.1124/pr.115.011833.
170. Miyagawa K, Emoto N. Current state of endothelin receptor antagonism in hypertension and pulmonary hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2014;8(5):202-16. doi:10.1177/1753944714541511.
171. Aversa M, Porter S, Granton J. Comparative safety and tolerability of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Drug Saf*. 2015;38(5):419-35. doi:10.1007/s40264-015-0275-y.
172. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):529-35. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.050.
173. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al.; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
174. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009;135(1):122-9. doi:10.1378/chest.08-1028.
175. Rivera-Lebron BN, Risbano MG. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(6):233-44. doi:10.1177/1753465817696040.
176. Vachiery JL, Hoeper MM, Peacock AJ, et al. Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLIBris Tracking Study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(4):399-406. doi:10.1016/j.healun.2016.04.013.
177. Shapiro S, Pollock DM, Gillies H, et al. Frequency of edema in patients with pulmonary arterial hypertension receiving ambrisentan. *Am J Cardiol*. 2012;110(9):1373-7. doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.040.
178. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-23. doi:10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
179. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9. doi:10.1183/09031936.04.00028404.
180. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-100. doi:10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
181. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al.; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
182. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27(5):589-95. doi:10.1093/eurheartj/ehi728.
183. Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(4):223-31. doi:10.1067/mcp.2001.114667.
184. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):405-13. doi:10.1183/13993003.02044-2014.
185. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327(3):736-45. doi:10.1124/jpet.108.142976.
186. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al.; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. doi:10.1056/NEJMoa1213917.
187. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):1-8. doi:10.1016/j.jchf.2014.07.013.
188. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):594-604. doi:10.1016/S2213-2600(19)30091-8.
189. Grünig E, Ohnesorge J, Benjamin N, et al. Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment. *Respiration*. 2017;94(1):26-37. doi:10.1159/000470916.
190. Chrysant SG. Effectiveness and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with cardiovascular disease and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(5):475-83. doi:10.1007/s11906-013-0377-9.
191. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57. doi:10.1056/NEJMoa050010. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;354(22):2400-1.
192. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1149-53. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.056.
193. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1124-31. doi:10.1093/eurheartj/ehq011.
194. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151(4):851.e1-5. doi:10.1016/j.ahj.2005.09.006.
195. Martynuk TV, Chazova IE. The role of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2012;(2):23-9. (In Russ.) Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Роль sildenafil в лечении пациентов легочной артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2012;(2):23-9.
196. Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017;151(2):468-80. doi:10.1016/j.chest.2016.05.024.
197. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al.; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. doi:10.1056/NEJMoa1209655.
198. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):361-71. doi:10.1016/S2213-2600(16)30019-4.
199. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874-80. doi:10.1183/09031936.00137511.
200. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33. doi:10.1056/NEJMoa1503184.
201. Lang I, Gaine S, Galie N, et al. Effect of selexipag on long term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving one, two or no PAH therapies at baseline: results from the GRIPHON study [abstract 2365]. *Eur Heart J*. 2015;36(suppl 1):381-2.
202. Fox BD, Shtrachman O, Langleben D, et al. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(12):1520-30. doi:10.1016/j.cjca.2016.03.004.

203. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):291-305. doi:10.1016/S2213-2600(16)00027-8. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):e34.
204. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):1095-102.
205. Vachiéry JL, Galie N, Barberà JA, et al.; AMBITION Study Group. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):194-202. doi:10.1016/j.healun.2018.11.006.
206. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37-47. doi:10.1007/s40256-017-0262-z.
207. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691-7. doi:10.1183/09031936.00116313.
208. Burks M, Stickel S, Galie N. Pulmonary Arterial Hypertension: Combination Therapy in Practice. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(4):249-57. doi:10.1007/s40256-018-0272-5.
209. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. doi:10.1183/13993003.02425-2016.
210. Politi MT, Caruson NA, Lescano J, et al. Switch from bosentan to macitentan in adult outpatients with pulmonary arterial hypertension: a real-world study *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(4S):S166.
211. Blok IM, van Riel ACMJ, van Dijk APJ, et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol*. 2017;227:51-52. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.211.
212. Kurzyńska M, Dąbrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2007;131(4):977-83. doi:10.1378/chest.06.1227.
213. Gorbachevsky SV, Pursanov MG, Shmalts AA, et al. Results of atrioseptostomy with stenting in patients with idiopathic and similar forms of pulmonary arterial hypertension. Thoracic and cardiovascular surgery. 2019;(2):100-13. (In Russ.) Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмалыц А.А. и др. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;(2):100-13.
214. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019;156(1):53-63. doi:10.1016/j.chest.2019.03.003.
215. Bartolome SD, Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. *Heart Fail Rev*. 2016;21(3):347-56. doi:10.1007/s10741-016-9562-7.
216. Sonneweber T, Pizzini A, Tancevski I, et al. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. *Intern Emerg Med*. 2020;15(4):573-85. doi:10.1007/s11739-020-02288-1.
217. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018.
218. Gatzoulis MA, Beghetti M, Landzberg MJ, Galie N. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: recent advances and future directions. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):340-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.024.
219. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115(8):1039-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386.
220. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19(5):431-5. doi:10.1017/S1047951109990771.
221. Bruch L, Winkelmann A, Sonntag S, et al. Fenestrated occluders for treatment of ASD in elderly patients with pulmonary hypertension and/or right heart failure. *J Interv Cardiol*. 2008;21(1):44-9. doi:10.1111/j.1540-8183.2007.00324.x.
222. Kretschmar O, Sglimbea A, Corti R, Knirsch W. Shunt reduction with a fenestrated Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(4):564-71. doi:10.1002/ccd.22556.
223. Janjua AM, Saleem K, Khan I, et al. Double flap patch closure of VSD with elevated pulmonary vascular resistance: an experience at AFIC/NIHD. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011;21(4):197-201.
224. Talwar S, Keshri VK, Choudhary SK, et al. Unidirectional valved patch closure of ventricular septal defects with severe pulmonary arterial hypertension: hemodynamic outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2570-5. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.10.052.
225. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, et al.; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):27-32. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.078.
226. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al.; MAESTRO Study Investigators. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019;139(1):51-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575.
227. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e4827. doi:10.1097/MD.00000000000004827.
228. Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):103-24. doi:10.1016/j.rdc.2013.10.001.
229. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1285-93. doi:10.1164/rccm.200909-1331PP.
230. Cottin V. Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites [Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease]. *Rev Mal Respir*. 2006;23(4 Suppl):13S61-72. French.
231. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al.; ItinAIR-Sclérodermie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):304-8. doi:10.1093/rheumatology/ken488.
232. Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, Steen VD; PHAROS Investigators. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2172-9. doi:10.3899/jrheum.101243.
233. Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(8):1339-49. doi:10.1002/art.40862.
234. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):55-62. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.03.002.
235. Gupta S, Gupta A, Rehman S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease is highly prevalent in scleroderma patients undergoing lung transplantation. *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00168-2018. doi:10.1183/23120541.00168-2018.
236. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-94. doi:10.1378/chest.10-0260.
237. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al.; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203301.
238. Volkov AV, Martynuk TV. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(4):474-85. (In Russ.) Волков А.В., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):474-85.
239. Coghlan J, Denton, C.P. Aggressive combination therapy for treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2018;3(1):30-8.
240. Günther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2995-3005. doi:10.1002/art.34501.
241. Lammi MR, Mathai SC, Saketkoo LA, et al.; Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Investigators. Association Between Initial Oral Therapy and Outcomes in Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):740-8. doi:10.1002/art.39478.
242. Coghlan JG, Galie N, Barberà JA, et al.; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1219-27. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210236.
243. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):422-6. doi:10.1136/annrheumdis-2015-209087.
244. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52. doi:10.1097/TP.0000000000001229.
245. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, et al.; National Pulmonary Hypertension Service Research Collaboration of the United Kingdom and Ireland. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):770-9. doi:10.1016/j.healun.2016.12.014.
246. Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension. *Liver Transpl*. 2009;15(1):30-6. doi:10.1002/lt.21533.
247. Correale M, Palmiotti GA, Lo Storto MM, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to the future. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(5):515-28. doi:10.1111/eci.12427.

248. Mermis J, Gu H, Xue B, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α /platelet derived growth factor axis in HIV-associated pulmonary vascular remodeling. *Respir Res.* 2011;12(1):103. doi:10.1186/1465-9921-12-103.
249. Spikes L, Dalvi P, Tawfik O, et al. Enhanced pulmonary arteriopathy in simian immunodeficiency virus-infected macaques exposed to morphine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(11):1235-43. doi:10.1164/rccm.201110-1909OC.
250. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS.* 2010;24(1):67-75. doi:10.1097/QAD.0b013e328331c65e.
251. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012;142(2):448-456. doi:10.1378/chest.11-1460.
252. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1433-9. doi:10.1164/rccm.200204-330OC.
253. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2016;316(2):191-210. doi:10.1001/jama.2016.8900.
254. Cicalini S, Chinello P, Grilli E, Petrosillo N. Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients: a review of the literature. *Curr HIV Res.* 2009;7(6):589-96. doi:10.2174/157016209789973583.
255. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(2):99-107. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00245.x.
256. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(4):411-22. doi:10.2174/vhrm.2006.2.4.411.
257. Chinello P, Petrosillo N. Pharmacological treatment of HIV-associated pulmonary hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(5):715-25. doi:10.1586/17512433.2016.1151785.
258. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23(2):321-6. doi:10.1183/09031936.03.00057703.
259. Kaufmann P, Niglis S, Bruderer S, et al. Effect of lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of selexipag an oral prostacyclin receptor agonist and its active metabolite in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):670-7. doi:10.1111/bcp.12650.
260. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1212-7. doi:10.1164/rccm.200404-445OC.
261. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(1):92-8. doi:10.1183/09031936.00094808.
262. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1518-34. doi:10.1183/13993003.00026-2016.
263. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(18):1976-97. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.540.
264. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation.* 2011;124(2):164-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866.
265. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation.* 2013;128(5):502-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458.
266. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1701886. doi:10.1183/13993003.01886-2017.
267. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al.; Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction (SIOVAC) investigators. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2018;39(15):1255-64. doi:10.1093/eurheartj/ehx700.
268. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax.* 2014;69(2):116-22. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203746.
269. Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160111. doi:10.1183/16000617.0111-2016.
270. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, et al. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(3):669-74.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.02.062.
271. Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170105. doi:10.1183/16000617.0105-2017.
272. Kataoka M, Inami T, Kawakami T et al. Balloon Pulmonary Angioplasty (Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty) for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Japanese Perspective. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(14):1382-8. doi:10.1016/j.jcin.2019.01.237.
273. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-29. doi:10.1056/NEJMoa1209657.
274. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76(2):485-8. doi:10.1253/circ.j.11-1217.
275. Siwa K, van Hagen IM, Budts W, et al.; ROPAC investigators. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1119-28. doi:10.1002/ehf.594. Epub 2016 Jul 7. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):439.
276. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
277. Makino Y, Matsuda Y, Mitani M, et al. Risk factors associated with preterm delivery in women with cardiac disease. *J Cardiol.* 2012;59(3):291-8. doi:10.1016/j.jicc.2011.11.006.
278. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(3):91-134. (In Russ.) Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(3):91-134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
279. Pijuan-Domènech A, Galian L, Goya M, et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Cardiol.* 2015;195:149-54. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.076.
280. Vigil M, Kaemmerer M, Niggemeyer E, et al. Sexuality and reproductive health in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):538-41. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.025.
281. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009;30(3):256-65. doi:10.1093/eurheartj/ehn597.
282. Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, et al. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. *Heart.* 2017;103(23):1854-9. doi:10.1136/heartjnl-2017-311758.
283. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):431-7. doi:10.1183/16000617.00079-2016.
284. Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(5):681-8. doi:10.1055/s-0033-1355438.
285. Hsu CH, Gombert-Maitland M, Glassner C, Chen JH. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011;(172):6-14. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02711.x.
286. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg.* 2009;108(3):777-85. doi:10.1213/ane.0b013e31819367aa.
287. Ireland LD, Gatter M, Chen AY. Medical Compared With Surgical Abortion for Effective Pregnancy Termination in the First Trimester. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):22-8. doi:10.1097/AOG.0000000000000910.
288. Hemmes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ.* 2015;5(3):435-65. doi:10.1086/682230.
289. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016;316(9):952-61. doi:10.1001/jama.2016.12126.
290. Kalaranta A, Kaasalainen T, Seuri R, et al. Fetal radiation dose in computed tomography. *Radiat Prot Dosimetry.* 2015;165(1-4):226-30. doi:10.1093/rpd/ncv097. Erratum in: *Radiat Prot Dosimetry.* 2017;177(3):359-360.
291. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012;40(4):881-5. doi:10.1183/09031936.00141211.
292. Treinen KA, Loudon C, Dennis MJ, Wier PJ. Developmental toxicity and toxicokinetics of two endothelin receptor antagonists in rats and rabbits. *Teratology.* 1999;59(1):51-9. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199901)59:1<51::AID-TERA10>3.0.CO;2-I.
293. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. 2015 RCOG Green-top Guideline No. 37a. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
294. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401-7. doi:10.1182/blood-2005-02-0626.
295. Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, et al. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. *J Res Med Sci.* 2013;18:73-6.
296. Martin SR, Edwards A. Pulmonary Hypertension and Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;134(5):974-987. doi:10.1097/AOG.0000000000003549. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):978.
297. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D42-50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032.

298. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013;143(5):1330-6. doi:10.1378/chest.12-0528.
299. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1133-7; discussion 5A-6A. doi:10.1097/0000542-200506000-00012.
300. Bautin AE, Yakubov AV, Kokonina YuA, et al. Anesthesiological support and intensive therapy in the perioperative period of abdominal delivery in pregnant women with pulmonary arterial hypertension. *Anesthesiology and resuscitation*. 2016;(6):455-61. (In Russ.) Баутин А.Е., Якубов А.В., Коконина Ю.А. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде абдоминального родоразрешения у беременных с легочной артериальной гипертензией. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;(6):455-61.
301. Hill W, Holy R, Traiger G. EXPRESS: Intimacy, Contraception, and Pregnancy Prevention in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Are We Counseling Our Patients? *Pulm Circ*. 2018;10(4):2045894018785259. doi:10.1177/2045894018785259. Epub ahead of print.
302. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006;32(2):75-81. doi:10.1783/147118906776276486.
303. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66. doi:10.1056/NEJMoa111840.
304. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. doi:10.1136/bmj.b2890.
305. Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944. doi:10.1136/bmj.e4944.
306. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2196-201. doi:10.1093/humrep/dem153.
307. Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, et al. Contraception and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1728-34, 1734a-1734b. doi:10.1093/eurheartj/ehv141.
308. Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD001324. doi:10.1002/14651858.CD001324.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD001324.
309. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception*. 1999;59(2):79-83. doi:10.1016/s0010-7824(99)00011-6.
310. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29 Suppl 1:1-14. doi:10.3109/09513590.2013.774591.
311. Jesam C, Cocho L, Salvatierra AM, et al. A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate. *Contraception*. 2016;93(4):310-6. doi:10.1016/j.contraception.2015.12.015.
312. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39(3):589-96. doi:10.1183/09031936.00092311.
313. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;144(1):160-8. doi:10.1378/chest.12-2417.
314. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(10 Pt 2):1160-4. doi:10.1067/mje.2002.123962.
315. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-41. doi:10.1164/rccm.200604-547OC.
316. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(9):943-53. doi:10.1016/j.echo.2010.06.029.
317. Smith BC, Dobson G, Dawson D, et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):41-51. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.084.
318. Grüning E, Peacock AJ. Imaging the heart in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir Rev*. 2015;24(138):653-64. doi:10.1183/16000617.0058-2015.
319. Wright LM, Dwyer N, Celermaier D, et al. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):733-46. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.022.
320. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1214-9. doi:10.1016/s0735-1097(02)01744-8.
321. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1299-309. doi:10.1378/chest.10-2015.
322. Baggen VJ, Leiner T, Post MC, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3771-80. doi:10.1007/s00330-016-4217-6.
323. Kang KW, Chang HJ, Kim YJ, et al. Cardiac magnetic resonance imaging-derived pulmonary artery distensibility index correlates with pulmonary artery stiffness and predicts functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2011;75(9):2244-51. doi:10.1253/circj.10-1310.
324. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):100-6. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000338.
325. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):362-8. doi:10.1016/j.healun.2014.08.020.
326. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001;17(4):647-52. doi:10.1183/09031936.0117406470.
327. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106(3):319-24. doi:10.1161/01.cir.0000022687.18568.2a.
328. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1193-8. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
329. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):771-5. doi:10.1093/eurjhf/hft044.
330. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112(6):828-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
331. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(2):159-73. doi:10.1016/j.healun.2009.09.003.
332. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700578. doi:10.1183/13993003.00578-2017. Erratum in: *Eur Respir J*. 2018;51(1).
333. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, et al. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2013;8(9):e72013. doi:10.1371/journal.pone.0072013.
334. Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, et al. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2016;17(1):88. doi:10.1186/s12931-016-0396-6.
335. Rosenthal JL, Jacob MS. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):477-84. doi:10.1007/s11897-014-0225-5.
336. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007;131(2):402-9. doi:10.1378/chest.06-1758.
337. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
338. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):780-90. doi:10.1016/S2213-2600(19)30250-4.
339. Yudkina NN, Nikolaeva EV, Martynyuk TV, Volkov AV. Clinical subtypes of systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension. *Cardiologicheskii Bulletin*. 2017;XII(4):66-75. (In Russ.) Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., Волков А.В. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2017;XII(4):66-75.
340. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242.
341. Kazymly AV, Ryzhkov AV, Simakova MA, et al. The importance of two-dimensional echocardiography in assessing the severity of patients with pulmonary hypertension. *Kardiologija*. 2016;56(1):25-30. (In Russ.) Казымлы А.В., Рыжков А.В., Симакова М.А. и др. Значение двухмерной эхокардиографии в оценке степени тяжести пациентов с легочной гипертензией. *Кардиология*. 2016;56(1):25-30.
342. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19(12):1845-55. doi:10.1053/ehj.1998.
343. Provencher S, Chemla D, Hervé P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;27(1):114-20. doi:10.1183/09031936.06.00042705.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Авдеев Сергей Николаевич (Москва). Российское респираторное общество
2. Барбараш Ольга Леонидовна (Кемерово). Российское кардиологическое общество
3. Баутин Андрей Евгеньевич (Санкт-Петербург). Федерация анестезиологов и реаниматологов России
4. Волков Александр Витальевич (Москва). Ассоциация ревматологов России
5. Веселова Татьяна Николаевна (Москва). Национальный конгресс лучевых диагностов
6. Галявич Альберт Сарварович (Казань). Российское кардиологическое общество
7. Гончарова Наталья Сергеевна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
8. Горбачевский Сергей Валерьевич (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
9. Данилов Николай Михайлович (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
10. Еременко Александр Анатольевич (Москва). Федерация анестезиологов и реаниматологов России
11. Мартынюк Тамара Витальевна (Москва). Российское кардиологическое общество
12. Моисеева Ольга Михайловна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
13. Саидова Марина Абдулатиповна (Москва). Российское кардиологическое общество
14. Сергиенко Владимир Борисович (Москва). Национальный конгресс лучевых диагностов
15. Симакова Мария Александровна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
16. Стукалова Ольга Владимировна (Москва). Национальный конгресс лучевых диагностов
17. Чазова Ирина Евгеньевна (Москва). Российское кардиологическое общество
18. Чернявский Александр Михайлович (Новосибирск). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
19. Шалаев Сергей Васильевич (Тюмень). Российское кардиологическое общество
20. Шмальц Антон Алексеевич (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
21. Царева Наталья Анатольевна (Москва). Российское респираторное общество

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, доступности медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 19-23).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог
2. Врач-пульмонолог
3. Врач-ревматолог
4. Врач анестезиолог-реаниматолог
5. Врач-сердечно-сосудистый хирург
6. Врач лучевой диагностики
7. Врач общей практики

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Таблица 19

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Можно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 20

УДД доказательств согласно рекомендациям ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов.
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 21

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 22

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 23

**Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

См. таблицы 10, 11, 12, 15.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм действий врача при обследовании пациента с легочной гипертензией

См. таблицы 1, 5-8, 13, 14, 16, 17.

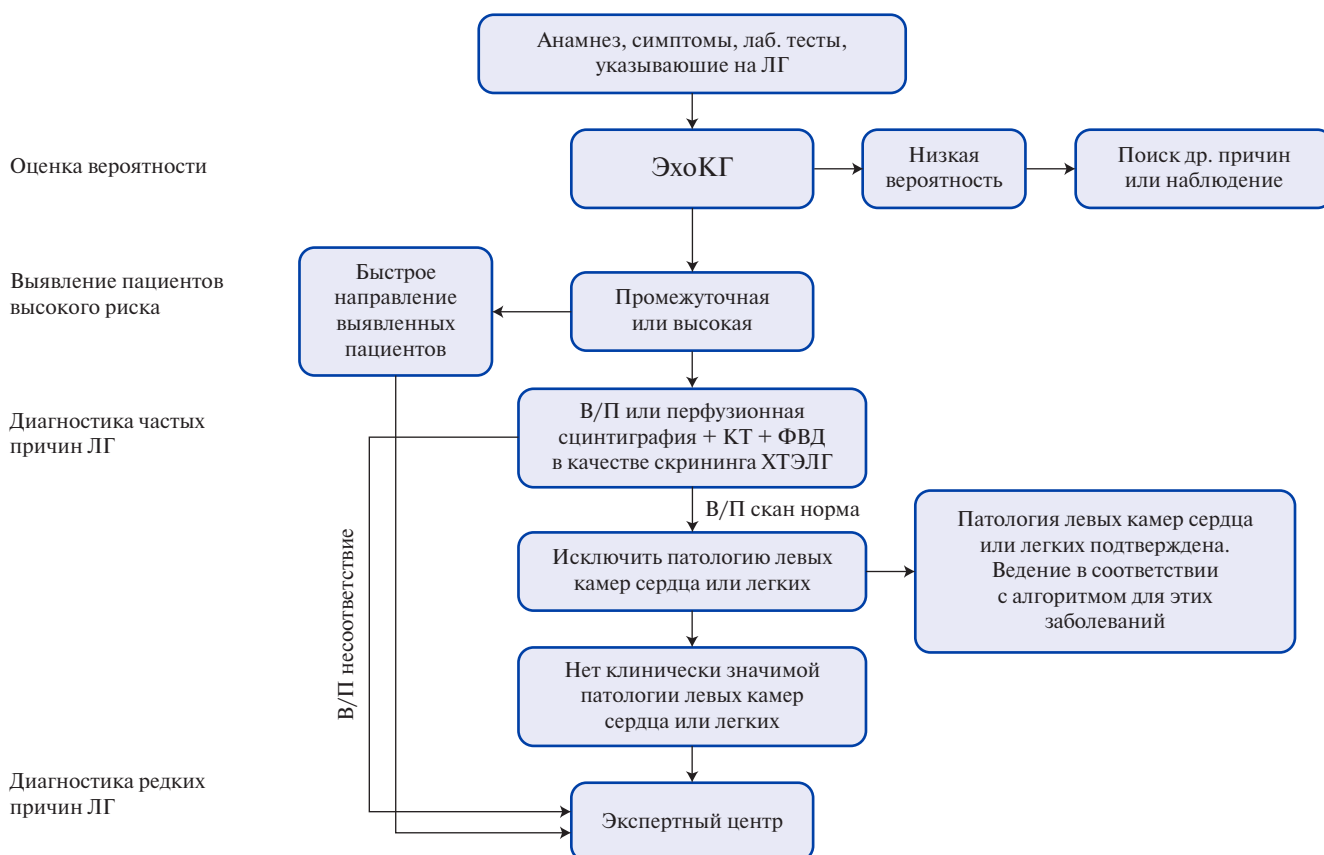


Рис. 1. Диагностика ЛГ и ее причин: первичное обследование пациентов с исключением частых причин и их маршрутизация в зависимости от вероятности наличия ЛАГ или ХТЭЛГ (адаптировано из Frost A, et al. Eur Respir J. 2019;53(1). pii: 1801904) [43].

Примечание: В/П сцинтиграфия легких в качестве скринингового метода может быть заменена на перфузионную сцинтиграфию легких в сочетании с рентгенографией грудной клетки или КТ органов грудной клетки в сочетании с комплексной оценкой ФВД. При отсутствии возможности выполнения перфузионной сцинтиграфии легких может быть выполнена МСКТ-ангиопульмонография.

Сокращения: В/П — вентиляционно-перфузионная, КТ — компьютерная томография, ЛГ — легочная гипертензия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ФВД — функция внешнего дыхания, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

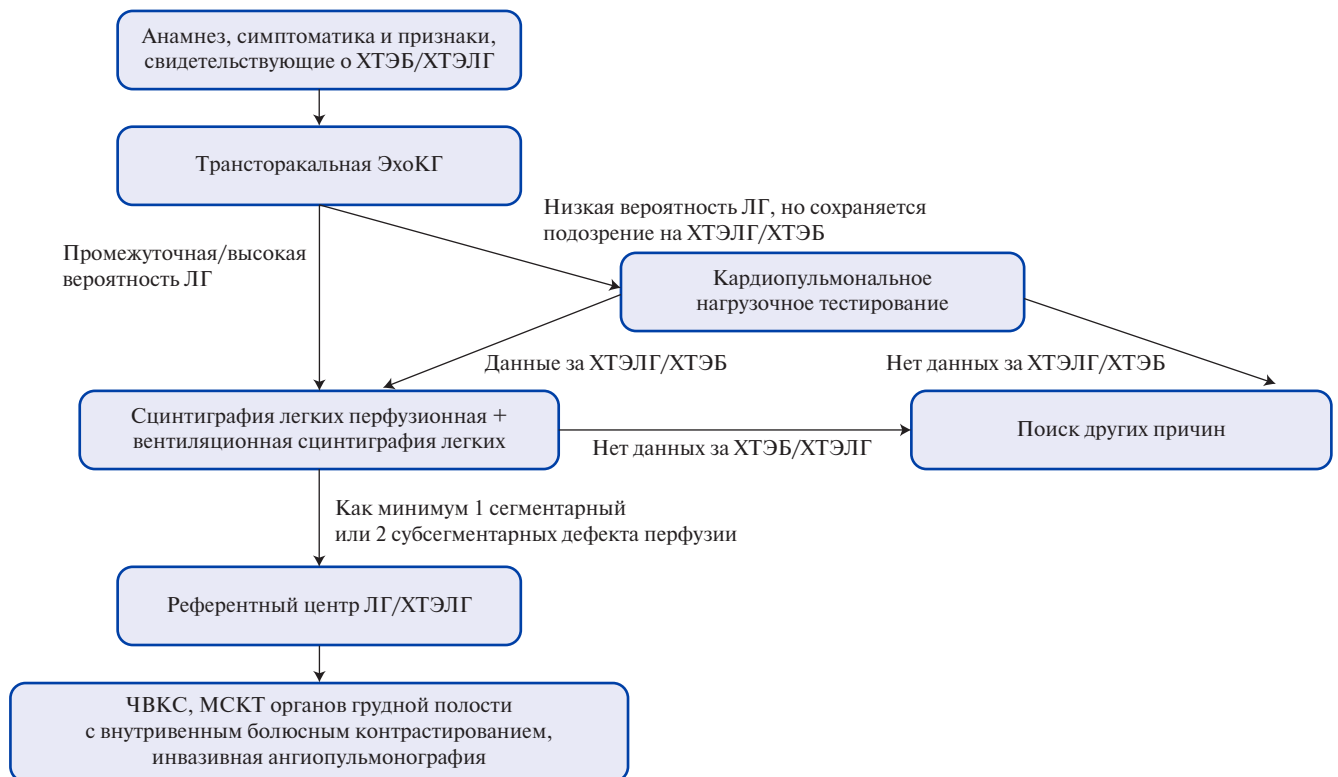


Рис. 3. Алгоритм обследования больного с подозрением на ХТЭЛГ и ХТЭБ (адаптировано из Wilkens H, et al., 2018) [33].

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ХТЭБ — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца, ЭхоКГ — эхокардиография.

Приложение Б2. Алгоритм действий врача при определении тактики лечения пациента с ЛАГ

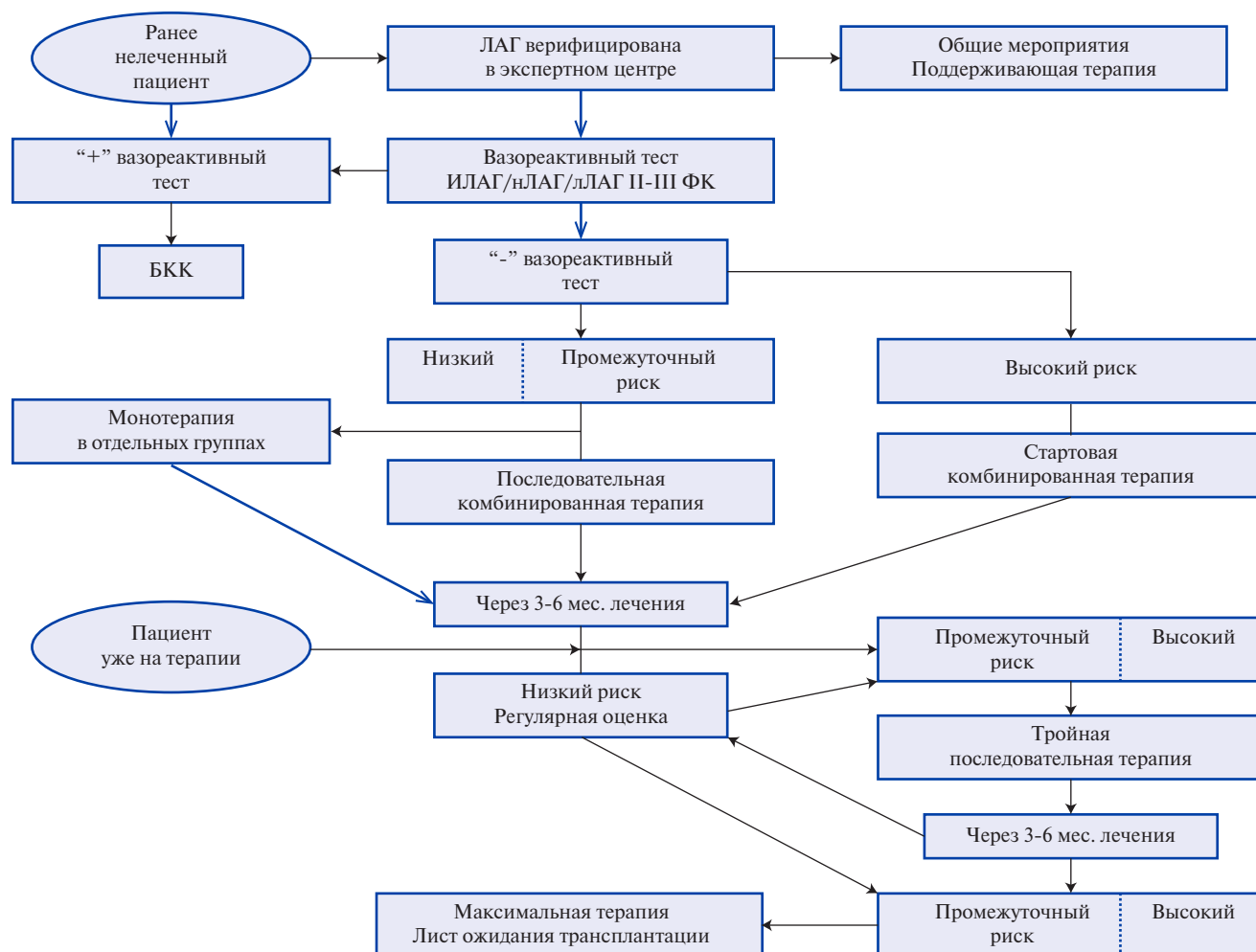


Рис. 2. Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ЛАГ [10].

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, лЛАГ — лекарственно-индуцированная легочная артериальная гипертензия, нЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ФК — функциональный класс.

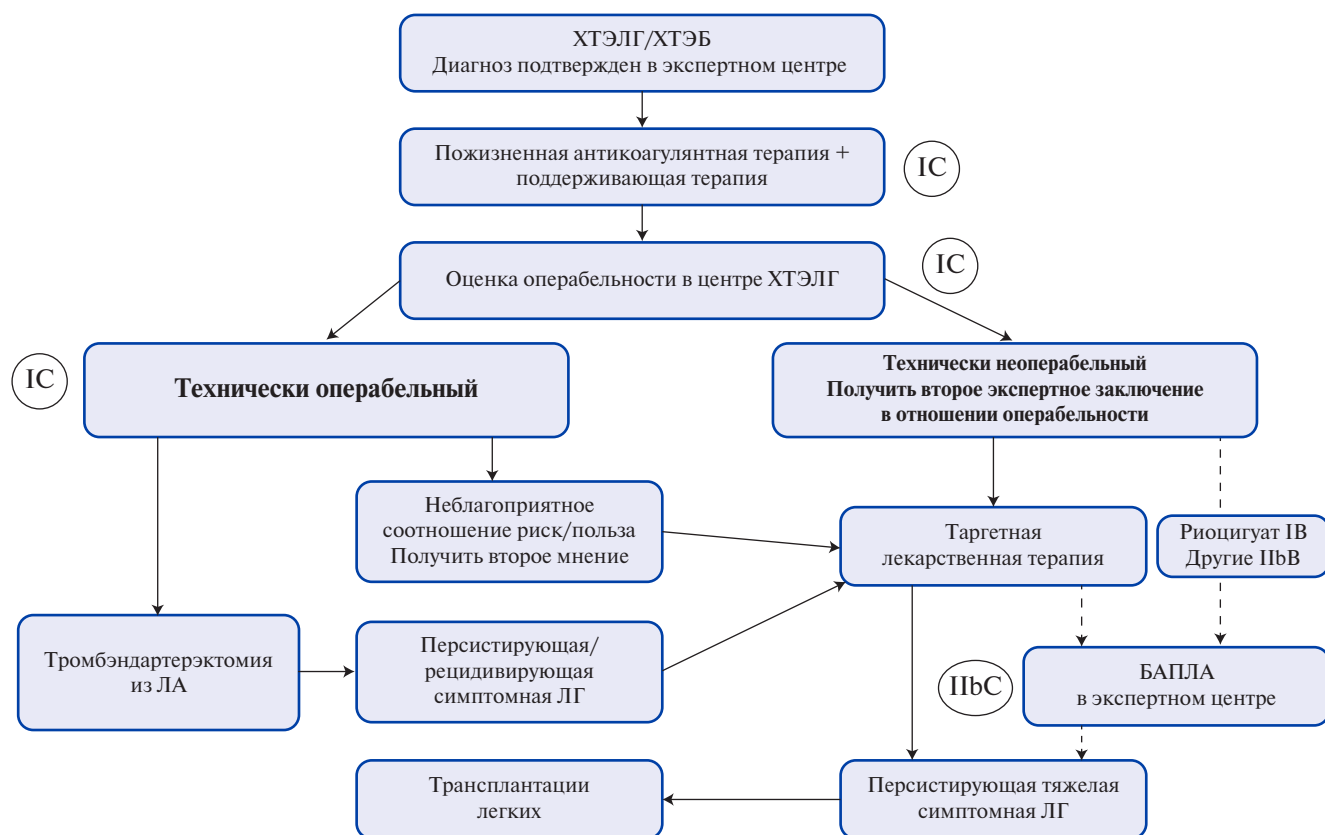


Рис. 4. Алгоритм лечения ХТЭЛГ (адаптировано из [6]).

Сокращения: БАПЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ХТЭБ — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Приложение В. Информация для пациента

ЛГ — это состояние, при котором происходит повышение давления в сосудах легких в результате разнообразных причин и заболеваний. Наиболее часто ЛГ развивается на фоне исходно существующих заболеваний сердца, легких, тромботических состояний и системных заболеваний соединительной ткани. Более редкими причинами для возникновения ЛГ являются хронические заболевания печени и ВИЧ-инфекция. Однако бывают ситуации, когда не удастся обнаружить причину ЛГ, и в таком случае ЛГ называют идиопатической ЛАГ.

Симптоматика ЛГ неспецифична и обычно характеризуется одышкой при ФН, которая прогрессирует со временем; общей слабостью, сердцебиением. Боли в грудной клетке, головокружения и синкопальные состояния при ФН являются крайне неблагоприятными симптомами. А появление отеков нижних конечностей, увеличение в объеме живота, набухание и пульсация вен шеи являются признаками тяжелой недостаточности правых камер сердца и свидетельствуют о далеко зашедшей стадии заболевания.

ЛАГ встречается у людей всех возрастов, рас, как у мужчин, так и у женщин. Врачи разных специальностей могут диагностировать и лечить ЛГ. Объем исследований, выполняемый при ЛГ, достаточно большой и включает в себя прежде всего ЭхоКГ, исследование функции легких, КТ органов грудной клетки с контрастированием, ультразвуковое исследование брюшной полости и выполнение разнообразных исследований крови. Выявление причины ЛГ может потребовать консультации пульмонолога, ревматолога, инфекциониста. Однако наибольший опыт в ведении пациентов с ЛГ, прежде всего, имеют врачи-кардиологи, в особенности работающие в специализированных центрах, где существует возможность выполнения зондирования камер сердца — исследования, без которого невозможно поставить окончательный диагноз и определить тактику ведения больного с ЛГ.

Принципиально выделяют три варианта ЛГ с различными цифрами давления в камерах сердца и легочной артерии: прекапиллярная (артериальная), посткапиллярная (венозная) и смешанная (артериальная + веноз-

ная) ЛГ. Охарактеризовать гемодинамический вариант возможно только во время проведения инвазивного метода исследования — зондирования камер сердца. Данное исследование является принципиальным как для верификации самого диагноза ЛГ, установления его типа, так и для определения возможности назначения БКК или специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ. Наличие венозной (посткапиллярной) ЛГ является противопоказанием для назначения специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ, поскольку ассоциировано с увеличением госпитализаций с нарастанием признаков СН и смертности.

ЛАГ, в зависимости от этиологии, может возникать в различном возрасте и развиваться с различной скоростью: как постепенно, на фоне предсуществующего заболевания (врожденного порока сердца, склеродермии, патологии легких и т.д.), так и достаточно стремительно у пациента без видимых причин, как это происходит в случае с идиопатической ЛАГ.

Учитывая, что одышка при ФН является одним из основных симптомов ЛГ, пациенту с ЛГ потребуется пересмотреть ежедневную физическую активность. Большинство пациентов, живущих с ЛГ, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Следует определить приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет сконцентрироваться на важных делах. Цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения — достаточным. Заблаговременное планирование поездок и достаточное время позволят не торопиться и не усугублять симптомы ЛГ. Большинству пациентов со временем приходится оставить ранее выполняемую работу и искать новую, более легкую.

В настоящее время не установлено как влияют физические упражнения на прогноз при ЛГ. Не существует определенных программ лечебной физкультуры именно для пациентов с ЛАГ. Объем допустимых безопасных ФН определяется после всестороннего обследования в экспертном центре ЛАГ врачом-кардиологом-специалистом по ЛАГ. Соревновательные виды спорта, подъем тяжестей нежелательны для пациентов с ЛАГ. В большинстве случаев объем допустимой ФН определяется симптомами заболевания. Кроме того, обсуждение ФН возможно только у пациентов, находящихся на оптимальной специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ при отсутствии таких симптомов, как головокружения/потери сознания, нарушения ритма, кровохарканье, отеки нижних конечностей.

Необходимо следовать следующим правилам, чтобы не нанести вред: занятие физическими упражнениями необходимо остановить при появлении таких признаков, как общая слабость, усталость, ощущение сдавливания в грудной клетке, учащенного сердцебиения, головокружения или чрезмерной одышки. Между упражнениями используйте достаточное время для восстановления. Избегайте физической активности на улице при низкой или высокой температуре, высокой влажности.

Пациентам с ЛАГ нежелательны пребывание в сауне и другие виды гидротерапии, а также массаж и физиотерапевтические воздействия.

Пациентам с ЛАГ нежелательно пребывание в условиях высокогорья (>2000 м над уровнем моря) или занятия дайвингом.

Желательно, чтобы члены семьи и близкие друзья были информированы Вами об имеющемся у Вас заболевании. Поддержка близких как в бытовом, так и психологическом отношении может существенно облегчить ежедневную нагрузку и эмоциональное бремя. Обращение за помощью к медицинскому психологу, активное участие в группах поддержки пациентов могут положительно повлиять на принятие Вами заболевания, адаптацию к неопределенности, связанной с серьезным хроническим угрожающим жизни заболеванием, и конструктивную совместную работу с лечащим врачом.

Пациенткам с ЛАГ противопоказана беременность, учитывая высокий риск материнской летальности как во время беременности, так и в послеродовом периоде. Даже в случае успешного родоразрешения течение ЛАГ существенно ухудшается после родоразрешения. Беременная пациентка с ЛАГ должна быть проконсультирована врачом-кардиологом-специалистом по ЛАГ экспертного перинатального центра как можно быстрее с момента выявления беременности для определения тактики ведения. Следует иметь в виду, что большинство препаратов специфической терапии способны вызывать уродства и аномалии развития у плода. Тем не менее объем специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ во время беременности должен определяться тяжестью заболевания и риском летальности. Поскольку грудное вскармливание является большой нагрузкой, то рекомендуется подавление лактации у пациенток с ЛАГ.

Если запланировано оперативное вмешательство, необходима консультация врача-кардиолога-специалиста по ЛАГ в экспертном центре. Важно понимать, что решение о целесообразности, сроках, методах обезболивания должно приниматься командой специалистов, которая включает врача-кардиолога, врача-реаниматолога-анестезиолога и непосредственно оперирующего врача-хирурга. Предпочтение отдается регионарной, а не общей анестезии. По возможности пациенты с ЛАГ должны направляться для выполнения плановых оперативных вмешательств в крупные экспертные центры ЛГ.

Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая может стать причиной смерти. Рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа и пневмококка. Исключением могут быть пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани и ВИЧ-инфекцией, решение о вакцинации у которых должно приниматься с учетом активности основной патологии ревматологами и инфекционистами.

При ЛГ нет каких-либо специальных диет или продуктов, которые могут усугубить болезнь.

При появлении отеков у пациентов с ЛАГ следует ограничить употребление поваренной соли и количество выпиваемой жидкости. Поваренная соль содержит натрий, который регулирует баланс жидкости в организме. Когда содержание жидкости в тканях увеличивается, объем крови также увеличивается, что сопровождается увеличением нагрузки на сердце. Допустимый объем выпиваемой жидкости определяется индивидуально лечащим доктором, но чаще всего не должен превышать более 2 литров за сутки.

Для нормализации водного баланса могут помочь следующие советы:

Следует измерять количество выпиваемой жидкости в течение суток, по крайней мере в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам. Супы, мороженое, желе также должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса — один из первых признаков задержки жидкости. Необходимо взвешиваться ежедневно утром натощак и записывать вес. При прибавке веса на 2 и более кг за неделю при прежнем режиме питания необходимо уведомить об этом своего врача.

При появлении или возобновлении головокружения или потерь сознания при ФН, кровохарканья, возникновении приступов сердцебиения следует незамедлительно сообщить об этом лечащему врачу.

Подробно на все вопросы, связанные с диагнозом “легочная гипертензия”, образом жизни и лечением, может ответить врач — специалист по ЛГ.

В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако существуют специфические препараты, созданные специально для пациентов с ЛАГ. Регулярный прием данных препаратов приводит к снижению ЛСС и улучшению наполнения кровью левых камер сердца, что сопровождается уменьшением одышки и увеличением переносимости ФН. Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подбирает адекватное состоянию пациента лечение. Все пациенты с ЛГ разные, поэтому подбор терапии осуществляется индивидуально.

Пациенту с установленным диагнозом ЛГ показано тщательное амбулаторное наблюдение. Частота визитов зависит от исходного состояния пациента и может варьировать от 1 мес. с момента старта специфической терапии до 3–6 мес. Требуется регулярный прием лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков — ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина** — международное нормализованное отношение ежемесячно, при приеме бозентана**, амбризентана** — ежемесячный контроль печеночных тестов и контроль уровня гемоглобина через 3 мес. с момента начала терапии.

ЛАГ не является противопоказанием для авиаперелетов. Однако пациентам с низкой сатурацией по кислороду в покое (пульсоксиметрия 90% и менее) целесообразно информировать авиакомпанию о возможной потребности в кислородной поддержке во время авиаперелета.

Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактной информации с ним.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

См. таблицу 9.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2021 ГОДУ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

- Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Батюшин М. М., Болдина М. В., Кршташич Г., Мацут Дж., Салухов В. В., Шимосава Т., Шустов В. В., Тарловская Е. И., Вртовец Б., Ваннер К., Айсанов З. Р., Арутюнов Г. П., Авдеев С. Н., Бабин А. П., Каттанео М., Чесникова А. И., Ежов М. В., Камилова У. К., Козиолова Н. А., Лопатин Ю. М., Митьковская Н. П., Мораис Ж., Галстян Г. Р., Сарыбаев А. Ш., Сугралиев А. Б., Явелов И. С., Есаян А. М., Золотовская И. А., Жангелова Ш. Б., Зырянов С. К., Мельников Е. С., Башкинов Р. А., Шляхто Е. В. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ COVID-19. РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ И РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА.....2021;26(9):135-151
- Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллюзек М. Ф., Баринаева И. В., Вицеля М. В., Давыдкин И. Л., Дундуа Д. П., Дупляков Д. В., Затеищikov Д. А., Золотовская И. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Моисеева О. М., Недогода С. В., Недошивин А. О., Никитин И. Г., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Репин А. Н., Сумин А. Н., Зотова Л. А., Тумян Г. С., Шляхто Е. В., Хатьков И. Е., Якушин С. С., Беленков Ю. Н. СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ.....2021;26(9):152-233
- Драпкина О. М., Концевая А. В. от имени рабочей группы
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИОМАРКЕРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ
СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ.....2021;26(9):129-134

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Karalliedde J.
THE ROLE OF SGLT2 INHIBITORS BEYOND GLUCOSE-LOWERING TO CARDIO-RENAL PROTECTION.....2021;26(3):84-90
- Аверков О. В.
РАННЕЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ЗА СЧЕТ ОТМЕНЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ, КАК УДАЧНЫЙ ПОДХОД
К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ2021;26(1):128-136
- Агарков Н. М., Охотников О. И., Корнеева С. И., Москалёва Е. О., Москалёв А. А., Коломиец В. И., Маркелова А. М., Маркелова Е. А.
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ
СИНДРОМЕ, НА ФОНЕ ХРОНОТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА, ЛИЗИНОПРИЛА И РОЗУВАСТАТИНА.....2021;26(2):90-95
- Аксентьев С. Б., Соловьева А. В., Юневич Д. С.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
НА ФОНЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....2021;26(7):102-108
- Ахильгова З. М., Ройтман А. П., Ракова Н. Г., Бугров А. В., Павловская Е. А., Застрожин М. С., Автандилов А. Г.
ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ
СИСТЕМЫ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....2021;26(5):130-137
- Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Платонова Е. В., Кошелевская Я. Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР
СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
12-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТРОЙНОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИН/ИНДАПАМИД/ПЕРИНДОПРИЛ У ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....2021;26(5):121-129
- Дружиков М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А.
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ2021;26(3):95-101
- Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Яковлев А. Н., Марин Т. В., Гагарина Ю. В.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИКАГРЕЛОР У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
НА ВЫПОЛНЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ "СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ"
В ПЕРИОДЕ 2022-2024ГГ2021;26(12):131-140
- Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Виллевалде С. В., Марин Т. В., Гагарина Ю. В.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДАПАГЛИФЛОЗИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ "СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ
КРОВООБРАЩЕНИЯ"2021;26(12):121-130
- Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Арабидзе Г. Г., Крякушкин В. Г.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ2021;26(1):158-165
- Конради А. О., Галевич А. С., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Недогода С. В., Недошивин А. О., Нечаева Г. И., Ратова Л. Г.,
Шапошник И. И. от имени участников программы КОНСОНАНС
РЕАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА КОНСИЛАР-Д24 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ПО ДАННЫМ ПРОГРАММЫ КОНСОНАНС2021;26(9):73-82
- Лебедева Н. Б., Чеснокова Л. Ю., Барбараш О. Л.
ВЛИЯНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА НА ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....2021;26(1):152-157

Недогода С. В. ДИУРЕТИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СВЕТЕ НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И МЕТААНАЛИЗОВ.....	2021;26(3):91-94
Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Лутова В. О., Полова Е. А., Власов Д. С., Бычкова О. И., Лабазникова В. А., Евдокимов К. С. ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ОРГАНОПРОТЕКЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛ+АМЛОДИПИН+РОЗУВАСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	2021;26(12):113-120
Обрезан А. Г., Филиппов А. Е., Обрезан А. А. КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ.....	2021;26(5):138-146
Овчинников А. Г., Борисов А. А., Жеребчикова К. Ю., Рябцева О. Ю., Гвоздева А. Д., Масенко В. П., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А. ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ НАГРУЗКИ И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: ПРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	2021;26(1):137-151
Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Потехина А. В., Вицень М. В., Агеев Ф. Т. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВАЛСАРТАН+САКУБИТРИЛ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ СЕРДЦЕ.....	2021;26(7):80-91
Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Остроумова Т. М. ПУЛЬСОВОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ.....	2021;26(1):119-127
Павлюк Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э. ИНТЕГРИРОВАННОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	2021;26(7):92-101
Поляков А. С., Тыренко В. В., Крюков Е. В., Носков Я. А. ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19.....	2021;26(8):76-82
Ромашенко О. В. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ ТРИМЕТАЗИДИНА В КАЧЕСТВЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	2021;26(6):106-114
Соколова А. В., Климова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ НА ВЕЛИЧИНУ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ И МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ У БОЛЬНЫХ С И БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА. МЕТААНАЛИЗ 15 ИССЛЕДОВАНИЙ.....	2021;26(3):75-83
Терещенко С. Н., Руксин В. В., Гапонова Н. И., Ткачева О. Н., Дупляков Д. В., Скибицкий В. В. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. МЕСТО ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ.....	2021;26(6):115-123
Цыганкова О. В., Веретюк В. В. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: НОВЫЕ ДАННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ.....	2021;26(4):81-92
Эюбова У. А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ И СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА.....	2021;26(8):83-88
КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА	
Fernando Alfonso, Nieves Gonzalo, Fernando Rivero, Javier Escaned THE YEAR IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2020: INTERVENTIONAL CARDIOLOGY.....	2021;26(2):141-159
Аншелес А. А., Сергиенко В. Б., Сеницын В. Е., Вахромеева М. Н., Коков А. Н., Завадовский К. В., Рыжкова Д. В., Каралкин А. В., Шурупова И. В., Поспелов В. А., Мигунова Е. В., Сайфуллина Г. Б., Дарий О. Ю., Журавлев К. Н., Ицкович И. Э., Гагарина Н. В., Hirschfeld C., Williams M. C., Shaw L. J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Pascual T. N. B., Raggi P., Villines T., Vitola J. V., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A. J. от имени группы исследователей INCAPS COVID ВЛИЯНИЕ ПЕРВОЙ ВОЛНЫ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) НА ОБЪЕМЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО СЕКТОРА МЕЖДУНАРОДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ INCAPS COVID ПОД ЭГИДОЙ МЕЖДУНАРОДНОГО АГЕНТСТВА ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ.....	2021;26(1):105-118
Antoniades Ch., Asselbergs F. W., Vardas P. ГОД В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ МЕДИЦИНЕ, 2020 Г.: ЦИФРОВОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ И ИННОВАЦИИ.....	2021;26(3):114-124
Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕГИСТР "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2" (АКТИВ) И РЕГИСТР "АНАЛИЗ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ИНФИЦИРОВАННЫХ В ПЕРИОД ВТОРОЙ ВОЛНЫ SARS-COV-2" (АКТИВ 2).....	2021;26(3):102-113
Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О. и др. МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕГИСТР "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2" (АКТИВ SARS-COV-2): АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ОСТРОЙ СТАДИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	2021;26(4):116-131
Гиляревский С. Р., Гаврилов Д. В., Гусев А. В. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА ЗАПИСЕЙ ЭЛЕКТРОННЫХ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ КАРТ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ.....	2021;26(5):147-155

Голухова Е. З., Сливнева И. В., Мамалыга М. Л., Марапов Д. И., Алехин М. Н., Скопин И. И., Антонова Д. Е. ПРОДОЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ СВОБОДНОЙ СТЕНКИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ДАННЫМ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ	2021;26(4):103-115
Конради А. О., Виллевальде С. В., Дупляков Д. В., Козленок А. В., Мельник О. В., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Недошивин А. О., Соловьева А. Е., Фокин В. А., Яковлев А. Н., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Шляхто Е. В. ОТКРЫТОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (РЕГИСТР) БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19) С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ИЛИ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ОБОСНОВАНИЕ, ДИЗАЙН, ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.....	2021;26(1):99-104
Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Архипов М. В., Галявич А. С., Козиолова Н. А., Ложкина Н. Г., Резник Е. В., Саласюк А. С., Фролов М. Ю., Чесникова А. И., Чумачек Е. В., Шпагина Л. А. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ЧАСТЬ I	2021;26(4):93-102
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2019. ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ЖУРНАЛОВ НАЦИОНАЛЬНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ.....	2021;26(2):160-162

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Брылякова Д. Н., Степанова Е. В., Зубарев Д. Д., Минеева Е. В., Кухарчик Г. А. ИНФАРКТ МИОКАРДА У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ ВСЛЕДСТВИЕ СПОНТАННОЙ ДИССЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ	2021;26(2):113-115
Джафарова О. Ю., Плотникова И. В., Свинцова Л. И. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТАНОВКИ ПРЕДСЕРДИЙ (ATRIAL STANDSTILL) У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА	2021;26(7):109-115
Козулин К. С., Кирилин В. В., Пантелеев О. О., Бородин Е. Е., Рябов В. В. НЕПРЕРЫВНАЯ ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА И ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА.....	2021;26(2):116-119
Пономаренко А. В., Моржанаев Е. А., Михеенко И. Л., Романов А. Б. РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РОБОТИЗИРОВАННОЙ МАГНИТНОЙ НАВИГАЦИИ У ПОДРОСТКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА И ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ЗАКРЫТИЯ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ОККЛЮДЕРОМ.....	2021;26(8):101-104
Россейкин Е. В., Павлюкова Е. Н., Скидан В. И., Кобзев Е. Е., Потопальский И. Д. ГЛОБАЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СТВОРОК АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО МЕТОДИКЕ ОЗАКИ ПРИ НИЗКОГРАДИЕНТНОМ КРИТИЧЕСКОМ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2021;26(8):95-100
Цыганкова О. В., Евдокимова Н. Е., Байрамова С. С., Сусеков А. В. СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАБДОМИОЛИЗ У ЖЕНЩИНЫ 60 ЛЕТ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2021;26(11):102-108
Чернявский М. А., Белова Ю. К., Комаха Б. Б., Сусанин Н. В., Ванюшкин А. Г., Соловьев В. А., Казанцев А. Н. ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕКАНАЛИЗАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С ДВУХСОСУДИСТЫМ КОРОНАРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ.....	2021;26(8):89-94
Шимкевич А. М. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИВАБРАДИНА И МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТА СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2021;26(9):83-87

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., от имени рабочей группы ESC РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО СПОРТИВНОЙ КАРДИОЛОГИИ И ФИЗИЧЕСКИМ ТРЕНИРОВКАМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ 2020	2021;26(5):335-407
Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Баутин А. Е., Волков А. В., Веселова Т. Н. и др. ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2020	2021;26(12):178-267
Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З. и др. ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2020	2021;26(7):190-260
Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М., Драгунов Д. О., Соколова А. В. и др. МИОКАРДИТЫ У ВЗРОСЛЫХ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2020	2021;26(11):136-182
Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Попов С. В. и др. НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ У ВЗРОСЛЫХ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	2021;26(5):223-268
Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козиолова Н. А. и др. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	2021;26(5):269-334
Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминуцкий Н. М., Голухова Е. З. и др. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2020	2021;26(7):128-189
Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST 2020	2021;26(3):125-193
Рабочая группа Российского кардиологического общества (РКО) ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2020	2021;26(4):149-202
Рабочая группа Российского кардиологического общества (РКО) БРАДИАРИТМИИ И НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2020	2021;26(4):203-245

Рабочая группа по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) РЕКОМЕНДАЦИИ ESC 2020 ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, РАЗРАБОТАННЫЕ СОВМЕСТНО С ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИЕЙ КАРДИОТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (EACTS)	2021;26(9):234-329
РЕКОМЕНДАЦИИ ESC 2020 ПО ВЕДЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА	2021;26(9):330-422

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Консенсус экспертов Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российского кардиологического общества, Российского респираторного общества, Союза реабилитологов России, Российского союза нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ БОЛЕЗНЬ COVID-19: ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ	2021;26(5):183-222
---	--------------------

ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Алиева А. С., Реутова О. В., Павлюк Е. И., Дуляков Д. В., Хрипун А. В., Ефимова И. П., Гурьянова Ю. А., Тимошенко Е. С., Некрасов А. А., Намиотов А. М., Зафираки В. К., Космачева Е. Д., Корнева В. А., Везикова Н. Н., Скопец И. С., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. РЕАЛИЗОВАННЫЕ МОДЕЛИ И ПЕРСПЕКТИВЫ УПРАВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА. КОНЦЕПЦИЯ ЦЕНТРОВ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ В ЛИПИДОЛОГИИ	2021;26(6):9-15
Ежов М. В., Барбараш О. Л., Воевода М. И., Гуревич В. С., Везикова Н. Н., Садыкова Д. И., Сергиенко И. В., Кашталап В. В., Мешков А. Н., Дуляков Д. В., Соколов А. А., Бойцов С. А. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ЛИПИДНЫХ ЦЕНТРОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ	2021;26(6):16-23

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ким О. Т., Драпкина О. М., Родионова Ю. В. ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ ПО МЕДИЦИНСКИМ СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: ИТОГИ ГОДА	2021;26(4):132-142
---	--------------------

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Головина Т. С., Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С. АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: СОВРЕМЕННАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА И НЕ РЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ	2021;26(2):103-112
Докшин П. М., Малашичева А. Б. СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ СЕРДЦА: НАДЕЖДА ИЛИ МИФ?	2021;26(10):143-146
Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: РОЛЬ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО СТРЕСС-ТЕСТА В АЛГОРИТМАХ ДИАГНОСТИКИ	2021;26(2):96-102

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Orekhov A. Yu., Karazhanova L. K. ROLE OF RENAL DENERVATION IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: A REVIEW	2021;26(9):122-125
Алиева А. С., Павлюк Е. И., Алборова Э. М., Звартау Н. Э., Конради А. О., Катапано А. Л., Шляхто Е. В. СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА: АКТУАЛЬНОСТЬ, ПЕРСПЕКТИВЫ	2021;26(6):124-127
Арутюнов А. Г., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Трубникова М. А. МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ: ФОКУС НА ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ	2021;26(12):163-170
Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Лишук Н. Б., Карая А. Б. УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ РИСКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ	2021;26(8):105-113
Барбараш О. Л., Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Барбараш Л. С. ЕСТЬ ЛИ МЕСТО МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОМУ ПОДХОДУ (HEART TEAM) К ВЫБОРУ СПОСОБА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ?	2021;26(2):120-127
Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Кузнецова В. А., Ткачева О. Н. ОСТЕОПОРОЗ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ	2021;26(5):176-182
Гельцер Б. И., Рублев В. Ю., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И. МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	2021;26(8):115-124
Гиляревский С. Р. ВЛИЯНИЕ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ ПОВТОРНЫХ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	2021;26(10):116-126
Глазачев О. С., Лямина Н. П., Спирина Г. К. ИНТЕРВАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОГРАММАХ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ	2021;26(5):156-162
Голухова Е. З., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ОТСРОЧЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ ПРИ НЕИШЕМИЧЕСКИХ ДИЛАТАЦИОННЫХ КАРДИОМИОПАТИЯХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ	2021;26(12):189-197

Гулян Р. Г., Ушанова А. М., Рытова Ю. К., Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Бойцов С. А. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2021;26(11):120-127
Гусев А. В., Гаврилов Д. В., Новицкий Р. Э., Кузнецова Т. Ю., Бойцов С. А. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ	2021;26(12):171-180
Давыдов В. В., Арехина Е. Л. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ.....	2021;26(1):180-185
Драпкина О. М., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концевая А. В., Рясина М. С., Черник Т. А. БИЛИРУБИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК.....	2021;26(9):116-121
Зыков М. В., Барбараш О. Л. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	2021;26(2):134-140
Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р., Николаева Е. В., Нечепуренко А. А. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ДОСТАТОЧНО ЛИ ОДНОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА?.....	2021;26(1):172-179
Иртюга О. Б., Малев Э. Г., Гордеев М. Л. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ КЛАПАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПРИ НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ.....	2021;26(8):133-138
Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Черных К. П., Джанелидзе М. О., Багдавадзе Г. Ш., Артюхов С. В., Чикин А. Е., Линец Ю. П. МЕТОДЫ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ	2021;26(9):107-115
Керчева М. А., Рябов В. В. РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ФОРМИРОВАНИИ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	2021;26(4):143-148
Ким О. Т., Дадаева В. А., Королев А. И., Драпкина О. М. ПЕРИВАСКУЛЯРНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2021;26(11):128-135
Кобалава Ж. Д., Кохан Л. В., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В., Галочкин С. А. СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И МОНИТОРИРОВАНИЯ БЕССИМПТОМНОГО ЗАСТОЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2021;26(1):186-192
Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2021;26(9):97-106
Лутохина Ю. А., Благова О. В., Шестак А. Г., Захлязьминская Е. В., Александрова С. А., Недоступ А. В. ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	2021;26(11):109-119
Лясникова Е. А., Федотов П. А., Трукшина М. А., Галенко В. Л., Проколова Л. В., Симоненко М. А., Леявина Т. А., Ситникова М. Ю. МЕНЕДЖМЕНТ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ГОРИЗОНТЫ И РЕАЛИИ ВТОРОЙ ДЕКАДЫ ХХІ ВЕКА.....	2021;26(9):88-96
Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В. РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2021;26(12):181-188
Никулина С. Ю., Шишкова К. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Максимов В. Н. РОЛЬ SNP-МАРКЕРОВ ХРОМОСОМЫ 10 В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	2021;26(7):116-120
Рзаева К. А., Горбатов А. В., Журавлева И. Ю., Сойнов И. А., Войтов А. В., Архипов А. Н., Кулябин Ю. Ю., Богачев-Прокофьев А. В., Горбатов Ю. Н., Чернявский А. М. ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ХИРУРГИЯ РЕЗИДУАЛЬНОГО СТЕНОЗА ПУТИ ОТТОКА В ЛЕГОЧНУЮ АРТЕРИЮ	2021;26(8):125-132
Сережина Е. К., Обрезан А. Г. НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ, ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТИПОВ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2021;26(1):166-171
Сидоров А. В. АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ: ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА?	2021;26(10):127-142
Сумин А. Н. ПРОБЛЕМА ИНТАКТНЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ЕЩЕ ОСТАЕТСЯ ИЛИ БЛИЗКА К РЕШЕНИЮ?	2021;26(2):128-133
Татарский Б. А., Казённая Н. В. БЕЗОПАСНОСТЬ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ	2021;26(7):121-127
Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ВОЗМОЖНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ.....	2021;26(6):128-134
Цыганкова Д. П., Барбараш О. Л. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ	2021;26(5):163-169
Цыганков Д. А., Поликутина О. М. ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ: ФОКУС НА УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	2021;26(5):170-175
Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Ионин В. А. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ — КАК ВЫБРАТЬ ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ?	2021;26(12):154-162

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Акимов А. М.
ВОЗРАСТНЫЕ ТРЕНДЫ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ТРУДОСПОСОБНОСТИ СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ2021;26(5):103-110
- Алексеева С. С., Стародубцев М. Э.
ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ФИГУРА И РОЛЬ ВРАЧА2021;26(9):69-72
- Алексенцева А. В., Осипова И. В., Репкина Т. В.
ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)2021;26(5):60-66
- Аманатова В. А., Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Аншелес А. А., Терещенко С. Н., Сергиенко В. Б.
ДИНАМИКА КЛЕТОЧНОЙ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ2021;26(7):16-23
- Арипов М. А., Кали А. С., Танаилов Н. Н., Мусаев А. А., Рашбаева Г. С., Даутов Т. Б.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТЕНОЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕТОДАМИ ДВУХМЕРНОЙ, ТРЕХМЕРНОЙ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ, КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И КАТЕТЕРИЗАЦИИ СЕРДЦА2021;26(12):90-94
- Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТКОВИДНОГО ПЕРИОДА. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)". ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ (6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ)2021;26(10):86-98
- Асланиди И. П., Голухова Е. Э., Пурсанова Д. М., Мухоморова О. В., Шурупова И. В., Екаева И. В., Катунина Т. А., Трифонова Т. А.
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТОЧНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, С 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ ПРОТЕЗИРОВАННОГО КЛАПАНА2021;26(12):32-39
- Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Коков А. Н., Шибанова И. А.
КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОРОНАРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ2021;26(12):11-18
- Белаш С. А., Барбухатти К. О., Шевченко С. С., Ясакова Е. П., Некрасов А. С., Порханов В. А.
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНИКИ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ ИЗ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРТЕРИИ ПРИ ЕЁ ДИФфуЗНОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ2021;26(8):51-58
- Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бородинкина Д. А., Синицкий М. Ю., Бычкова Е. Е., Паличева Е. И.
АССОЦИАЦИИ ЭКСПРЕССИИ АДИПОЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА2021;26(3):46-54
- Белов Ю. В., Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Коротких А. В., Матусевич В. В., Артюхов С. В., Качесов Э. Ю., Шматов Д. В., Захеряев А. Б., Сухоручкин П. В., Ерофеев А. А., Шаббаев А. Р., Джанелидзе М. О., Тайц Б. М., Тайц Д. Б., Багдавадзе Г. Ш., Заркуа Н. Э., Федоров А. С., Раджабов И. М., Луценко В. А., Султанов Р. В., Ализада Ф. Р., Абдуллаев А. Д., Повторейко А. В., Капран Т. И., Попов Д. А., Лидер Р. Ю., Вайман Е. Ф., Солобуев А. И., Мелешин Е. О., Гинзбург Е. Р., Дербилова В. П., Виноградова Э. Р., Гофман А. Э., Алексеева Е. О., Захарова К. Л., Рошковская Л. В., Линец Ю. П.
ДЕСЯТИЛЕТНИЕ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАССИЧЕСКОЙ И ЭВЕРСИОННОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ. МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ2021;26(12):103-112
- Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Астапов Д. А., Овчаров М. А., Овчинникова М. А., Лавинюков С. О., Сапегин А. В., Афанасьев А. В., Железнев С. И., Назаров В. М., Чернявский А. М.
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСАТРИАЛЬНОГО ДОСТУПА ДЛЯ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КЛАПАНА ПАЦИЕНТАМ С ДИСФУНКЦИЕЙ МИТРАЛЬНОГО БИОПРОТЕЗА2021;26(8):14-19
- Бойцов С. А., Голухова Е. Э., Драпкина О. М., Зайратьянц О. В., Самородская И. В., Семёнов В. Ю.
СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ РАЗЛИЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В МОСКВЕ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2015 И 2018 ГОДАХ2021;26(1):73-78
- Бродская Т. А., Невзорова В. А., Шахгельдян К. И., Гельцер Б. И., Вражнов Д. А., Кистенев Ю. В.
ОЦЕНКА ПРЕДИКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ИХ АССОЦИАЦИЙ С ЖЕСТКОСТЬЮ АРТЕРИЙ У ЛИЦ ЕВРОПЕЙСКОЙ И КОРЕЙСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП2021;26(5):17-25
- Вайсберг А. Р., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В.
НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА2021;26(3):22-28
- Вайханская Т. Г., Сивецкая Л. Н., Левданский О. Д., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ2021;26(9):63-78
- Вандер М. А., Лясникова Е. А., Белякова Л. А., Трушкина М. А., Галенко В. Л., Ким И. М., Лелявина Т. А., Абрамов М. Л., Любимцева Т. А., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н.
ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ОБРАТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ2021;26(1):17-28
- Варламова Ю. В., Сазонова С. И., Попов Е. В., Баталов Р. Е., Московских Т. В., Попов С. В., Минин С. М., Романов А. Б.
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ МИОКАРДА НА РАЗВИТИЕ ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ2021;26(12):57-65
- Вахрушев Ю. А., Куулар А. А., Лебедева В. К., Козырева А. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А.
ВАРИАНТЫ ГЕНА *JVM20*, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДИЛАТАЦИЕЙ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА2021;26(10):9-15

Викторова И. А., Стасенко В. Л., Ширлина Н. Г., Муромцева Г. А., Ливзань М. А. ПИЩЕВЫЕ ПРИВЫЧКИ У НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОГО РЕГИОНА И НЕРАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ В АССОЦИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ2	2021;26(5):52-59
Вилков В. Г., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Шальнова С. А. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ И ДОЖИТИЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СОЕДИНЕННЫХ ШТАТОВ АМЕРИКИ	2021;26(5):26-33
Вискер Я. Ю., Ковальчук Д. Н., Молчанов А. Н., Ибрагимов О. Р. ПРИМЕНЕНИЕ КОРОНАРНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА	2021;26(8):44-50
Воробьева Д. А., Лугачева Ю. Г., Капилович Н. А., Рябов В. В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТРОМБОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ И ОБСТРУКТИВНОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2021;26(2):41-49
Воробьева Д. А., Кологривова И. В., Суслова Т. Е., Рябов В. В. СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ И ОБСТРУКТИВНОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2021;26(12):40-49
Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Калюжин В. В., Калюжина Е. В., Смирнова И. Н. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА И ИНТЕНСИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ	2021;26(10):107-115
Гельцер Б. И., Сергеев Е. А., Котельников В. Н., Фогелевич К. А., Силаев А. А. ВОЛЕМИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛЕГКИХ И ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КОМОРБИДНОСТИ ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2021;26(2):50-56
Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Емцева Е. Д., Вишневский А. А. ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST	2021;26(11):94-101
Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Щеглов Б. О., Кокарев Е. А. АЛГОРИТМ ОТБОРА ПРЕДИКТОРОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2021;26(7):40-47
Гончаров М. Д., Гринштейн Ю. И., Савченко А. А., Косинова А. А. МОЛЕКУЛЯРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ К АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2021;26(6):24-32
Горячева О. Г., Козилова Н. А. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА	2021;26(1):65-72
Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	2021;26(3):29-35
Демин А. А., Бондарь И. А., Гражданкина Д. В. ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ОТДАЛЕННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2	2021;26(11):88-93
Донирова О. С., Протасов К. В., Дониров Б. А., Батунова Е. В. РОЛЬ РАСТВОРИМОГО ST2 В КРАТКОСРОЧНОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	2021;26(4):74-80
Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В., Концевая А. В., Лукьянов М. М., Игнатова В. И., Деркач Е. В. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	2021;26(6):81-89
Драпкина О. М., Бубнова М. Г., Самородская И. В., Акулова О. А., Аронов Д. М. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ОСТРЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЕРИОД С 2015 ПО 2019 ГОДЫ	2021;26(5):88-93
Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М., Булгакова Е. С., Орлов Д. О., Курилов И. В. КАЧЕСТВО ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1-3 СТЕПЕНИ, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ВРАЧАМИ-ТЕРАПЕВТАМИ УЧАСТКОВЫМИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	2021;26(4):61-73
Дружников М. А., Кузнецова Т. Ю. ТОЛЩИНА ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	2021;26(3):55-59
Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Самохина Ю. Ю., Драпкина О. М., Кулакова Н. В., Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Шабунцова А. А., Белова О. А., Ротарь О. П. от имени исследователей ЭССЕ-РФ СВЯЗЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА С ФАТАЛЬНЫМИ И НЕФАТАЛЬНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА (ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)	2021;26(5):74-80
Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Алиева А. С., Паскарь Н. А., Ротарь О. П., Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРЕДГИПЕРТЕНЗИИ В СЛУЧАЙНОЙ ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА (ПО МАТЕРИАЛАМ ЭССЕ-РФ)	2021;26(5):67-73
Жаткина М. В., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б., Макарова Ю. К., Литинская О. А., Богданова Н. Л., Руденко Б. А., Драпкина О. М. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛЕЙ И ОЦЕНКА ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ	2021;26(6):43-50

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	2021;26(1):44-57
Замятин К. А., Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н. МОБИЛЬНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ БОРЬБЫ С ТРЕВОЖНОСТЬЮ И СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ СТРЕССА: ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ	2021;26(9):22-27
Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Личикаки В. А., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Баев А. Е. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ И ИХ ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ: ДАННЫЕ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ	2021;26(4):39-45
Илов Н. Н., Сурикова О. Н., Бойцов С. А., Зорин Д. А., Нечепуренко А. А. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПОВЕРХНОСТНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	2021;26(12):80-89
Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Нифонтов С. Е., Баженова Е. А., Беляева О. Д., Баранова Е. И. БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ПАРАМЕТРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ОЖИРЕНИЕ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА, У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	2021;26(3):36-45
Ионин В. А., Барашкова Е. И., Павлова В. А., Борисов Г. И., Аверченко К. А., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. КАКОВА РОЛЬ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА?	2021;26(11):74-81
Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И., Павлова В. А., Борисов Г. И., Аверченко К. А., Морозов А. Н., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: КАКИЕ БИОМАРКЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?	2021;26(7):69-79
Кавешников В. С., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ НАГРУЖЕННОСТЬЮ КАРОТИДНОГО БАССЕЙНА У ВЗРОСЛОГО НЕОРГАНИЗОВАННОГО НАСЕЛЕНИЯ	2021;26(5):11-16
Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А., Кравчук В. Н., Матусевич В. В., Черных К. П., Шабаетов А. Р., Шукуров И. Х., Багдавадзе Г. Ш., Луценко В. А., Султанов Р. В., Вайман Е. Ф., Порханов В. А., Хубулава Г. Г. МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЯ В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	2021;26(6):76-80
Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А., Кравчук В. Н., Шматов Д. В., Сорокин А. А., Ерофеев А. А., Луценко В. А., Султанов Р. В., Шабаетов А. Р., Раджабов И. М., Багдавадзе Г. Ш., Заркуа Н. Э., Матусевич В. В., Вайман Е. Ф., Солобуев А. И., Лидер Р. Ю., Порханов В. А., Хубулава Г. Г. ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ С СОХРАНЕНИЕМ КАРОТИДНОГО ГЛОМУСА И С ЕГО ОТСЕЧЕНИЕМ	2021;26(4):46-53
Казанцев А. Н., Черных К. П., Багдавадзе Г. Ш., Заркуа Н. Э., Калинин Е. Ю., Артюхов С. В., Чикин А. Е., Линец Ю. П. ЭКСПРЕСС-ВЫДЕЛЕНИЕ ПОДКОЛЕННОЙ АРТЕРИИ ПО А. Н. КАЗАНЦЕВУ ПРИ ОСТРОМ ТРОМБОЗЕ НА ФОНЕ ТЕЧЕНИЯ COVID-19	2021;26(5):113-120
Калемберг Е. Н., Давтян К. В., Благова О. В., Коган Е. А., Топчян А. Г., Харлап М. С., Бругян А. А. ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ И ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	2021;26(2):80-89
Калинкин А. Л., Сорокин А. С. НАРУШЕНИЯ СНА — ФАКТОРЫ РИСКА И МАРКЕРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	2021;26(4):26-31
Каменская О. В., Клиникова А. С., Логинова И. Ю., Хабаров Д. В., Чернявский А. М., Ломиворотов В. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19	2021;26(8):20-26
Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Рытова А. И., Швабская О. Б., Макарова Ю. К., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. АССОЦИИИ ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ И АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ	2021;26(5):42-50
Карев Е. А., Малев Э. Г., Суворов А. Ю., Вербило С. Л., Прокудина М. Н. ПРОФИЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ РЕАКЦИЕЙ НА НАГРУЗКУ	2021;26(5):34-41
Козиолова Н. А., Веклич А. С. ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА КАК МАРКЕРА ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	2021;26(3):67-74
Козиолова Н. А., Чернявина А. И. РИСК РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРУКТУРЫ И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	2021;26(1):58-64
Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Митряков А. С., Арсеньева Ю. А. ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ "ЗАМОРОЖЕННОГО ХОБОТА СЛОНА"	2021;26(1):93-97
Комаров А. Л., Шахматова О. О., Коробкова В. В., Новикова Е. С., Гуськова Е. В., Яровая Е. Б., Балахонина Т. В., Шулепова А. Г., Панченко Е. П. ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ДАННЫЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО РЕГИСТРА ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕГАТА-1	2021;26(6):51-60
Комиссарова С. М., Красько О. В., Ринейская Н. М., Ефимова А. А. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ И ГЕОМЕТРИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	2021;26(11):23-30

Компанец Н. В., Шукин Ю. В., Лимарева Л. В., Комарова М. В. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНОГО ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННОГО ЛИПОКАЛИНА И ЦИСТАТИНА С У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА.....	2021;26(1):36-43
Коротина М. А., Починка И. Г., Фролов А. А., Ботова С. Н., Стронгин Л. Г. ГЛИКЕМИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВО ВРЕМЯ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ.....	2021;26(3):15-21
Котова М. Б., Розанов В. Б., Александров А. А., Драпкина О. М. АССОЦИАЦИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА С СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ СРЕДОЙ, ОБРАЗОМ ЖИЗНИ И ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. МОСКВЕ	2021;26(5):94-102
Кошельская О. А., Журавлева О. А., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю. СВЯЗЬ СНИЖЕННОЙ СКОРОСТИ КЛУБЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ С НАРУШЕНИЯМИ РЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОМАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА.....	2021;26(9):50-60
Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Панченко Е. П. РОСТОВОЙ ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ-15 И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	2021;26(7):24-30
Криночкин Д. В., Ярославская Е. И., Широков Н. Е., Гулятьева Е. П., Криночкина И. Р., Коровина И. О., Мамарина А. В., Осокина Н. А., Мельников Н. Н., Трифанова Т. А., Горбатенко Е. А., Петелина Т. И. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ СТАТУС И ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ПНЕВМОНИЮ, ЧЕРЕЗ ТРИ МЕСЯЦА ПОСЛЕ ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА	2021;26(9):35-41
Крюков Н. А., Рыжков А. В., Сухова И. В., Ананьевская П. В., Фокин В. А., Гордеев М. Л. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ С МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО МИОКАРДА	2021;26(8):33-38
Кудинова М. А., Шайдюк О. Ю. НЕОБХОДИМОСТЬ РАЗВИТИЯ ЛИЧНОСТНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА	2021;26(9):61-64
Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Киселева А. В., Дивашук М. Г., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Синицын В. Е., Драпкина О. М. ВАРИАНТ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА <i>FLNC</i> В СЕМЬЕ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2021;26(10):79-85
Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н. ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И АНАЛИЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕРАПИИ СНЕСКРОИПТ-ИНГИБИТОРАМИ.....	2021;26(12):66-70
Логачева И. В., Рязанова Т. А., Пономарев С. Б., Макарова В. Р. МНОГОФАКТОРНЫЙ ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2021;26(1):87-92
Лосик Д. В., Козлова С. Н., Кривошеев Ю. С., Пономаренко А. В., Пономарев Д. Н., Покушалов Е. А., Большакова О. О., Жабина Е. С., Лясникова Е. А., Корельская Н. А., Трушкина М. А., Тулинцева Т. Э., Конради А. О. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ ПОМОЩИ СЕРВИСА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ИНТЕЛЛЕКТ).....	2021;26(4):54-60
Лузина А. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В. ОЦЕНКА ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ	2021;26(4):32-38
Лясникова Е. А., Куулар А. А., Павловская А. В., Власенко А. Н., Козленок А. В., Бабенко А. Ю., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И N-КОНЦЕВОЙ ПРЕДШЕСТВЕННИК МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ.....	2021;26(6):90-99
Майрина С. В., Титов В. А., Митрофанова Л. Б., Павлова Е. С., Борцова М. А., Семенов А. П., Моисеева О. М. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОЦИТАРНОГО МИОКАРДИТА ПО ДАННЫМ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	2021;26(11):58-65
Малишевский Л. М., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В., Широков Н. Е., Лебедев Д. С. АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА В ПРЕДСКАЗАНИИ ОБРАТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НА ФОНЕ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....	2021;26(9):42-49
Мамедов М. Н., Друк И. В., Турушева Е. А., Еремينا Е. Ю., Морозова Т. Е., Искендеров Б. Г., Сапожников А. Н., Дроздецкий С. И., Бадалов Н. Г. ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДРУГИХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВРЕМЯ КАРАНТИНА В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ	2021;26(9):15-21
Марданов Б. У., Кокожева М. А., Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Мамедов М. Н. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2021;26(12):71-79
Масимова А. Э., Мамедов М. Н. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАКТОРОВ РИСКА И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА СРЕДИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ АЗЕРБАЙДЖАНА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2021;26(2):64-68
Медведева Т. А., Кушнаренко Н. Н., Мишко М. Ю., Караваева Т. М., Волгина Е. В. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА (VEGF-A, HGF, IGF-1) В РАЗВИТИИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ.....	2021;26(3):60-66

Митрофанова Л. Б., Гальковский Б. Э., Данилова И. А., Лебедев Д. С. ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ	2021;26(11):44-57
Мячикова В. Ю., Маслянский А. Л., Ткаченко О. Ю., Первакова М. Ю., Кувардин Е. С., Лапин С. В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ГЛИКОЗИЛИРОВАННОГО ФЕРРИТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПЕРИКАРДИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ.....	2021;26(11):82-87
Наджафов Р. Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОСУДИСТЫМ ВОЗРАСТОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ.....	2021;26(6):61-66
Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Меркулов Е. В., Терещенко А. С., Купина К. И., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Балахонova Т. В., Кайралиев Д. М., Гроссман А. Э., Осокина А. К., Потехина А. В., Самко А. Н. АНАЛИЗ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ ОККЛЮЗИИ ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ И СПОСОБОВ ЕЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАДИАЛЬНОГО ОСТУПА ДЛЯ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АПРИОРИ.....	2021;26(12):95-102
Олейников В. Э., Голубева А. В., Галимская В. А., Барменкова Ю. А., Шиготарова Е. А., Бабина А. В. СПЕКТ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	2021;26(1):29-35
Осадчий Ан. М., Семенюта В. В., Каменев А. В., Щербак С. Г., Лебедев Д. С. ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЮ	2021;26(7):61-68
Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Печерина Т. Б., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Коков А. Н., Брель Н. К., Барбараш О. Л. УЧАСТИЕ С-КОНЦЕВОГО ПРОПЕПТИДА ПРОКОЛЛАГЕНА I ТИПА В ФОРМИРОВАНИИ КАРДИОФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	2021;26(2):57-63
Осокина А. В., Каретникова В. Н., Рыженкова С. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Груздева О. В., Барбараш О. Л. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА И ГЛОБАЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА.....	2021;26(6):100-105
Осяев Н. Ю., Богданов Л. А., Мухамадияров Р. А., Шабаев А. Р., Шишкова Д. К., Маркова В. Е., Груздева О. В., Кутихин А. Г. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СЦЕНАРИЯХ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НЕОИНТИМЫ	2021;26(6):34-42
Перегудина О. Л., Чуева К. А., Татарский Р. Б., Лебедев Д. С., Васильева Е. Ю., Каюмова Е. Е., Васичкина Е. С. МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ МИОКАРДА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	2021;26(12):26-31
Петлин К. А., Косовских Е. А., Лелик Е. В., Козлов Б. Н. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БИОЛОГИЧЕСКОГО КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ПРОТЕЗА "МЕДИНЖ-БИО" С СИСТЕМОЙ "EASY CHANGE" И КСЕНОАОРТАЛЬНОГО ПРОТЕЗА HANCOCK II ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ В АОРТАЛЬНУЮ ПОЗИЦИЮ.....	2021;26(8):39-43
Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Карасёв А. А., Никитина Т. А., Сванадзе А. М., Белоглазова И. П., Ковалевская Е. А., Бараханов К. А., Лысенко М. А., Ибрагимова А. М., Сморзков В. Н. СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ.....	2021;26(11):66-72
Полянская Е. А., Веклич А. С., Козиолова Н. А. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	2021;26(3):9-14
Полянская Е. А., Козиолова Н. А. ПОИСК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	2021;26(1):79-86
Попов В. В., Новикова И. А., Трохова М. В. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2021;26(4):18-25
Протасов К. В., Донирова О. С., Батунова Е. В. РАСЧЕТНАЯ СКОРОСТЬ КЛУБЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ НА ОСНОВЕ ЦИСТАТИНА С ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПРОГНОЗЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	2021;26(12):50-56
Рудь Р. С., Благова О. В., Коган Е. А., Новосадов В. М., Зайцев А. Ю., Седов В. П., Зайденов В. А., Куприянова А. Г., Кадочникова В. В., Донников А. Е., Недоступ А. В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА И АЗАТИОПРИНА В КОМБИНАЦИИ С КОРТИКОСТЕРОИДАМИ В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОЦИТАРНОГО МИОКАРДИТА	2021;26(11):31-42
Русак Т. В., Гелис Л. Г., Медведева Е. А., Русских И. И., Шибко Н. А., Курганович С. А., Геворкян Т. Т. РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ МИОКАРДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ	2021;26(11):16-22
Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Демьянов С. В. ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	2021;26(2):19-27
Сабирзянова А. А., Галявич А. С., Балева Л. В., Галева З. М. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	2021;26(2):28-33
Савостьянов К. В., Басаргина Е. Н., Рябова Е. Е., Пушкин А. А., Жанин И. С., Басаргина Е. Ю., Алексеева А. Ю., Муравьева Л. В., Гандаева Л. А., Фисенко А. П. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ РЕСТРИКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ.....	2021;26(9):52-62

Саидов М. З., Маммаев С. Н., Магадова Г. М., Баламирзоева Р. М., Магомедова З. Ш., Магомедова З. С., Гамзаева А. У. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА И РЕЦЕПТОРА I АНГИОТЕНЗИНА II С БИОМАРКЕРАМИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖИТЕЛЕЙ ДАГЕСТАНА.....	2021;26(10):24-34
Сакович В. А., Дробот Д. Б., Чернова А. А., Горбунов Д. Н., Буянов Д. И., Гросс Ю. В., Верхотуров М. К., Ставцева М. А. ОПУХОЛИ СЕРДЦА: АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	2021;26(8):59-64
Салахов Р. Р., Голубенко М. В., Павлюкова Е. Н., Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Валиахметов Н. Р., Марков А. В., Беляева Е. О., Канев А. Ф., Назаренко М. С. ОПЫТ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОПОРОВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК	2021;26(10):36-41
Самородская И. В., Семёнов В. Ю. ПОТЕРЯННЫЕ ГОДЫ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЖИЗНИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИ АКТИВНОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2013-2019 ГОДАХ.....	2021;26(5):82-87
Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Малишевский Л. М. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....	2021;26(6):67-74
Соловьева М. В., Болдуева С. А. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ	2021;26(2):34-40
Стахнёва Е. М., Каштанова Е. В., Кургузов А. В., Маслацов Н. А., Полонская Я. В., Мурашов И. С., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. МАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗВИТИЯ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2021;26(8):9-13
Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. ВЛИЯНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ НА ЭЛАСТИЧНОСТЬ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	2021;26(4):9-16
Сырова И. Д., Трубникова О. А., Тарасова И. В., Малеева О. В., Семенов С. Е., Ложкин И. С., Барбараш О. Л. ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО УМЕРЕННОГО КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ СОБЫТИЯ И КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ (5-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	2021;26(9):28-34
Тарасова И. В., Трубникова О. А., Соснина А. С., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Куприянова Д. С., Барбараш О. Л. ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ, ОЦЕНЕННЫХ ШКАЛАМИ MMSE И МОСА, У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2021;26(2):11-18
Трошина М. С., Рябиков А. Н., Палехина Ю. Ю., Рябиков М. Н., Малинина С. К. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И СТРУКТУРНЫЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ОЦЕНКА СВЯЗИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ	2021;26(12):19-25
Урста А. А., Харьков Е. И., Петрова М. М., Котиков А. Р., Урста О. В. ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ И ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....	2021;26(8):27-32
Хорькова Н. Ю., Гизатулина Т. П., Белокурова А. В., Горбатенко Е. А., Ярославская Е. И. ФАКТОРЫ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	2021;26(10):100-106
Чакова Н. Н., Комиссарова С. М., Засим Е. В., Долматович Т. В., Ребеко Е. С., Ниязова С. С., Заклязьминская Е. В., Плащинская Л. И., Дудко М. В. СПЕКТР МУТАЦИЙ И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT	2021;26(10):42-50
Чистякова М. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Медведева Н. А., Курохтина А. А. "ПОСТКОВИДНЫЙ" СИНДРОМ: МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА.....	2021;26(7):32-39
Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Солодушкин С. И., Лебедева В. К., Лебедев Д. С., Соловьева О. Э. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	2021;26(7):48-60
Шевелёв А. Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЛАЗМЕННЫХ УРОВНЕЙ АЛЬДОСТЕРОНА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА.....	2021;26(1):10-16
Шестак А. Г., Благова О. В., Лутохина Ю. А., Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В. СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ В ДЕСМОСОМНЫХ ГЕНАХ У ПАЦИЕНТОВ С АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	2021;26(10):16-23
Шириков Н. Е., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В., Солдатова А. М., Криночкин Д. В. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕХАНИЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА И СУПЕРОТВЕТА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2021;26(7):9-15
Шнайдер Я. Э., Павлова Е. К., Селезнёв Е. В., Белова М. В., Зайцев Н. А. КОММУНИКАТИВНАЯ КОМПЕТЕНТНОСТЬ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА: ЭТИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	2021;26(9):65-68
Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Криночкина И. Р., Шириков Н. Е., Гулятьева Е. П., Коровина И. О., Гаранина В. Д., Горбатенко Е. А., Мамарина А. В., Осокина Н. А., Гуськова О. А., Мусихина Н. А., Петелина Т. И. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ МОЛОДЫХ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕОСЛОЖНЕННУЮ И ОСЛОЖНЕННУЮ ПНЕВМОНИЕЙ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19)	2021;26(2):69-79
Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Шириков Н. Е., Криночкина И. Р., Гулятьева Е. П., Гаранина В. Д., Коровина И. О., Мамарина А. В., Осокина Н. А., Мельников Н. Н., Трифанова Т. А., Горбатенко Е. А., Петелина Т. И. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ПНЕВМОНИЮ ЧЕРЕЗ ТРИ МЕСЯЦА ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА.....	2021;26(8):65-75

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Благова О. В., Моисеева О. М., Палеев Ф. Н.

СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИОКАРДИТОВ (ПО МАТЕРИАЛАМ ОБСУЖДЕНИЯ РОССИЙСКИХ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)2021;26(11):9-15

Таратухин Е. О.

КОММУНИКАЦИЯ РИСКА: ЭТИКА, ПСИХОЛОГИЯ, ПРАВО2021;26(9):11-14

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19. ИТОГИ СОВЕЩАНИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ2021;26(12):151-153

ПАЦИЕНТ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА — ФОКУС НА РЕЗУЛЬТАТ. КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА, ПЕДИАТРА, НЕВРОЛОГА И ЭНДОКРИНОЛОГА.....2021;26(12):141-150

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ТРОМБОЗА И ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....2021;26(5):111-112



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович





ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{*1}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин^{*1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{*1}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{а, *1}

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тенонопридином - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсбан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарствен-

ные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НПР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечались анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровоизлияние, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^б, диарея, рвота^б, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^б, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^б), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови^б), лихорадка^б, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а Наблюдалось преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^б Наблюдалось при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

¹ Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы, ИБС – ишемическая болезнь сердца.
1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

