

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

В НОМЕРЕ:

Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации, что нового?

ХСН согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга

Выживаемость знаний методики измерения АД среди обучающихся медицинского института в рамках подготовки к первичной аккредитации

Определение оптимальной стратегии ведения пациентов с ИМпСТ при позднем поступлении в центр ЧКВ (> 12 ч)

Первичная профилактика ССЗ: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска

Роль катестатина в развитии и декомпенсации СН

Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза ХСН

Роль исследований реальной клинической практики в доказательной кардиологии

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода ТЭЛА: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения

Принципы организации медицинской помощи пациентам с СН в системе управления ССР: фокус на преемственность и маршрутизацию. Практические материалы

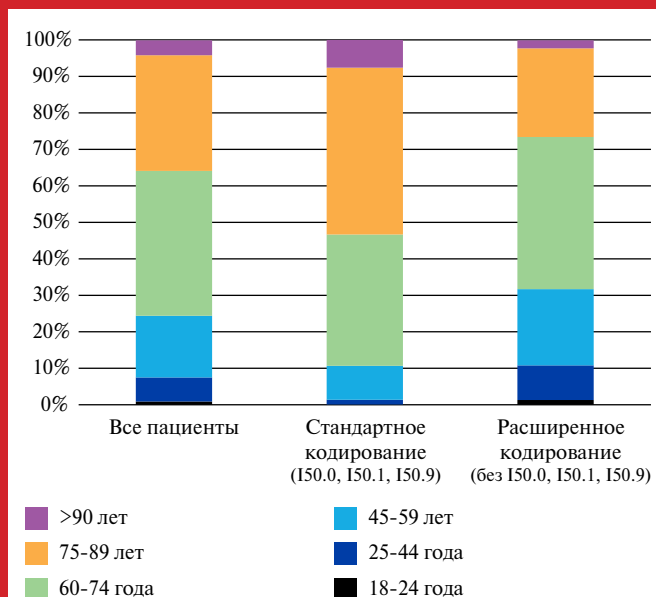


Рис. 2. Возрастная структура контингента в зависимости от установленных кодов диагноза. См. на стр. 18.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

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

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

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

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

Архив номеров: www.rosccardio.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.rosccardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 26 (S3) 2021, (3-2021)
издается с 1996 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И СОВЕТА
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Мулова И. С. (Самара) к.м.н.

Намигоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белан И. А. (Краснодар)

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

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

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

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

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

Лебедев Д. И. (Томск) к.м.н.

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

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

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

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

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

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

Энгиноев С. Т. (Астрахань)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Riccardo Asteggiano (Италия) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Норвегия) MD, PhD

Paulus Kirchhof (Великобритания) MD, PhD

Piotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *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 (2019) 2,710
Impact-factor (2019) 1,668**

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 26 (S3) 2021, (3-2021)
founded in 1996

CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

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

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Irina S. Mullova (Samara) PhD

Alim M. Namitkov (Krasnodar) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhirov (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

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

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

Editorial office:

119049, Moscow,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Inna A. Belan (Krasnodar)

Tatiana V. Vavilova (St. Petersburg) Professor

Svetlana V. Garkina (St. Petersburg) PhD

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Yulia V. Kotovskaya (Moscow) Professor

Denis I. Lebedev (Tomsk) PhD

Simon Matskeplishvili (Moscow) Professor,
Corresponding member of RAS

Daria V. Ryzhkova (St. Petersburg) Professor RAS

Igor V. Sergienko (Moscow) Professor

Anzhela E. Soloveva (St. Petersburg) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

Yury G. Shvarts (Saratov) Professor

Soslan T. Enginoyev (Astrahan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Riccardo Asteggiano (Italy) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Norway) MD, PhD

Paulus Kirchhof (United Kingdom) MD, PhD

Pyotr Platonov (Sweden) MD, PhD

Elena Surkova (United Kingdom) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Greece) MD, PhD

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. 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

7 Address to the readers

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

URRENT ISSUES

Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации, что нового?

9 The results of the ESC Congress. European clinical guidelines, what's new?

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Соловьева А. Е., Ендубаева Г. В., Авдонина Н. Г., Коган Е. И., Горбачева Т. В., Лубковский А. В., Язенок А. В., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э., Виллеальде С. В., Шляхто Е. В.
Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы

15 Soloveva A. E., Endubaeva G. V., Avdonina N. G., Kogan E. I., Gorbacheva T. V., Lubkovsky A. V., Yazenok A. V., Yakovlev A. N., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Shlyakho E. V.
ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes

Клименко А. С., Бадретдинова А. И., Тигай Ж. Г., Джопуа И. Д., Никитин И. С., Тания Р. В., Овсянников Д. Ю.
Выживаемость знаний методики измерения артериального давления среди обучающихся медицинского института в рамках подготовки к первичной аккредитации

23 Klimenko A. S., Badretdinova A. I., Tigay Zh. G., Dzhopua I. D., Nikitin I. S., Tania R. V., Ovsyannikov D. Yu.
Retention of knowledge on blood pressure measurement among medical students within preparation for primary accreditation

Воронцова С. А., Павлова Т. В., Хохлунов С. М., Подлипаева А. А.
Определение оптимальной стратегии ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при позднем поступлении в центр чрескожного коронарного вмешательства (более 12 часов)

30 Vorontsova S. A., Pavlova T. V., Khokhlunov S. M., Podlipaeva A. A.
Optimal management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with delayed admission to the percutaneous coronary intervention center (more than 12 hours)

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Федорова Д. Н., Соловьева А. Е., Галенко В. Л., Козленок А. В., Березина А. В., Виллеальде С. В.
Варианты гемодинамического ответа при непрерывной регистрации артериального давления в ортостазе на примере серии клинических случаев хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса

39 Fedorova D. N., Solovieva A. E., Galenko V. L., Kozlenok A. V., Berezina A. V., Villevalde S. V.
Types of hemodynamic response to orthostasis according to continuous blood pressure monitoring: a case series of heart failure with reduced ejection fraction

Головина Г. А., Ставенчук Т. В., Кижватова Н. В., Космачёва Е. Д.
Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия трансплантированного сердца: клинический случай

47 Golovina G. A., Stavenchuk T. V., Kizhvatova N. V., Kosmacheva E. D.
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a heart transplant recipient: a case report

Ишевская О. П., Намитоков А. М., Кручинова С. В., Космачёва Е. Д.
Серия редких клинических случаев наблюдения пациентов с семейной гиперхолестеринемией

53 Ishevskaya O. P., Namitokov A. M., Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D.
Familial hypercholesterolemia: case series of a rare condition

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Загидуллин Н. Ш., Давтян П. А.
Особенности антикоагуляции при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

60 Zagidullin N. Sh., Davtyan P. A.
Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков Вл. С., Панкова Е. Д., Ленец Е. А., Ткаченко П. Е.
Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска

67 Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Chulkov Vl. S., Pankova E. D., Lenets E. A., Tkachenko P. E.
Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors

Мещеряков Ю. В., Губарева И. В., Губарева Е. Ю., Алексеева А. Ю.
Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы

73 Meshcheryakov Yu. V., Gubareva I. V., Gubareva E. Yu., Alekseeva A. Yu.
Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review

Драпкина О. М., Концевая А. В., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Токмачев Р. Е., Черник Т. А.
Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью

79 Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kravchenko A. Ya., Budnevskiy A. V., Tokmachev R. E., Chernik T. A.
Biomarkers ST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure

Павлова Т. В.
Роль исследований реальной клинической практики в доказательной кардиологии

86 Pavlova T. V.
Role of real-world evidence studies in cardiology

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

HEALTHCARE MANAGEMENT

Черепанова Н. А., Дупляков Д. В.
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения

93 Cherepanova N. A., Duplyakov D. V.
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after an acute pulmonary embolism: fundamental concepts of diagnosis and review of current treatment options

Виллевальде С. В., Соловьева А. Е., Звартау Н. Э., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Ситникова М. Ю., Федотов П. А., Лопатин Ю. М., Галявич А. С., Дупляков Д. В., Фомин И. В., Шляхто Е. В.
Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы

102 Villevalde S. V., Soloveva A. E., Zvartau N. E., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Sitnikova M. Yu., Fedotov P. A., Lopatin Yu. M., Galyavich A. S., Duplyakov D. V., Fomin I. V., Shlyakho E. V.
Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

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

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Планировалось, что год назад, на Конгрессе Российского кардиологического общества (РКО) в Казани, кардиологическая общественность должна была познакомиться с первым номером журнала “Российский кардиологический журнал. Образование”. Но все планы перепутала пандемия, т.к. Конгресс срочно перешел в онлайн формат. Тем не менее, благодаря дирекции РКО, многие смогли получить этот первый номер в формате традиционного журнала.

За прошедший год нам удалось сформировать классную команду, которая сегодня представляет на ваш суд уже пятый выпуск этого журнала, и я горд, что работаю с ними бок о бок. Конечно же, журнал бы не состоялся без активного внимания со стороны кардиологического сообщества. Практически каждый день заместители главного редактора, ответственные секретари и наши глубокоуважаемые рецензенты обсуждают поступающие в редакцию работы.

На страницах журнала представляются новейшие достижения мировой кардиологической науки. Мы стремимся принимать к публикации только самые достойные работы. Одна из наших целей — всемерно продвигать отечественные публикации в мировой научной среде. Мы смогли реализовать одну из основных идей, обсуждавшуюся на этапе разработ-



ки концепции, — электронная версия журнала, выпускаемая параллельно на двух языках, причем все опубликованные статьи включаются в базу Scopus.

У нашей команды много планов. Мы видим “Российский кардиологический журнал. Образование” не просто журналом в традиционном понимании, а платформой для образования как кардиологов, так и врачей смежных специальностей, которую планируем создавать на сайте журнала.

Надеемся на вашу поддержку в будущем и с удовольствием представляем новый номер журнала.

Искренне ваш,
профессор Дмитрий Викторович Дупляков

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами очередной — юбилейный — выпуск журнала “РКЖ. Образование”. Его тематика, как всегда, многообразна.

Номер открывает краткий обзор обновленных рекомендаций Европейского кардиологического общества, представленных в начале сентября 2021 года: по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, по клапанным порокам сердца, по острой и хронической сердечной недостаточности, по кардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии.

Рассматриваются данные о распространенности сердечной недостаточности в Санкт-Петербурге в 2019 году по результатам анализа интегрированной базы данных электронных медицинских записей, обсуждается преемственность оказания медицинской помощи при сердечной недостаточности.

Спектр клинических проблем включает анализ стойкости знаний методики определения артериального давления, рассмотрение стратегий ведения поздно поступивших больных с острой окклюзией коронарной артерии, обзоры по коррекции поведенческих факторов риска в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, подходам к современной диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

В статье Павловой Т.В. детально рассмотрены особенности интерпретации фактов, полученных при раз-



личных подходах к получению и обобщению клинического материала, что крайне важно для оценки степени их “доказательности”.

В разделе “Клинические случаи” представлен анализ гемодинамического ответа на ортостаз при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, случай обструктивной гипертрофической кардиомиопатии трансплантированного сердца, редкие наблюдения у больных с семейной гиперхолестеринемией.

Уверен, что публикуемые материалы будут полезны широкому кругу читателей — организаторам здравоохранения, специалистам по проблемам доказательной медицины, клиническим исследователям, практикующим врачам.

С уважением,
руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, д.м.н.,
Явелов Игорь Семенович



Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации, что нового?

Для цитирования: Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации, что нового? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4684. doi:10.15829/1560-4071-2021-4684



The results of the ESC Congress. European clinical guidelines, what's new?

For citation: The results of the ESC Congress. European clinical guidelines, what's new? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4684. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4684



Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 года

Драпкина О. М.

Член-корр. РАН, профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, директор ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России

На ежегодном Конгрессе Европейского кардиологического общества (ЕОК), проходившем в формате онлайн с 27 по 30 августа 2021г, были представлены обновленные версии практических рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (СН), лечению заболеваний клапанов сердца, стимуляции сердца и сердечной ресинхронизирующей терапии.

Наиболее масштабными оказались изменения в рекомендациях ЕОК и 12 других медицинских обществ при участии Европейской Ассоциации профилактической кардиологии по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Они включают 30 новых рекомендаций класса I (обязательных к применению), 12 новых рекомендаций класса IIa (желательных для применения), 12 новых рекомендаций класса IIb (возможных для применения), 3 новых рекомендации класса III (противопоказания), а также 24 новых раздела (в частности, о подходах к профилактике на популяционном уровне, о факторах внешней среды, о психосоциальных факторах, о ментальных расстройствах, о нарушении сна, о мигрени, о взаимодействии с людьми, имеющими сердечно-сосудистые факторы риска).

Наиболее существенными из внесенных изменений видятся следующие.

1. У вероятно здоровых лиц без установленного наличия атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета (СД), хронической болезни почек, генетических/редких нарушений липидного обмена или артериального давления рекомендована оценка 10-летнего риска совокупности смертельных и не смертельных неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистой причины, не смертельный инфаркт миокарда, не смертельный инсульт), обусловленных атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием. Данный подход рекомендуется использовать во всех возрастных группах (моложе 50 лет, от 50 до 69 лет, 70 лет и старше) с использованием шкал оценки риска SCORE2 и SCORE2-OP (для лиц в возрасте 70 лет и старше).

2. Больных с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и/или СД или хронической болезнью почек, и/или генетическими/редкими нарушениями липидного обмена или артериального давления рекомендовано относить к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

3. Представлен пошаговый подход к профилактике у вероятно здоровых лиц с различным риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, а также интенсификации терапии для достижения целей лечения у больных с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и/или СД.

4. Целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности у больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с различным сосудистым риском приведены в соответствии с другими рекомендациями ЕОК.

5. У больных с СД 2 типа в сочетании с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием рекомендовано применение ингибиторов GLP-1RA или SGLT2 для улучшения сердечно-сосудистых и/или почечных исходов. С этой же целью рекомендовано применение ингибиторов SGLT2 у больных с СД 2 типа в сочетании с хронической болезнью почек.

6. У больных с хронической СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) рекомендованы ингибиторы

SGLT2 с доказанной способностью уменьшить частоту госпитализаций и сердечно-сосудистую смерть.

7. Не исключена возможность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике у больных с СД и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском (класс IIb).

8. Возможность применения усиленной (двойной) антитромботической терапии у отдельных категорий больных с высоким (класс IIa) или умеренным ишемическим (класс IIb) риском (формулировки приведены в соответствии с другими рекомендациями ЕОК).

9. Рассмотрена возможность новых вмешательств — эйкозапент этил, колхицин (класс IIb).



Европейские рекомендации по клапанным порокам сердца 2021 года

Иртюга О. Б.

к.м.н., доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России

Обновленный документ разработан экспертами ЕОК и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии. Содержит 26 новых рекомендаций, пересмотрен класс рекомендаций в сторону увеличения значимости у 7 рекомендаций, 14 рекомендаций пересмотрены без изменения класса и уровня их доказательности, но с изменением их содержания.

Основные изменения следующие:

1. На основании результатов исследований LAAOC III повышен класс рекомендации от “может быть рассмотрена” до “должна быть рассмотрена” (с 2b на 2a) по окклюзии ушка левого предсердия (ЛП) при сопутствующем оперативном лечении клапанов сердца у пациентов с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) и CHA₂DS₂VASc ≥ 2 баллов.

2. Более подробно расписаны показания для оперативного вмешательства пациентам с бессимптомным течением приобретенных клапанных пороков сердца.

3. В частности, повышен класс рекомендаций с “должен быть рассмотрен” до “должен быть выполнен” (с IIa до I) для сроков оперативного лечения у бессимптомных пациентов с тяжелой аортальной недостаточностью (АН) и конечно-систолическим размером (КСР) левого желудочка (ЛЖ) > 50 мм или индексированным к площади поверхности тела КСР ЛЖ > 25 мм/м². Из основных показаний к оперативному лечению АН исключен конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, однако в тексте рекомендаций указывается,

что значимое увеличение ЛЖ, в частности КДР ЛЖ > 65 мм, также может быть дополнительным индикатором для времени операции у бессимптомных пациентов.

4. Добавлено дополнительное показание к оперативному лечению бессимптомных пациентов с аортальным стенозом (АС) и систолической дисфункцией ФВ ЛЖ < 55% с классом рекомендаций IIa, ранее писалось только о ФВ ЛЖ < 50%.

5. Снижен порог критерия степени тяжести АС по скоростным показателям для оперативного лечения бессимптомных пациентов с максимальной скоростью на аортальном клапане 5,5 м/с до 5 м/с с тем же классом рекомендаций IIa.

6. У бессимптомных пациентов с тяжелой первичной митральной недостаточностью (МН) ужесточен критерий отбора на оперативное вмешательство с уменьшением требуемого КДР ЛЖ с 45 мм до 40 мм и/или ФВ ЛЖ < 60%.

7. В связи с результатами исследований Mitra-FR и COAPT представлена новая классификация степени тяжести МН по результатам эхокардиографического исследования, появились критерии увеличения ЛП и ЛЖ для первичной митральной регургитации: ЛП ≥ 55 мм (либо объем ЛП ≥ 60 мл/м²) и КДР ЛЖ ≥ 40 мм. Синхронизированы критерии тяжелой вторичной МН с первичной по объему регургитации (RV) и эффективной площади отверстия регургитации (EROA), однако оставлены особые условия, при которых тяжесть МН может быть признана при более

меньших значениях RV и EROA. В оценку тяжелой первичной и вторичной МН добавлена фракция регургитации с одинаковым значением $\geq 50\%$.

8. Учитывая сопоставимые результаты одноцентрового рандомизированного исследования по кровотечениям и тромбоэмболическим событиям у пациентов с биологическим протезом аортального клапана, получающих варфарин, в сравнении с группой пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, в обновленных рекомендациях у пациентов, не имеющих других показаний к антикоагулянтной терапии, вновь рассматривается не только низко дозовый аспирин 75-100 мг/сут. на первые 3 мес. после протезирования, но и возвращен варфарин как альтернатива ацетилсалициловой кислоты с тем же классом рекомендаций. Выбор лекарственного препарата на 3 мес. у данной категории пациентов остается за лечащим врачом.

9. Благодаря результатам мультицентрового рандомизированного исследования River, появились новые рекомендации по возможности использования прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с биологическими протезами и ФП через 3 мес. после операции, но у пациентов с биологическим протезом в митральной позиции применение прямых оральных антикоагулянтов нежелательно, и препаратом первой линии остается варфарин.

10. В соответствии с результатами многоцентрового рандомизированного исследования Galileo, при необходимости длительной антикоагулянтной терапии у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) рассматриваются оральные антикоагулянты. При отсутствии показаний к дли-

тельной антикоагулянтной терапии рутинное применение оральных антикоагулянтов противопоказано. Препаратами выбора у данной группы пациентов остается пожизненная монотерапия дезагрегантами.

11. Двойная дезагрегантная терапия у пациентов после ТИАК не рекомендуется в связи с результатами исследования, продемонстрировавшего двукратное увеличение рисков кровотечений без статистического значимого уменьшения тромбоэмболических событий у пациентов, получающих двойную дезагрегантную терапию, по сравнению с пациентами на монотерапии ацетилсалициловой кислоты.

12. Показания к ТИАК расширяются, но основными показаниями остаются: возраст старше 75 лет, пациенты высокого риска (STS-PROM/EuroSCORE II $>8\%$). С другой стороны, абсолютными показаниями для стандартного хирургического протезирования аортального клапана остаются: возраст младше 75 лет, пациенты низкого риска (STS-PROM/EuroSCORE II $<4\%$) и невозможность трансфеморального доступа для ТИАК, последнее является новым относительным противопоказанием к ТИАК. Согласно обновленной версии рекомендаций нетрансфеморальный доступ может быть рассмотрен (класс IIb) только у пациентов, которые расценены как неоперабельные для стандартного хирургического протезирования и у которых трансфеморальный доступ невозможен. Оба метода оперативного лечения являются стандартом лечения пациентов с АС, но выбор метода для конкретного пациента должен обсуждаться кардиологической командой, добавлена необходимость обсуждения выбора метода, в т.ч. с самим пациентом.



Европейские рекомендации по лечению острой и сердечной недостаточности 2021 года
Виллевальде С. В.

профессор, д.м.н., начальник службы анализа и перспективного планирования
Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии
Института медицинского образования ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава
России

В рекомендациях по СН 2021г основное внимание уделяется диагностике и лечению СН, а не ее профилактике, поскольку этот подход, основанный на управлении сердечно-сосудистым риском и сердечно-сосудистыми заболеваниями, освещают другие документы. Новым стало включение представителей пациентов в рабочую группу. В рекомендациях 2021г по сравнению с версией 2016г представлены 7 новых концепций, 41 новая рекомендация (класса I — 17, IIa — 10, IIb — 12, III — 2), а также изменены фор-

мулировки и уровни доказательности 15 рекомендаций (повышен класс 7 рекомендаций, понижен — 8).

Ключевые изменения в лечении СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ): разработан упрощенный алгоритм лечения; ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГТ2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин теперь относятся к терапии с классом рекомендаций I, уровнем доказательности A; четыре ключевых лекарственных подхода — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или ангиотензиновых

рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иНГТ2 — должны быть иницированы как можно быстрее и безопасно; добавлен алгоритм лечения СНнФВ в соответствии с фенотипами для индивидуального ведения; первичная профилактика внезапной смерти и смерти от любой причины у пациентов с СН не ишемической этиологии с помощью имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора — это рекомендованная терапия класса IIa; акцент на длительность QRS у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса для отбора пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии. Кроме того, симптомным пациентам с СН, с недавним ухудшением течения СН, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), бета-блокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, можно рассмотреть верицигуат (класс рекомендаций IIb).

Ключевые изменения в диагностике и лечении СН со слегка сниженной ФВ ЛЖ. Изменилось наименование СН с ФВ ЛЖ 41–49% с СН с промежуточной ФВ ЛЖ на СН со слегка сниженной ФВ ЛЖ (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF). Изменены критерии диагностики данного фенотипа СН (повышенные натрийуретические пептиды плюс другие доказательства структурного заболевания сердца делают диагноз более вероятным, но не являются обязательными, если есть уверенность в измерении ФВ ЛЖ), добавлена таблица с рекомендациями по лечению. Основанием для этого послужили результаты анализов ряда рандомизированных клинических исследований, показавших возможность улучшения прогноза таких пациентов при использовании терапии, доказавшей свою эффективность у пациентов с СНнФВ. Пациентам с СН со слегка сниженной ФВ ЛЖ для снижения госпитализаций с СН и смерти можно рассмотреть иАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, сакубитрил/валсартан (все с классом рекомендаций IIb, уровнем доказательности C).

Предложен упрощенный путь диагностики с тремя этапами для СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ). Рекомендации по лечению пациентов с СНсФВ остались неизменными, однако рабочая группа признает, что подходы к лечению СНсФВ пересматриваются на момент публикации этих рекомендаций.

Большое внимание уделено диагностическим критериям и ведению пациентов с выраженной (тяжелой, продвинутой, advanced) СН. Изменена классификация острой СН.

Обновлено лечение большинства сопутствующих заболеваний, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая СД, гиперкалиемию, дефицит железа и рак).

Ингибиторы НГТ2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа с риском сердечно-сосудистых событий для уменьшения госпитализаций по поводу СН, основных сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии заболеваний почек и сердечно-сосудистой смерти (класс рекомендаций I). Ингибиторы НГТ2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин и сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа и СНнФВ для снижения количества госпитализаций с СН и сердечно-сосудистых смертей (класс рекомендаций I).

Все пациенты с СН должны периодически проходить скрининг на анемию и дефицит железа с полным анализом крови, концентрацией ферритина в сыворотке и насыщением трансферрина (TSAT). Кроме того, следует рассмотреть возможность внутривенного введения препаратов железа карбоксимальтозата у пациентов с симптомами СН, недавно госпитализированных по поводу СН, и с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ и дефицитом железа, чтобы снизить риск госпитализации с СН (класс рекомендаций IIa).

Больным раком с повышенным риском кардиотоксичности рекомендуется оценка сердечно-сосудистой системы перед плановой противоопухолевой терапией, предпочтительно кардиологом с опытом/интересом в кардиоонкологии (класс рекомендаций I). Онкологическим пациентам, у которых во время химиотерапии антрациклинами развивается систолическая дисфункция, следует рассматривать лечение иАПФ и бета-адреноблокаторами (предпочтительно карведилолом) (класс рекомендаций II).

У пациентов с симптомами класса I или II по NYHA и генетическими тестами, подтверждающими наследственную транстиретиновую кардиомиопатию (hTTR-CMP), а также у пациентов с диким типом транстиретинового амилоидоза сердца (wtTTR-CA) рекомендуется тафамидис для уменьшения симптомов, госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смерти.



Новые рекомендации ЕОК 2021 по кардиостимуляции и кардиоресинхронизирующей терапии

Михайлов Е. Н.

д.м.н., зам. директора Института сердца и сосудов по научной работе ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России

Включены новые разделы:

- Обследование пациента с подозрением на или с документированной брадикардией, или поражением проводящей системы сердца;
- Методика имплантации и периоперационное ведение, включая антикоагуляцию;
- Новый раздел по различным аспектам ведения, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), радиотерапию, временную стимуляцию, периоперационное ведение, спорт и наблюдение;
- Раздел, посвященный пациент-ориентированному ведению.

Существенно расширен раздел, посвященный риску осложнений кардиостимуляции и их профилактики.

Включены новые позиции рекомендаций и обновлены классы показаний по следующим направлениям:

- Общая кардиостимуляция;
- Кардиостимуляция при аблации атриовентрикулярного (АВ)-соединения у пациентов с ФП;
- По кардиоресинхронизирующей терапии (СРТ);
- По стимуляции пучка Гиса;
- Беспроводная стимуляция.

Дополнены следующие разделы:

1. Кардиостимуляция при инфаркте миокарда;
2. Кардиостимуляция после кардиохирургических операций;
3. Кардиостимуляция при чрескожной имплантации аортального клапана (TAVI);
4. Кардиостимуляция при врожденных пороках сердца;
5. Кардиостимуляция при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией;
6. Кардиостимуляция при редких болезнях (нейромышечные, LMNA мутации, синдром Кирнс-Сейра);
7. Кардиостимуляция при беременности;
8. Кардиостимуляция при саркоидозе.

Ниже приведены ключевые моменты из новых рекомендаций 2021г по кардиостимуляции и СРТ ЕОК и Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA):

1. Важными являются тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование для диагностики у пациентов с брадикардией или подозрением на ее

наличие. Рекомендуется проводить МРТ сердца для выявления структурного заболевания сердца, определения систолической функции ЛЖ и диагностики потенциально обратимых причин нарушений проводимости. Тесты с физической нагрузкой рекомендуются пациентам с симптомами, подозрительными на брадикардию, возникающими во время или сразу после нагрузки.

2. У пациентов с симптомами синдрома апноэ во сне и при наличии выраженной брадикардии и/или АВ-блокады во время сна рекомендуется скрининг синдрома апноэ во сне. Пациентам с нечасто возникающими необъяснимыми обмороками, у которых тщательное обследование не позволило выявить причину обмороков, рекомендуется длительное амбулаторное мониторирование с помощью имплантируемого петлевого регистратора. Следует рассматривать выполнение мультимодальной визуализации (МРТ, компьютерная томография или позитронно-эмиссионная томография) при поиске основного заболевания миокарда у пациентов с поражением проводящей системы сердца в возрасте <60 лет. Следует рассмотреть возможность генетического тестирования у пациентов с ранним дебютом (<50 лет) прогрессирующего нарушения проводимости сердца.

3. У пациентов с обмороками и двухпучковой блокадой следует рассмотреть возможность проведения электрофизиологического исследования (ЭФИ), если причина обморока остается неясной после неинвазивного обследования. У таких пациентов показана имплантация кардиостимулятора при наличии базового интервала HV ≥ 70 мс либо при наличии внутри- или инфра-гисальной АВ-блокады II или III степени во время инкрементной (учащающей) стимуляции предсердий, либо при аномальном ответе на фармакологическую пробу. Электрокардиостимуляция показана пациентам с чередующейся блокадой ножек пучка Гиса с наличием симптомов или без них.

4. С целью уменьшения количества обмороков двухкамерная кардиостимуляция показана пациентам в возрасте >40 лет с тяжелыми, непредсказуемыми, повторяющимися обмороками, у которых есть: 1) спонтанная документально подтвержденная

симптомная асистолия >3 сек или бессимптомная пауза(-ы) >6 сек из-за остановки синусового узла или АВ-блокады; или 2) кардиоингибиторный тип синдрома каротидного синуса; или 3) асистолический обморок во время тилт-теста.

5. СРТ рекомендуется симптомным пациентам с СН и синусовым ритмом с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, шириной QRS ≥ 150 мс и морфологией QRS с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). СРТ следует рассматривать у симптомных пациентов с СН на синусовом ритме с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, шириной QRS 130-149 мс и морфологией QRS по типу БЛНПГ. СРТ следует рассматривать у пациентов с СН на синусовом ритме с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, шириной QRS ≥ 150 мс и морфологией QRS без БЛНПГ. СРТ следует рассматривать у пациентов с СН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ с III или IV функциональным классом СН (NYHA) при ФП и ширине спонтанного QRS ≥ 130 мс, при условии наличия возможности бивентрикулярной стимуляции. Абляция АВ-соединения должна быть выполнена в дополнение, если бивентрикулярная стимуляция непостоянная ($<90-95\%$ комплексов QRS) из-за частого проведения на фоне ФП.

6. Пациентам с дисфункцией синусового узла и двукамерным кардиостимулятором (стимулятором в режиме DDD) рекомендуется минимизировать ненужную желудочковую стимуляцию с помощью алгоритмов программирования.

7. Подходы к стимуляции проводящей системы сердца (которая включает в себя стимуляцию пучка Гиса и области левой ножки пучка Гиса), скорее всего, будут играть растущую роль в будущем. Сейчас ожидаются результаты рандомизированных исследований безопасности и эффективности.

8. Безэлектродные кардиостимуляторы следует рассматривать как альтернативу трансвенозным кардиостимуляторам, когда отсутствует доступ к венам верхних конечностей или когда риск инфицирования ложа устройства особенно высок, например, перенесенная ранее инфекция или проведение гемодиализа. Частота инфицирования безэлектродных устройств невысока. Сегодня нет данных из рандомизированных контролируемых исследований для сравнения клинических результатов между безэлектродной и однокammerной трансвенозной стимуляцией.

9. Блокада правой ножки пучка Гиса является наиболее воспроизводимым и мощным предиктором необходимости кардиостимуляции после ТИАК. Следует рассмотреть возможность ранней имплантации постоянного кардиостимулятора у пациентов с ранее существовавшей блокадой правой ножки пучка Гиса, у которых развиваются какие-либо дальнейшие нарушения проводимости во время или после ТИАК. Имплантация постоянного кардиостимулятора представляется оправданной у пациентов с внутриоперационной АВ-блокадой, которая сохраняется в течение 24-48 ч после ТИАК или выявляется

позднее. Амбулаторный электрокардиографический мониторинг или ЭФИ следует рассмотреть у пациентов с вновь возникшей БЛНПГ с QRS >150 мс или PR >240 мс без дальнейшего удлинения в течение >48 ч после ТИАК. Амбулаторный мониторинг электрокардиограммы или ЭФИ могут быть рассмотрены у пациентов с ранее существовавшим нарушением проводимости, у которых наблюдается расширение QRS или прирост PR >20 мс.

10. Не всем пациентам с врожденной блокадой сердца требуется кардиостимуляция, особенно если она протекает бессимптомно. Профилактическая кардиостимуляция показана бессимптомным пациентам с любым из следующих факторов риска: 1) средняя частота сердечных сокращений в дневное время <50 уд./мин, 2) паузы >3 -кратной длины цикла выскальзывающего желудочкового ритма, 3) выскальзывающий ритм с широкими QRS, 4) удлиненный интервал QT или 5) сложная желудочковая эктопия. Показаниями к имплантации кардиостимулятора являются клинические симптомы, такие как обморок, предобморочное состояние, СН или хронотропная недостаточность.

11. Клинически значимая гематома ложа кардиостимулирующего устройства увеличивает риск последующего инфицирования устройства почти в восемь раз. У пациентов с низким и средним риском тромбозов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (>1 мес. после ЧКВ или >6 мес. после острого коронарного синдрома с ЧКВ) рекомендуется продолжить прием аспирина и отменить ингибиторы P2Y₁₂. Рекомендуется продолжать прием антагонистов витамина К периперационно. Прекращение приема пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, или продолжение их приема может быть целесообразным во время имплантации устройства.

12. Риск инфицирования выше при замене устройства, а также при имплантации СРТ или кардиовертера-дефибриллятора по сравнению с имплантацией простого кардиостимулятора. Инфицирование чаще возникает при применении временной стимуляции или выполнении других процедур перед имплантацией (отношение шансов (ОШ) 2,5 и 5,8, соответственно), при необходимости ранних повторных вмешательств (например, ревизии имплантированной системы, ОШ = 15) и при отсутствии профилактики антибиотиками (ОШ = 2,5).

13. У пациентов, которым показан кардиостимулятор или СРТ, решение должно быть основано на наилучших доступных доказательствах с учетом индивидуальных рисков и преимуществ, предпочтений пациента и целей лечения, и рекомендуется следовать комплексному подходу к лечению, принцип пациент-ориентированного подхода, а также совместное с пациентом принятие решений.

Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы

Соловьева А. Е.¹, Ендубаева Г. В.¹, Авдонина Н. Г.¹, Коган Е. И.², Горбачева Т. В.², Лубковский А. В.², Язенок А. В.², Яковлев А. Н.¹, Звартау Н. Э.¹, Виллеальде С. В.¹, Шляхто Е. В.¹

Цель. На основании данных о кодировании сердечной недостаточности (СН) в электронных медицинских записях региональной информационной медицинской системы Санкт-Петербурга изучить распространенность СН, клинико-демографические особенности пациентов с СН, нагрузку на систему здравоохранения, исходы.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ интегрированной базы данных электронных медицинских записей в Санкт-Петербурге за 2019г. Критерием СН считали наличие в диагнозе хотя бы одного из кодов I50.x (стандартное кодирование) и/или I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.9, I09.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8 (расширенное кодирование) согласно международной классификации болезней 10 пересмотра.

Результаты. В 2019г за медицинской помощью обращались 64070 взрослых пациентов с СН, в 34,5% случаев выявленных стандартным, в 65,5% — расширенным кодированием. Их сочетание наблюдалось в 9,9% случаев. Распространенность СН и летальность составили 1,4% и 6,8% в целом, 0,49% и 15,7% при стандартном кодировании, 0,93% и 2,1% — при расширенном. Пациенты с СН характеризовались высокой частотой обращения за медицинской помощью: в среднем 14 обращений в год на пациента, у 24% пациентов — более 20 обращений в год, у 55% зарегистрирована как минимум одна госпитализация по любой причине. Доля медицинских обращений пациентов с СН составила 4,3% среди всех обращений в городе, 6,5% — всех госпитализаций, 4,1% всех обращений в амбулаторные учреждения, 9,7% всех вызовов скорой медицинской помощи. Пациенты с СН по стандартному кодированию характеризовались более старшим возрастом, большей коморбидностью, большей частотой госпитализаций и смерти, меньшим количеством амбулаторных визитов.

Заключение. Распространенность СН среди взрослого населения Санкт-Петербурга в 2019г составила 1,4%. СН характеризуется высокой нагрузкой на систему здравоохранения и уровнем летальности, достигающим 15,7% в год. Различные подходы к кодированию могут определять разные группы пациентов с СН, что требует адаптации моделей оказания медицинской помощи и системы активного наблюдения для улучшения исходов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, коды МКБ, распространенность, бремя, нагрузка на систему здравоохранения, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Медицинский информационно-аналитический центр", Санкт-Петербург, Россия.

Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, зав. отде-

лом научного сопровождения и кадрового обеспечения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Ендубаева Г. В. — врач-кардиолог, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Коган Е. И. — главный специалист, ORCID: 0000-0001-5351-1048, Горбачева Т. В. — инженер-аналитик, ORCID: 0000-0003-1683-9313, Лубковский А. В. — инженер, ORCID: 0000-0002-4378-6264, Язенок А. В. — д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-1334-8191, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Звартау Н. Э. — к.м.н., доцент, зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, 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, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

ЛЖ — левый желудочек, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 28.07.2021

Рецензия получена 05.08.2021

Принята к публикации 23.08.2021



Для цитирования: Соловьева А. Е., Ендубаева Г. В., Авдонина Н. Г., Коган Е. И., Горбачева Т. В., Лубковский А. В., Язенок А. В., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э., Виллеальде С. В., Шляхто Е. В. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4621. doi:10.15829/1560-4071-2021-4621

ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes

Soloveva A. E.¹, Endubaeva G. V.¹, Avdonina N. G.¹, Kogan E. I.², Gorbacheva T. V.², Lubkovsky A. V.², Yazenok A. V.², Yakovlev A. N.¹, Zvartau N. E.¹, Villevalde S. V.¹, Shlyakho E. V.¹

Aim. To analyze prevalence of heart failure (HF), clinical and demographic characteristics, health care utilization, and outcomes according to the used International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) codes in regional integrated electronic health record database in Saint Petersburg.

Material and methods. The retrospective analysis of the Saint Petersburg regional integrated electronic health record database for 2019 was performed. At least one of the following ICD-10 codes has been considered as HF case: I50.x (standard coding) and/or I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.9, I09.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8 (extended coding).

Results. A total of 64070 adult patients with HF had medical encounters in 2019, 34,5% of whom were identified using standard coding, 65,5% — using extended coding. The combination of codes was observed in 9,9% of cases. HF prevalence/mortality was 1,4%/6,8% in general, as well as 0,49%/15,7% and 0,93%/2,1% with standard and extended coding, respectively. HF patients had high healthcare utilization with the mean number of 14 encounters per patient per year. Actually, 24% of patients had more than 20 both inpatient and outpatient encounters and 54% of patients — at least 1 all-cause hospitalization during the year. Encounters of patients with HF accounted for 4,3% of all visits, 6,5% of all hospitalizations, 4,1% of all outpatient visits and 9,7% of all emergency contacts during the year. Patients identified by the standard coding compared with the extended coding had older age and higher incidence of comorbidities, as well as greater hospitalization and death rates, but lower number of outpatient visits.

Conclusion. The prevalence of HF among the adult population of Saint. Petersburg in 2019 was 1,4%. HF was characterized by a high health care utilization and mortality rate reaching 15,7 % per year. The use of different approaches to coding presumably could help to identify different groups of patients with HF, which requires the adaptation of healthcare models and an active monitoring system to reduce the risk of adverse events.

Keywords: heart failure, ICD codes, prevalence, burden, health care utilization, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Medical Information and Analytical Center, St. Petersburg, Russia.

Soloveva A.E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Endubaeva G.V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Avdonina N.G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Kogan E.I. ORCID: 0000-0001-5351-1048, Gorbacheva T.V. ORCID: 0000-0003-1683-9313, Lubkovsky A.V. ORCID: 0000-0002-4378-6264, Yazenok A.V. ORCID: 0000-0002-1334-8191, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Zvartau N.E.* ORCID: 0000-0001-6533-5950, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Shlyakho E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: zvartau@almazovcentre.ru

Received: 28.07.2021 **Revision Received:** 05.08.2021 **Accepted:** 23.08.2021

For citation: Soloveva A.E., Endubaeva G.V., Avdonina N.G., Kogan E.I., Gorbacheva T.V., Lubkovsky A.V., Yazenok A.V., Yakovlev A.N., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Shlyakho E.V. ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4621. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4621

Сердечная недостаточность (СН) вносит существенный вклад в преждевременную утрату трудоспособности и смертность населения [1]. Несмотря на высокую и продолжающую расти распространенность СН в Российской Федерации (РФ) [2, 3], точные данные об эпидемиологии заболевания на уровне регионов и страны в целом отсутствуют, что подчеркивает актуальность проведения крупных эпидемиологических исследований.

С модернизацией сферы здравоохранения медицинские информационные системы и электронные медицинские записи становятся доступным и информативным ресурсом для быстрого получения сведений о широком спектре показателей здоровья большой группы населения, в т.ч. об эпидемиологии СН. Однако уровень развития информатизации в субъектах РФ существенно различается, а необходимые для объективизации диагноза СН сведения о симптомах, значении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и уровне натрийуретических пептидов систематически не собираются. На текущий момент для получения данных о распространенности СН наиболее доступной представляется оценка частоты кодирования диагноза СН согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) в медицинской документации. Хотя основным кодом МКБ-10 для СН является I50.x, в крупных зарубежных исследованиях и национальных регистрах используются дополнительные коды, потенциально характеризующие наличие СН [4-7]. Приемлемая чувствительность и высокая специфичность такого подхода в выявлении СН [8] позволяет

использовать его в качестве начального шага в изучении эпидемиологии СН.

Цель представленного исследования: на основании данных о кодировании СН в электронных медицинских записях региональной информационной медицинской системы изучить распространенность СН в Санкт-Петербурге, клинко-демографические особенности пациентов с СН, нагрузку на систему здравоохранения и исходы, в т.ч. в зависимости от примененных кодов заболевания.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ региональной интегрированной базы данных электронных медицинских записей, полученных из 250 государственных медицинских организаций Санкт-Петербурга в 2019г. База данных охватывает все население города, содержит информацию о ~95% случаев смерти и ~65% случаев обращений во все медицинские организации. Анализ выполняли среди взрослого населения. Окончательные данные получали путем структурированных запросов. Критерием диагноза СН считали наличие хотя бы одного из кодов I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I50.x согласно МКБ-10 (табл. 1) [8]. Для оценки распространенности СН учитывали численность населения трудоспособного и старше трудоспособного возраста в Санкт-Петербурге на начало 2019г согласно окончательным данным Федеральной службы государственной статистики [9]. Оценивали половозрастные особенности пациентов с СН, коморбидные состояния, ча-

Таблица 1

Использованные коды согласно МКБ-10 и их расшифровка

Код по МКБ-10	Расшифровка (описание)
I09.9	Ревматические болезни сердца неуточненные
I11.0	Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) сердечной недостаточностью (Гипертензивная [гипертоническая] сердечная недостаточность)
I13.0	Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с (застойной) сердечной недостаточностью
I13.2	Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с (застойной) сердечной недостаточностью и почечной недостаточностью
I25.5	Ишемическая кардиомиопатия
I42.0	Дилатационная кардиомиопатия (застойная кардиомиопатия)
I42.5	Другая рестриктивная кардиомиопатия (констриктивная кардиомиопатия без дополнительного уточнения)
I42.6	Алкогольная кардиомиопатия
I42.7	Кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств и других внешних факторов
I42.8	Другие кардиомиопатии
I42.9	Кардиомиопатия неуточненная (кардиомиопатия (первичная) (вторичная) без дополнительного уточнения)
I43.0	Кардиомиопатия при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках (кардиомиопатия при дифтерии)
I43.1	Кардиомиопатия при метаболических нарушениях (амилоидоз сердца)
I43.2	Кардиомиопатия при расстройствах питания (кардиомиопатия при расстройстве питания без дополнительного уточнения)
I43.8	Кардиомиопатия при других болезнях, классифицированных в других рубриках (подагрическое сердце; тиреотоксическая болезнь сердца)
I50.0	Застойная сердечная недостаточность (болезнь сердца застойного характера; правожелудочковая недостаточность (вторичная по отношению к левожелудочковой сердечной недостаточности))
I50.1	Левожелудочковая недостаточность (сердечная астма; левосторонняя сердечная недостаточность; отек легкого с упоминанием о болезни сердца без дополнительного уточнения или сердечной недостаточности; легочный отек)
I50.9	Сердечная недостаточность неуточненная (сердечная или миокардиальная недостаточность)

Сокращение: МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра.

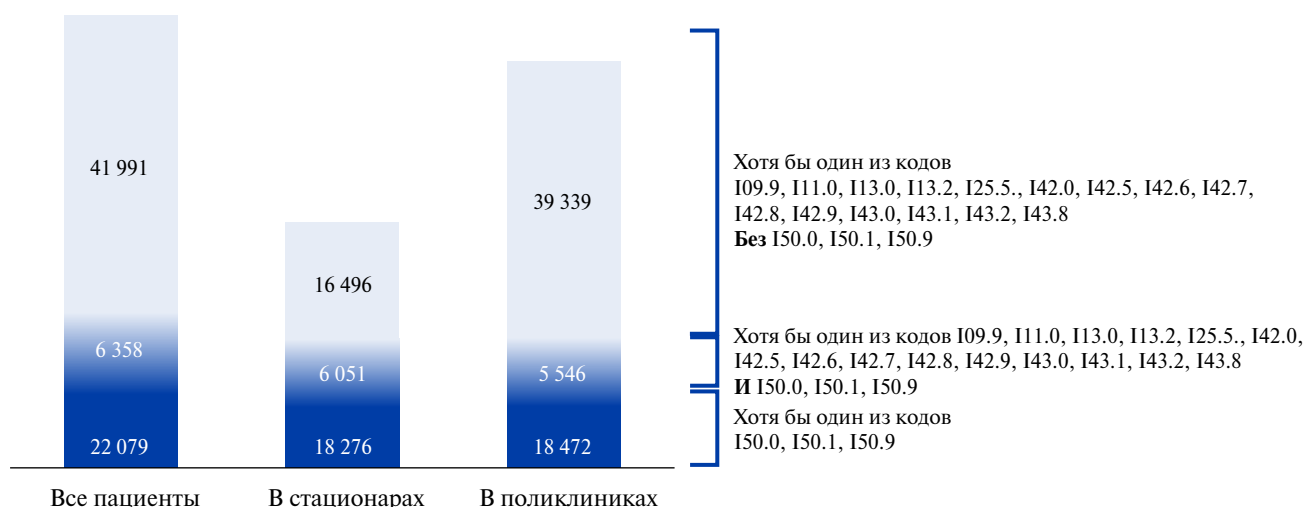


Рис. 1. Количество пациентов, включенных в анализ, в зависимости от установленных кодов диагноза и от условий оказания медицинской помощи.

стоту обращений за медицинской помощью, случаи смерти от всех причин. Для изучения особенностей пациентов в зависимости от установленного кода МКБ-10 в диагнозе весь контингент разделили на группы: группу классического кодирования при наличии хотя бы одного кода I50.x в диагнозе и группу расширенного кодирования при наличии в диагнозе хотя бы одного из других кодов (I11.0, I13.0,

I13.2, I25.5, I42.0, I42.9, I09.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8), но отсутствии кодов I50.x. Обработанные данные представляли в виде абсолютных чисел и пропорций.

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

Результаты

В 2019г в Санкт-Петербурге 64070 взрослых пациентов с СН обращались за медицинской помощью (32,4% мужчины, 73,3% старше 60 лет). Стандартное

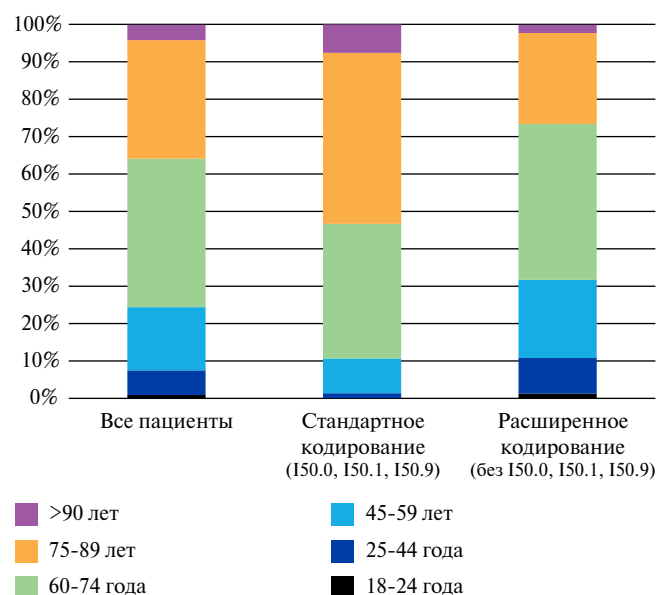


Рис. 2. Возрастная структура контингента в зависимости от установленных кодов диагноза.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

кодирование выявляло 34,5% пациентов с СН, расширенное кодирование — 65,5%. Сочетание кодов наблюдалось у 9,9% пациентов (рис. 1). В стационарах преобладало стандартное кодирование, в поликлиниках — расширенное (рис. 1). Распространенность СН составила 1,4% (или 14,1 на 1 тыс. населения), летальность — 6,8%.

При учете подходов к кодированию установлено, что в случае стандартного кодирования соответствующая распространенность СН и летальность в Санкт-Петербурге в 2019г составили 0,49% и 15,7%, при расширенном кодировании — 0,93% и 2,1%. Стандартное кодирование по сравнению с расширенным определяло пациентов более старшего возраста (87,8% старше 60 лет vs 65,6% (рис. 2)), чаще мужчин (39% vs 29%), с большей частотой коморбидных состояний за исключением артериальной гипертензии и кардиомиопатии (рис. 3).

Среди всех обращений за медицинской помощью в Санкт-Петербурге в 2019г доля медицинских обращений пациентов с СН составила 4,3% всего, 6,5% среди всех госпитализаций, 4,1% среди всех обращений в амбулаторные учреждения, 9,7% среди всех вызовов скорой медицинской помощи. Пациенты с СН характеризовались высокой частотой обращений за медицинской помощью: в среднем 14 обра-

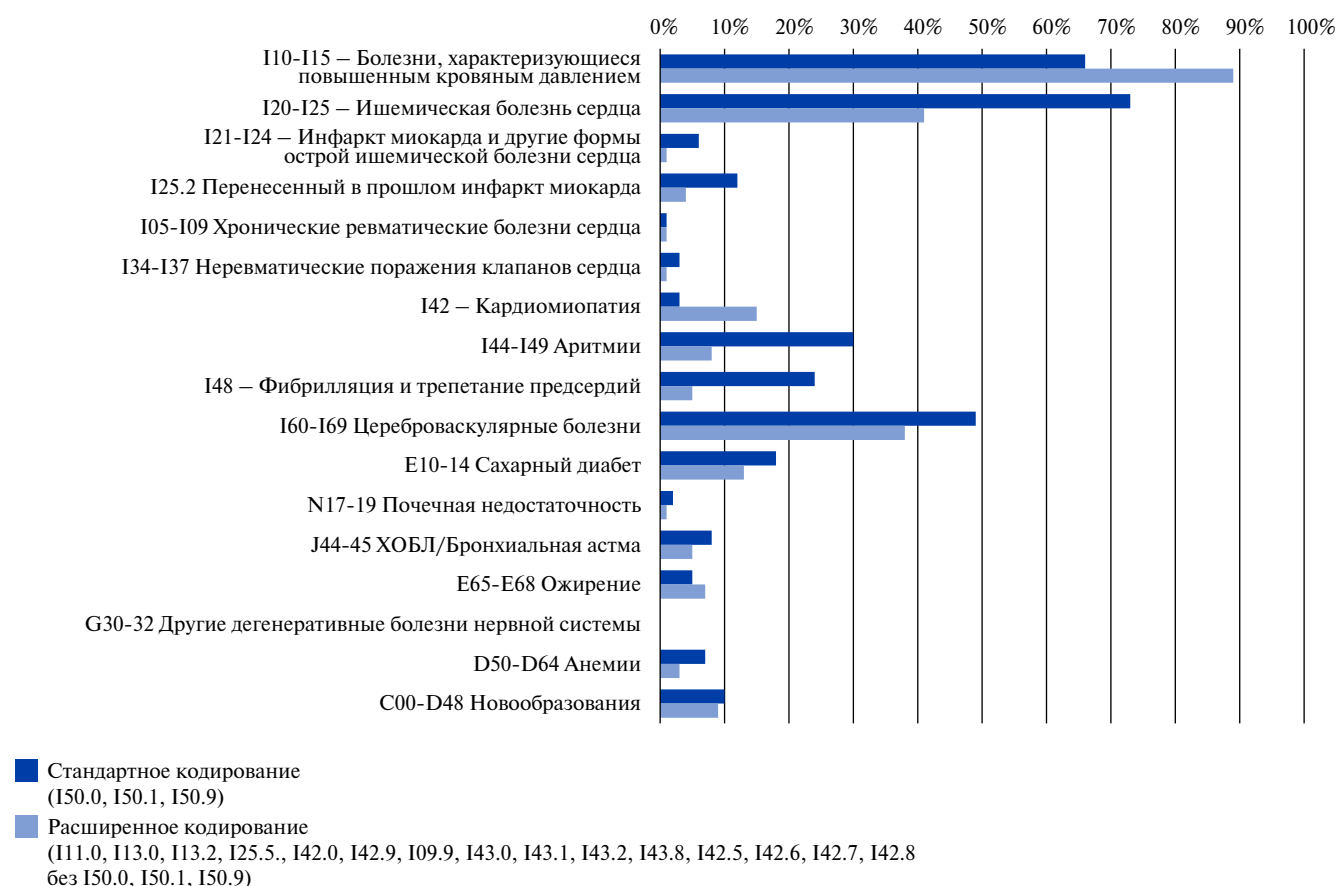


Рис. 3. Частота сопутствующих кодов в диагнозе в зависимости от установленных кодов диагноза.

Сокращение: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

щений на пациента в год. У 24% пациентов наблюдалось >20 случаев обращений в год, у 54% — как минимум одна госпитализация по любой причине в течение года. Внутри групп отмечена сопоставимо высокая, но различающаяся по структуре нагрузка на систему здравоохранения. В группе стандартного кодирования по сравнению с расширенным установлено большее количество госпитализаций (1,4 vs 0,6 на одного пациента), вызовов скорой медицинской помощи (1,2 vs 0,5 вызовов на одного пациента), более высокая пропорция пациентов без амбулаторных визитов в течение года (16,3% vs 6,3%).

Обсуждение

Точная региональная и глобальная оценка бремени заболеваний имеет ключевое значение для определения приоритетных направлений лечения, профилактики осложнений, определения потребности и планирования использования ресурсов системы здравоохранения, а также научно-исследовательской работы. Особенности статистического учета СН в сочетании с гетерогенностью данного синдрома ограничивают возможности получения точных эпидемиологических сведений о заболевании как в РФ, так и в мире [10]. В представленном исследовании реальной клинической практики, с использованием масштабной региональной базы данных, впервые в РФ выполнен анализ распространенности СН на основе кодов МКБ-10 в диагнозах по данным обращаемости. Изучены показатели нагрузки на систему здравоохранения, ассоциированной с СН, уровень летальности, а также различия между группами в зависимости от установленных кодов диагноза. Показано, что при учете расширенного подхода с использованием кодов МКБ-10, потенциально характеризующих наличие СН, распространенность СН в Санкт-Петербурге составляет 1,4% (или 14,1 на 1 тыс. населения), летальность — 6,8% в год. Установлено, что на пациентов с СН приходится 4,3% от всех обращений за медицинской помощью.

На текущий момент в мире насчитывается >64 млн пациентов с СН, или 0,8% от всего населения [6]. Однако данные из различных стран существенно варьируют по значению показателей и методике сбора информации [6, 7]. В исследовании Global Burden of Disease стандартизированная по возрасту распространенность СН в РФ в 2017г составила 6,94 (6,02-7,95) на 1 тыс. населения по сравнению с 10,58 (9,26-12,04) в центральной Европе [6]. По данным эпидемиологических исследований ЭПОХА, выполненных на амбулаторном и госпитальном этапах в 8 субъектах РФ, распространенность СН в РФ в 2017г составила 3,1-10,4% в зависимости от используемых критериев диагноза [3]. Согласно дополнительному анализу данных предполагаемая распространенность СН в европейской части РФ составила 7%

[11]. Следует отметить, что полученные значения существенно выше ориентировочной распространенности СН в США (2,4-2,6%), Канаде (3,6%), Китае (1,3-3,5%), Австралии (1,2-5,3%) и большинстве стран Европы [6, 7, 12, 13].

Выполненное нами исследование распространенности СН в Санкт-Петербурге, основанное на кодировании диагноза врачами в рутинной клинической практике, является простым по методологии и согласуется по методике с подобными эпидемиологическими работами за рубежом, что позволяет сравнить полученные результаты с аналогичными в других субъектах РФ или других странах. В метаанализе 11 исследований при высокой специфичности (96,8%) подход к выявлению СН на основе кодов МКБ обладал низкой чувствительностью — 75,3% (95% доверительный интервал 74,7-75,9) [8]. Это предполагает, что в нашем исследовании как минимум четверть случаев СН могла остаться недоучтенной, и можно ожидать ориентировочную распространенность СН в Санкт-Петербурге на уровне до 18,8 на 1 тыс. населения. Полученный показатель сопоставим со среднеевропейским, установленным по данным иницированного в 2018г проекта HFA Atlas — медиана распространенности СН в 13 европейских странах-участниках в 2019г составила 17,2 (14,3-21,0) случаев на 1 тыс. населения, варьируя от ≤12 в Греции и Испании до >30 в Литве и Германии [12].

Несомненно, представленный подход оценки эпидемиологии СН не может рассматриваться как эталонный, поскольку во многом зависит от практики ведения медицинской документации в электронном виде и от подходов конкретного врача к выбору кодов диагноза. Нами показано, что лишь треть случаев СН верифицируется при использовании кода МКБ-10 I50.x. Согласно исследованию специализированной медицинской помощи при СН, выполненному по данным регистра в Финляндии, большинство пациентов были включены в первичную когорту по коду I50.x, в то время как только 7,6% — по кодам для кардиомиопатий или артериальной гипертензии [14]. Возможно, представленные различия связаны с выполненным в нашем случае анализом всей клинической практики, включая врачей первичного звена или врачей других специальностей, либо с национальными особенностями кодирования и гипердиагностикой СН в группах риска. Различия имеются и в зависимости от этапа оказания помощи, код I50.x чаще используется в стационаре. Особые сложности представляет анализ распространенности СН с сохраненной ФВ ЛЖ, когда высока вероятность гипердиагностики. Согласно небольшому российскому исследованию, установленный врачом стационара диагноз СН с сохраненной ФВ ЛЖ не подтверждался при использовании современных критериев диагностики в 63% случаев [15], согласно результатам ана-

лиза европейского регистра СН — в 52% случаев [16]. В то же время использовать в эпидемиологических целях предложенные в клинических рекомендациях критерии диагностики СН практически невозможно, поскольку это требует одновременной интерпретации клинических и эхокардиографических признаков, а также оценки уровня натрийуретических пептидов при ФВ ЛЖ 40% и выше [1]. Подобные сведения широко не доступны или рутинно не измеряются. Так, в регистре СН Финляндии значения ФВ ЛЖ были доступны только в половине случаев [17]. Недавно опубликованное исследование 888 амбулаторных карт пациентов с СН в 7 регионах РФ продемонстрировало, что в условиях реальной клинической практики уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяется только в 1% случаев [18].

Существенным шагом в сторону единообразия подходов к верификации диагноза СН стала публикация универсального определения СН [19]. Однако концептуально в документе под понятием СН объединен весь сердечно-сосудистый континуум от факторов риска развития СН и начальных признаков структурно-функционального ремоделирования миокарда (стадии А и В) до клинически явной и терминальной стадий заболевания (стадии С и D) [19]. Такое стадирование предполагает необходимость разработки дифференцированного подхода к глобальной оценке показателей заболеваемости и смертности при СН, с возможностью категоризации всех пациентов с СН по группам в зависимости от фенотипа, стадии заболевания и тактики ведения. Их изучение на уровне субъектов РФ и отдельных районов может позволить оптимально спланировать материально-технические и кадровые ресурсы. В представленном исследовании установлены существенные различия по клинко-демографическим характеристикам, нагрузке на систему здравоохранения и летальности в группах, идентифицированных по разным кодам. Можно предположить, что наличие кода I50.x помогает выявить пациентов с установленной симптомной СН, с характерными для нее частыми госпитализациями и высоким риском неблагоприятных событий. Действительно, летальность в группе стандартного кодирования достигала 15,7% по сравнению с летальностью 6,8% в общей группе и 2,1% в группе расширенного кодирования. Полученные различия в летальности также могут быть связаны с высокой частотой факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом — возрастом, коморбидностью, госпитализациями, однако методика сбора информации на текущий момент не позволяла провести многофакторный анализ с учетом всех потенциально влияющих факторов. В то же время недавний мета-анализ продемонстрировал выживаемость пациентов с СН в течение года на уровне 86,5%, с существенной

ее гетерогенностью между исследованиями и группами пациентов [20]. Аналогичные данные об отличиях в выживаемости при различных фенотипах СН были получены в регистре The European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT-R) — среди пациентов с острой СН в течение года летальность составила 23,6%, с хронической СН — 6,4% [21]. Важно подчеркнуть, что в рутинной отечественной практике смертность от всех причин у пациентов после острой декомпенсации СН составляет 14,4%, однако в системе комплексного подхода в условиях специализированной медицинской помощи при грамотном ведении с регулярными визитами пациентов и структурированными телефонными контактами показатель может быть снижен до 4,1% [22]. Меньший уровень летальности в общей группе в нашем исследовании предположительно может быть также связан с включением пациентов группы риска развития, но не симптомной СН, однако это требует дополнительного изучения.

Нами продемонстрирована высокая нагрузка на систему здравоохранения, ассоциированная с СН — 4,2% от всех обращений за медицинской помощью составили обращения пациентов с СН, при этом каждая пятнадцатая госпитализация и каждый десятый вызов скорой медицинской помощи приходится на пациента с СН. Высокая потребность в медицинской помощи с частыми обращениями определяют расходы на СН на уровне 1-2% от расходов со стороны системы здравоохранения [23]. Наибольшие затраты (до 80%) приходятся на госпитализации с СН, с высоким средним койко-днем и частыми повторными госпитализациями [23, 24]. На протяжении последних лет число госпитализаций с СН неуклонно растет [25]. Анализ причин госпитализаций в США продемонстрировал, что СН была в тройке главных причин госпитализаций, в 2018г составил 3,2% от всех случаев [26]. В исследовании 1077 пациентов с установленным диагнозом СН показано, что в течение 4,7 лет наблюдения 83,1% пациентов госпитализируются хотя бы раз [27]. Нами установлено, что в течение года хотя бы однократно были госпитализированы 57% пациентов. С позиции организации оказания медицинской помощи это подчеркивает необходимость совершенствования системы медицинской помощи [28, 29]. Расширенный подход к кодированию СН (без кодов I50.x) может обозначать подгруппу пациентов с высокой потребностью в профилактических мероприятиях и контроле сердечно-сосудистых факторов риска на амбулаторном этапе — для предотвращения развития клинически явной СН и ее дальнейшего прогрессирования и роста неблагоприятных исходов; стандартный подход (коды I50.x) — подгруппу пациентов с СН очень высокого риска, для которых необходима разработка схемы маршрутизации, обеспечение преемствен-

ности и оптимальной терапии СН, ведение в мультидисциплинарной команде и организация работы патронажной службы.

Ограничения исследования. Учитывая, что исследование выполнено на региональном уровне, его результаты могут быть не репрезентативны для всей популяции в РФ ввиду возможной систематической ошибки отбора. Различия между группами могут быть обусловлены не истинными особенностями контингента, а особенностями кодирования случаев обращения за медицинской помощью в стационары или амбулаторное звено. Уточнение чувствительности и специфичности подхода оценки распространенности и исходов при СН по данным кодирования в РФ может быть предметом дальнейших валидационных исследований и аудита качества организации медицинской помощи при СН. Совершенствование системы сбора данных и учет в будущем всех случаев обращений в региональной интегрированной базе данных может повлиять на результаты, однако на те-

кущий момент можно предположить случайную вероятность непопадания информации в базу данных.

Заключение

Распространенность СН в 2019г в Санкт-Петербурге на основании анализа данных о кодировании СН в электронных медицинских записях региональной информационной медицинской системы составила 1,4%. Пациенты с СН характеризовались высокой нагрузкой на систему здравоохранения и уровнем летальности, достигающим 15,7% в год. Различные подходы к кодированию могут определять разные группы пациентов с СН, что требует адаптации моделей оказания медицинской помощи и системы активного наблюдения для улучшения исходов.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- 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.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-СН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- The American Heart Association, Get With The Guidelines® — Heart Failure Fact Sheet, <https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/get-with-the-guidelines/get-with-the-guidelines-heart-failure/get-with-the-guidelines-hf-clinical-tools-library>, дата обращения 28.06.2021.
- National Heart Failure Audit 2018/19 Summary Report, <https://www.nicor.org.uk/national-cardiac-audit-programme/heart-failure-heart-failure-audit/>, дата обращения 28.06.2021.
- Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. Eur J Prev Cardiol. 2021;zwaa147. doi:10.1093/eurjpc/zwaa147.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ehfj.1858.
- McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(8):e104519. doi:10.1371/journal.pone.0104519.
- Federal State Statistics Service Окончательные данные Федеральной службы государственной статистики, размещенные на портале Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС), <https://www.fedstat.ru/indicator/31270>, дата обращения 30.03.2021.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):4204. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):4204. doi:10.15829/1560-4071-2020-4204.
- Belenkov Yu N, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность СН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность 2011;12(2):63-8.
- Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al.; National Heart Failure Societies of the ESC member countries (see Appendix). The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. Eur J Heart Fail. 2021. doi:10.1002/ehfj.2143.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25.2.
- Huusko J, Purmonen T, Toppila I, et al. Real-world clinical diagnostics of heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2020;7(3):1039-48. doi:10.1002/ehf2.12665.
- Mareev YuV, Garganeeva AA, Tukish OV, et al. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. Kardiologiia. 2019;59(12S):37-45. (In Russ.) Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В. и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. Кардиология. 2019;59(12S):37-45. doi:10.18087/cardio.n695.
- Kaplon-Cieślicka A, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al.; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology — Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2098-112. doi:10.1002/ehf2.12817.
- Lopatyn YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. A. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1306-25. doi:10.1002/ehfj.1594.
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al.; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):613-25. doi:10.1002/ehfj.566.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. Kardiologiia. 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н.Г.,

- Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
22. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018;23(1):131-45. doi:10.1007/s10741-017-9661-0.
 23. Clark H, Rana R, Gow J, et al. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021. doi:10.1007/s10741-021-10097-7.
 24. Samsky MD, Ambrosy AP, Youngson E, et al. Trends in Readmissions and Length of Stay for Patients Hospitalized With Heart Failure in Canada and the United States. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):444-53. doi:10.1001/jamacardio.2019.0766.
 25. Salah HM, Khan Minhas AM, Khan MS, et al. Causes of Hospitalization in the United States between 2005-2018, *European Heart Journal Open.* 2021;oeab001. doi:10.1093/ehjopen/oeab001.
 26. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1695-702. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.019.
 27. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
 28. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
 29. Villevalde SV, Soloveva AE, Zvartau NE, et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. *Practical materials. Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S3):4558. (In Russ.) Виллевалде С. В., Соловьева А. Е., Звартау Н. Э. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. *Практические материалы. Российский кардиологический журнал.* 2021;26(S3):4558. doi:10.15829/1560-4071-2021-4558.

Выживаемость знаний методики измерения артериального давления среди обучающихся медицинского института в рамках подготовки к первичной аккредитации

Клименко А. С., Бадретдинова А. И., Тигай Ж. Г., Джопуа И. Д., Никитин И. С., Тания Р. В., Овсянников Д. Ю.

Цель. Оценка остаточных знаний у обучающихся 6 курса Медицинского института в отношении навыков неинвазивной методики измерения артериального давления (АД).

Материал и методы. В исследование включено 148 обучающихся 6 курса Медицинского института. Согласно учебному плану, в осеннем семестре студенты познакомились с порядком выполнения навыков измерения АД по чек-листам, разработанным на базе РОСОМЕДа, а впоследствии в весеннем семестре в рамках цикла подготовки к аккредитации оценивались остаточные знания студентов. Выполненный навык оценивался в 1 балл, не выполненный — 0 баллов, таким образом, каждый студент имел возможность набрать максимально 50 баллов. Оценка навыков проводилась преподавателем во время их выполнения, путем заполнения пунктов чек-листа для каждого студента.

Результаты. Ни один из студентов не выполнил всего спектра навыков. Количество выполненных навыков составило от 15 (30%) до 49 (98%) и в среднем составило 33 пункта чек-листа (66%). 74% обучающихся (n=109) выполнили более половины требуемых навыков. Практически единственный пункт, выполненный всеми обучающимися (99%, n=146) — это приветствие, с чем была сопоставима только самопрезентация — 92% (n=136) и выяснение личных данных пациента (фамилии, имени и отчества) — 80% (n=118). Выполняемость остальных пунктов чек-листа колебалась от 39% (n=57) — это «повторное измерение АД на другой руке» до 87% (n=129) — «найти место пульсации лучевой артерии». Таким образом, среднее значение выполняемости составило 67% (n=99). Самыми распространенными ошибками в измерении АД были: 39% обучающихся не измерили диаметр плеча пациента и не осуществили подбор манжеты, каждый второй обучающийся (51%) помещал головку стетоскопа под манжету, 40% — снижали давление в манжете с рекомендуемой скоростью.

Заключение. Выживаемость знаний методики измерения АД в течение полугодия после детального разбора и прохождения зачетного занятия остается не вполне удовлетворительной, но сопоставимой с результатами зарубежных коллег. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных тренингов как на симуляторах, так и в условиях, более приближенных к реальным, в т.ч. с участием симулированных пациентов.

Ключевые слова: артериальное давление, методика измерения, первичная аккредитация, выживаемость знаний.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Клименко А. С.* — к.м.н., доцент, доцент Аккредитационно-симуляционного центра Медицинского института, директор Амбулаторно-поликлинического центра, ORCID: 0000-0001-8591-3746, Бадретдинова А. И. — ассистент Аккредитационно-симуляционного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0002-1187-9378, Тигай Ж. Г. — д.м.н., доцент, директор Аккредитационно-симуляционного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0003-4994-7193, Джопуа И. Д. — ассистент Аккредитационно-симуляционного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0003-0647-4760, Никитин И. С. — ассистент Аккредитационно-симуляционного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7602-9497, Тания Р. В. — ассистент Аккредитационно-симуляционного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6937-2353, Овсянников Д. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Медицинского института, ORCID: 0000-0003-3452-8666.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): klimenko_as@rudn.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 30.04.2021

Рецензия получена 27.05.2021

Принята к публикации 29.07.2021



Для цитирования: Клименко А. С., Бадретдинова А. И., Тигай Ж. Г., Джопуа И. Д., Никитин И. С., Тания Р. В., Овсянников Д. Ю. Выживаемость знаний методики измерения артериального давления среди обучающихся медицинского института в рамках подготовки к первичной аккредитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4468. doi:10.15829/1560-4071-2021-4468

Retention of knowledge on blood pressure measurement among medical students within preparation for primary accreditation

Klimenko A. S., Badretdinova A. I., Tigay Zh. G., Dzhopua I. D., Nikitin I. S., Tania R. V., Ovsyannikov D. Yu.

Aim. To assess the retained knowledge of sixth year medical students on non-invasive blood pressure (BP) measurement.

Material and methods. The study included 148 6th year medical students. According to the curriculum, in the fall semester, students studied the procedure of BP measurement according to checklists developed based on ROSOMED. In the spring semester, as part of the preparation course for accreditation, the retained knowledge of students was assessed. A completed skill was assessed at 1 point, not completed — 0 points. Thus, each student can score a maximum of 50 points. The teacher assessed the manipulations during their performing by filling in the checklist items for each student.

Results. None of the students completed the full range of manipulations. The number of completed skills ranged from 15 (30%) to 49 (98%) and averaged 33 points on the checklist (66%). In addition, 74% of students (n=109) completed more than half of the required skills. Almost the only item completed by all students (99%, n=146) was a greeting, which was comparable with self-presentation (92%,

n=136) and identification of a patient's personal data (surname and first names) (80%, n=118). The rest of checklist items was performed in the range from 39% (n=57) for "remeasurement of BP on the other hand" to 87% (n=129) for "finding a radial pulse". Thus, the average fulfillment rate was 67% (n=99). There were following most common mistakes in BP measurement: 39% of students did not measure a patient's upper arm diameter and did not select the cuff size; every second student (51%) placed the phonendoscope diaphragm under the cuff; 40% of students reduced the cuff pressure with inadequate rate.

Conclusion. The retention of knowledge on measuring BP within six months after a detailed analysis and passing a test remains insufficient, but comparable with foreign studies. The data obtained indicate the need for additional trainings both using simulators and in conditions closer to real ones, including with simulated patients.

Keywords: blood pressure, measurement technique, primary accreditation, knowledge retention.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: klimenko_as@rudn.ru

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Received: 30.04.2021 Revision Received: 27.05.2021 Accepted: 29.07.2021

Klimenko A. S.* ORCID: 0000-0001-8591-3746, Badretdinova A. I. ORCID: 0000-0002-1187-9378, Tigay Zh. G. ORCID: 0000-0003-4994-7193, Dzhopua I. D. ORCID: 0000-0003-0647-4760, Nikitin I. S. ORCID: 0000-0002-7602-9497, Tania R. V. ORCID: 0000-0001-6937-2353, Ovsyannikov D. Yu. ORCID: 0000-0003-3452-8666.

For citation: Klimenko A. S., Badretdinova A. I., Tigay Zh. G., Dzhopua I. D., Nikitin I. S., Tania R. V., Ovsyannikov D. Yu. Retention of knowledge on blood pressure measurement among medical students within preparation for primary accreditation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4468. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4468

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), cerebro-васкулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний [1-3] и по сей день остается ведущей причиной в структуре смертности во всем мире [4]. Распространенность АГ у взрослых составляет 30-45% [5]. В Российской Федерации среди мужчин в возрасте 25-65 лет распространенность АГ несколько выше (достигая в некоторых регионах 47%), а среди женщин — ~40% [6].

Учитывая изложенное выше, своевременная и правильная диагностика АГ крайне важна для как можно более раннего подбора необходимого лечения, своевременной реализации адекватных терапевтических и профилактических стратегий с целью улучшения прогноза пациента, качества и продолжительности жизни [7].

Измерение артериального давления (АД) является наиболее распространенной медицинской манипуляцией [8]. В исследовании Kaiser Permanente Northern California, посвященном поиску и формулировке стратегий наилучшего контроля АД, продемонстрировано, что критическим фактором в достижении контроля над АГ является правильное измерение АД медицинскими работниками [9]. Ошибка измерения АД хотя бы на 5 мм рт.ст. может привести к неверной классификации давления пациента у 84 млн человек во всем мире и, соответственно, ошибкам тактики ведения [10]. Так, например, при нарушении простейшего, казалось бы, пункта методики — расположения руки пациента на уровне сердца — ошибка измерения может составлять от 4 мм рт.ст. до 23 мм рт.ст., что невозможно считать несущественным [10]. В случае, если пациент при измерении АД сидит со скрещенными ногами, ошибка в определении систолического АД может составлять 2-8 мм рт.ст. в большую сторону [2].

Таким образом, очевидно и неоспоримо, что навык правильного измерения АД является одним из ведущих у студентов и выпускников медицинских вузов [11].

Целью нашего исследования была оценка остаточных знаний у студентов в отношении навыков неинвазивной методики измерения АД.

Материал и методы

В исследование включено 148 обучающихся выпускного курса Медицинского института, проходивших обучение на базе Аккредитационно-симуляционного центра в 2018/2019гг учебном году в рамках подготовки к первичной аккредитации. Согласно учебному плану в осеннем семестре, студенты знакомились со структурой объективного структурированного клинического экзамена количеством станций, количеством мануальных навыков, особенностями выполнения навыков по чек-листам, разработанным экспертным советом федерального методического центра аккредитации [12], и сдавали зачет. На зачетном занятии проводился контроль правильного выполнения мануального навыка — измерения АД, результат оценивался в форме сдано (70 баллов и выше) или не сдано (<70 баллов) согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.06.2016г № 334н “Об утверждении Положения об аккредитации специалистов”. Детализация и пункты оценивания навыка — измерения АД — подробно и пошагово представлены в паспорте станции “Диспансеризация” в разделе первичная аккредитация, перечень практических навыков по специальности “лечебное дело” на сайте федерального методического центра аккредитации [12]. Впоследствии в весеннем семестре 2018/2019 учебного года в рамках цикла подготовки к аккредитации оценивались остаточные знания студентов с использованием тех же пунктов того же чек-листа. В связи с тем, что навык измерения АД является лишь частью паспорта станции “Диспансеризация”, при проведении первичной аккредитации данные зачета осеннего семестра не вошли в анализ в качестве исходных данных. В нашем исследовании оценивали знания обучающихся по принципу “входной контроль” ввиду того, что в осеннем семестре все студенты продемонстрировали и получили зачет по станции “Диспансеризация”, и с учетом того, что измерение АД является наиболее часто выполняемым навыком на разных клинических кафедрах в ходе практической подготовки учащихся. Обучающиеся не знали о предстоящем контроле знаний, во время занятий им предлагалось добровольно принять участие в исследовании.

За основу последовательности действий использованы пункты чек-листа — навыка-измерение АД —

Таблица 1

Чек-лист измерения АД, по которому оценивалась правильность выполнения навыка в исследовании [12]

№	Действие	Выполнение
1	Поздороваться с пациентом или его представителем	Да-1, Нет-0
2	Представиться	Да-1, Нет-0
	Спросить у пациента его	
3	:фамилию	Да-1, Нет-0
4	:имя	Да-1, Нет-0
5	:отчество	Да-1, Нет-0
6	:дату рождения	Да-1, Нет-0
7	Информировать пациента о необходимости измерения артериального давления	Да-1, Нет-0
	Убедиться в наличии необходимого оборудования:	
8	:стетфонендоскопа	Да-1, Нет-0
9	:тонометра со стандартной манжетой	Да-1, Нет-0
10	:тонометра с широкой манжетой	Да-1, Нет-0
11	:сантиметровой ленты	Да-1, Нет-0
12	:спиртовой салфетки	Да-1, Нет-0
13	Обработать руки гигиеническим способом перед началом осмотра (проговорить)	Да-1, Нет-0
	Задать вопросы о действиях в течение 30 мин до измерения:	
14	:курении	Да-1, Нет-0
15	:интенсивной физической нагрузке	Да-1, Нет-0
16	:приеме лекарств	Да-1, Нет-0
17	:приеме пищи	Да-1, Нет-0
18	:употреблении чая, кофе	Да-1, Нет-0
19	:употреблении алкоголя	Да-1, Нет-0
	Попросить пациента занять удобное положение, оголить плечо, удостовериться, что	Да-1, Нет-0
20	:пациенту удобно	Да-1, Нет-0
21	:он сидит с расслабленными, не скрещенными ногами, ступни находятся на полу	Да-1, Нет-0
22	:он опирается спиной на спинку стула	Да-1, Нет-0
23	:его рука лежит на столе, на уровне сердца, ладонью вверх	Да-1, Нет-0
24	:дыхание спокойное	Да-1, Нет-0
25	Измерить диаметр плеча	Да-1, Нет-0
26	Выбрать подходящий размер манжеты	Да-1, Нет-0
27	Проверить исправность тонометра нагнетанием воздуха в манжету, следя за подвижностью стрелки манометра	Да-1, Нет-0
28	Наложить манжету на оголенное плечо на 2-2,5 см выше локтевого сгиба	Да-1, Нет-0
29	Правильно разместить манжету на плече	Да-1, Нет-0
30	Закрепить манжету так, чтобы под нее свободно проходили 2 пальца	Да-1, Нет-0
31	Установить манометр в положение для его наблюдения	Да-1, Нет-0
32	Одной рукой пропальпировать лучевую артерию	Да-1, Нет-0
33	Второй рукой закрыть клапан (вентиль) груши по часовой стрелке и нагнетать воздух до исчезновения пульсации на лучевой артерии	Да-1, Нет-0
34	Озвучить показания манометра (как вариант нормы) и спустить воздух	Да-1, Нет-0
	Использовать стетфонендоскоп:	
35	мембрану которого поместить у нижнего края манжеты над проекцией плечевой артерии	Да-1, Нет-0
36	не допускать создания значительного давления на кожу	Да-1, Нет-0
37	головка стетфонендоскопа не находится под манжетой	Да-1, Нет-0
38	Второй рукой закрыть клапан (вентиль) груши (по часовой стрелке) и быстро накачать воздух в манжету до уровня, превышающего на 30 мм рт.ст. результат, полученный при пальпаторной пробе	Да-1, Нет-0
39	Открыть клапан (вентиль) груши и медленно выпускать воздух из манжеты	Да-1, Нет-0
40	скорость понижения давления в манжете 2-3 мм рт.ст. за секунду	Да-1, Нет-0
41	смотреть на манометр, выслушивая тоны	Да-1, Нет-0
42	Выслушивать до снижения давления в манжете до нулевой отметки	Да-1, Нет-0
43	Сообщить пациенту результат исследования, назвав две цифры, соответствующие моменту появления и исчезновения тонов	Да-1, Нет-0
44	Повторить измерение на второй руке	Да-1, Нет-0
45	Повторное уточнение самочувствия пациента в конце обследования	Да-1, Нет-0
46	Поблагодарить пациента, сказать, что можно одеться, сообщить, что Вы закончили и сейчас подготовите письменное заключение его результатов	Да-1, Нет-0
47	Вскрыть спиртовую салфетку и утилизировать её упаковку в отходы класса А	Да-1, Нет-0
48	Обработать спиртовой салфеткой мембрану стетфонендоскопа и его оливы	Да-1, Нет-0
49	Утилизировать спиртовую салфетку в отходы класса Б	Да-1, Нет-0
50	Обработать руки гигиеническим способом после манипуляции	Да-1, Нет-0



Рис. 1. Тренажер для измерения АД с беспроводным контролем BT-CEAB2. Изображение тренажера с сайта http://www.btinc.co.kr/ceab2_en/.



Рис. 2. Выполняемость пунктов чек-листа по измерению АД обучающимися.

Таблица 2

Результаты выполнения ключевых пунктов чек-листа обучающимися

Действие	Количество обучающихся, выполнивших навык	
	%	n
:пациенту удобно	74	109
:он сидит с расслабленными, не скрещенными ногами, ступни находятся на полу	71	105
:он опирается спиной на спинку стула	66	98
:его рука лежит на столе, на уровне сердца, ладонью вверх	58	86
:дыхание спокойное	44	65
Измерить диаметр плеча	61	91
Выбрать подходящий размер манжеты	61	91
Проверить исправность тонометра нагнетанием воздуха в манжету, следя за подвижностью стрелки манометра	54	80
Наложить манжету на оголенное плечо на 2-2,5 см выше локтевого сгиба	74	109
Правильно разместить манжету на плече	71	105
Закрепить манжету так, чтобы под нее свободно проходили 2 пальца	67	99
Установить манометр в положение для его наблюдения	69	102
Одной рукой пропальпировать лучевую артерию	87	129
Второй рукой закрыть клапан (вентиль) груши по часовой стрелке и нагнетать воздух до исчезновения пульсации на лучевой артерии	77	114
Озвучить показания манометра (как вариант нормы) и спустить воздух	64	95
Использовать стетофонендоскоп:	-	-
мембрану которого поместить у нижнего края манжеты над проекцией плечевой артерии	80	119
не допускать создания значительного давления на кожу	77	114
головка стетофонендоскопа не находится под манжетой	49	73
Второй рукой закрыть клапан (вентиль) груши (по часовой стрелке) и быстро накачать воздух в манжету до уровня, превышающего на 30 мм рт.ст. результат, полученный при пальпаторной пробе	79	117
Открыть клапан (вентиль) груши и медленно выпускать воздух из манжеты	74	110
скорость понижения давления в манжете 2-3 мм рт.ст. за секунду	60	89
смотреть на манометр, выслушивая тоны	80	118
Выслушивать до снижения давления в манжете до нулевой отметки	57	85

части паспорта станции “Диспансеризация” [12]. Следует отметить, что эта станция включает оценку нескольких мануальных навыков (гигиеническая обработка рук медицинского персонала, общий осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация легких и сердца и т.д.). Поэтому, специально для нашего исследования, мы использовали из чек-листа станции “Диспансеризация” только пункты, касающиеся измерения АД. Во время брифинга студентам было озвучено, что пациента они видят впервые, таким образом, необходимо было выполнить приветствие

и самопрезентацию, а также завершающие действия (уборка оборудования, заключительное общение с пациентом (табл. 1)).

Выполненный пункт чек-листа оценивался в 1 балл, не выполненный пункт — 0 баллов, таким образом, каждый студент имел возможность набрать максимально 50 баллов. Основным критерий “выживаемости знаний” — выполнение максимального количества пунктов чек-листа.

Для подготовки студентов и оценки навыков применялся тренажер для измерения АД с беспроводным

контролем и управляющим планшетным компьютером ВТ-СЕАВ2 (Южная Корея). Данный симулятор дает возможность пальпировать магистральные сосуды верхней конечности, выслушивать тоны Короткова, а также отслеживать некоторые показатели (например, скорость нагнетания воздуха в манжете, давление в манжете) с помощью планшета, подключенного к аппарату через Bluetooth (рис. 1).

Этот прибор позволяет задавать определенные значения АД и определять точность измерения в процентах, однако это не было целью нашего исследования. Оценка выполнения каждого пункта чек-листа мануального навыка — измерения АД — проводилась преподавателем во время демонстрации студентом (табл. 1).

Необходимо также упомянуть, что в условиях работы с симуляционным оборудованием некоторые пункты чек-листа (например, общение с пациентом, повторное измерение АД на второй руке) следовало просто проговорить, обозначив необходимость их выполнения.

Результаты

По результатам нашего наблюдения, ни один из обучающихся не продемонстрировал выполнения всех 50 пунктов чек-листа мануального навыка — измерения АД. Количество выполненных пунктов чек-листа составило от 15 (30%) до 49 (98%). В среднем было выполнено 33 пункта чек-листа (66%), 74% студентов ($n=109$) выполнили более половины пунктов чек-листа (рис. 2).

При анализе непосредственно самих пунктов чек-листа 99% ($n=146$) выполнили пункт приветствие, 92% ($n=136$) — продемонстрировали самопрезентацию, 80% ($n=118$) — уточнили личные данные пациента, 87% ($n=129$) — нашли место пульсации лучевой артерии, 39% ($n=57$) — повторно измерили АД на другой руке, 60% ($n=89$) — продемонстрировали небольшую скорость понижения давления в манжете тонометра (2-3 мм рт.ст. в сек).

Анализируя все 50 пунктов чек-листа навыка — измерения АД и с учетом рекомендаций по измерению АД Американской Ассоциации Сердца [13], в последующем нами были выделены ключевые параметры измерения АД и проанализирована их демонстрация студентами. К этим параметрам относятся пункты с 20 по 43 чек-листа включительно (табл. 1). Полученные результаты представлены в таблице 2.

По данным литературы, к наиболее распространенным ошибкам при измерении АД относятся: неверный подбор размера манжеты тонометра или его полное отсутствие, разговор во время манипуляции, ошибки аускультации, к которым могут приводить неверное расположение мембраны фонендоскопа, слишком резкое снижение давления в манжете тонометра [10].

Как видно из таблицы 2, измерение диаметра плеча пациента и подбор манжеты продемонстрировал только 61% испытуемых ($n=91$), 49% ($n=73$) не помещали головку стетофонендоскопа под манжету, 60% ($n=89$) снижали давление в манжете с рекомендуемой скоростью.

Обсуждение

Измерение АД является наиболее часто выполняемой медицинской манипуляцией [8] разной категорией медицинских работников и населением в т.ч. При этом ошибки в методике измерения обуславливают неправильную оценку АД и, как следствие, неправильную методику титрования антигипертензивных препаратов, с определением дальнейшей неверной тактики лечения пациента.

Наше наблюдение продемонстрировало отсутствие выполнения всех 50 пунктов чек-листа всеми обучающимися, отсутствие выполнения половиной обучающихся ключевых значимых пунктов чек-листа, таких как подбор манжеты в соответствии с окружностью плеча, помещение головки стетофонендоскопа под манжету, снижение давления в манжете с определенной скоростью, что оказывают значимое влияние на объективность измерения цифр АД. Аналогичные нашим данные были получены и в исследовании, проведенном в Чикаго в 2015г с участием 159 обучающихся, где лишь 1 испытуемый выполнил все требуемые навыки (11 из 11) [14]. В этом исследовании студенты должны были измерять АД у симулированного пациента (актера) без дополнительной предварительной подготовки. Измерение проводилось автоматическим тонометром, основными оцениваемыми параметрами была подготовка пациента к исследованию (поза, просьба не разговаривать во время измерения), правильный подбор манжеты тонометра, правильное наложение манжеты, измерение АД на обеих руках — т.е. ключевые моменты, влияющие на диагностику и/или дальнейшее клиническое ведение пациента в практике.

В исследовании Pezeshki MX, et al., результаты измерения студентами АД оценивались до и после двухнедельного тренинга [15]. В этом исследовании оценка навыков проводилась по 16 пунктам. По результатам авторов перед тренингами большинству студентов не удалось выполнить требуемые пункты, а 9 из 16 пунктов выполнило <20% испытуемых. После проведенных занятий 14 из 16 пунктов выполнили >70% студентов [15].

Учитывая полученные нами результаты и все вышеизложенное, наиболее оптимальным представляется проведение тренингов по измерению АД с использованием симуляционного оборудования, без вреда для пациента, с возможностью демонстрации навыка неоднократное количество раз, в любое удобное время для обучающегося, с возможностью про-

смотра видеозаписи данного выполненного мануального навыка с последующим разбором и анализом каждого пункта чек-листа, с возможностью выполнения не только в рамках подготовки к аккредитации, но и в процессе обучения на клинических кафедрах терапии. С учетом актуальности правильного измерения АД, самого обычного и часто встречаемого мануального навыка в практике разной категории медицинских работников, и влияния результатов этих измерений на тактику ведения любого пациента (не только кардиологического) [7, 8], дополнительные тренинги важны для всех обучающихся, вне зависимости от их дальнейшей специализации.

Результаты нашего исследования продемонстрировали низкую выживаемость знаний студентов, т.е. малое количество выполненных пунктов чек-листа — мануального навыка — измерение АД, при этом следует иметь в виду, что одним из главных направлений в развитии высшего медицинского образования является усиление практического аспекта подготовки будущих врачей при сохранении должного уровня теоретических знаний. В целом организация клинической подготовки обучающихся представляется очень сложной и является краеугольным камнем в работе любого вуза вне зависимости от его статуса, величины и уровня подчинения. Преподавателю вуза приходится лавировать между все возрастающими требованиями новых государственных образовательных стандартов к профессиональным компетенциям выпускников, с одной стороны, и нерешенными проблемами клинических кафедр, с другой. Все это затрудняет подготовку уже на начальных этапах клинического обучения и особенно усугубилось в последнее время в эпоху пандемии.

Для надежного освоения навыка необходимо широкое внедрение методик, программ, стандартов в практическую подготовку обучающихся на каждом этапе в соответствии с изучаемой дисциплиной. Целесообразно включение в программу практической подготовки не только самого тренинга, но и проведение текущей и итоговой аттестации с использованием тренажеров и симуляторов с определенной периодичностью [15]. Кроме этого, не следует забывать, что эффективность симуляционного обучения зависит не только от набора определенного оборудования, но и от организации самого тренинга, при этом особенно важным является структура самого занятия — наличие наглядного иллюстрированного проведения инструктажа, активного контроля дебрифинга, наличия контрольных материалов, в т.ч. задающих стандарт выполнения навыка (чек-листа), от использования уникальной возможности выполнять навык через многократные повторения до итогового контроля (минуя этап многолетнего накопления опыта), а также от личного отношения преподавателя к симуляционным методикам обучения,

как важного этапа обучения между доклиническим и клиническим [16]. Например, навык измерения АД, согласно актуальным программам медицинских вузов (специальность “лечебное дело”), подробно разбирается на втором году обучения в рамках курса пропедевтики внутренних болезней в соответствии с ФГОСЗ+. В дальнейшем на циклах терапии, кардиологии, детских болезней негласно считается, что студенты вполне овладели навыком и их внимание на самой методике измерения не акцентируется. С учетом полученных нами результатов возможно было бы целесообразно перед началом циклового занятия с использованием симуляционного оборудования проверить демонстрацию данного мануального навыка студентом с последующим детальным разбором каждого пункта чек-листа при демонстрации видеозаписи. И по окончании цикла среди прочих мануальных навыков включить навык измерения АД для аттестации. В итоге, благодаря многократному повторению и детальному разбору видеозаписей данного навыка конкретного студента, можно было бы довести выполнение до автоматизма.

Таким образом, симуляционное обучение в настоящее время не должно рассматриваться как отдельный навык или дисциплина, а должно развиваться и внедряться параллельно с практической подготовкой на клинических базах. Такой интегративный формат обучения позволяет снизить риски для пациентов, повысить уверенность будущих врачей в своих действиях, объективно оценить прогресс и достигнутые результаты для каждого из обучающихся и, как следствие, значимо повысить результативность и качество оказываемой медицинской помощи. А, соответственно, по мере своей реализации применение данного подхода будет способствовать улучшению прогноза и качества жизни каждого из пациентов.

Заключение

Таким образом, выживаемость знаний обучающихся относительно методики измерения АД в течение полугода после детального разбора и прохождения зачетного занятия остается не вполне удовлетворительной, но, к сожалению, сопоставимой с результатами зарубежных коллег [13, 14]. Учитывая несомненную важность точного измерения АД в ежедневной клинической практике большинства врачей [8, 10], полученные данные подтверждают необходимость проведения дополнительных тренингов как на симуляторах, так и в условиях, более приближенных к реальным, в т.ч. с участием симулированных пациентов.

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

Литература/References

1. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Chazova IE, Zhermakova YuV on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
4. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
5. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of arterial hypertension in the Russian Federation — the importance of choosing diagnostic criteria. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5-11. (In Russ.) Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
6. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Schwartz CL, McManus RJ. What is the evidence base for diagnosing hypertension and for subsequent blood pressure treatment targets in the prevention of cardiovascular disease? *BMC Med*. 2015;13:256. doi:10.1186/s12916-015-0502-5.
8. Rabbia F, Testa E, Rabbia S, et al. Effectiveness of blood pressure educational and evaluation programs for the improvement of measurement accuracy among nurses. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013;20:77-80. doi:10.1007/s40292-013-0012-5.
9. Jaffe MG, Young JD. The Kaiser Permanente Northern California story: improving hypertension control from 44% to 90% in 13 years (2000 to 2013). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:260-1. doi:10.1111/jch.12803.
10. Padwal R, Campbell N, Schutte AE, et al. Optimizing observer performance of clinic blood pressure measurement, a position statement from the Lancet Commission on Hypertension Group. *J Hypertens*. 2019;37(9):1737-45. doi:10.1097/HJH.0000000000002112.
11. Abbasi J. Medical Students Fall Short on Blood Pressure Check Challenge. *JAMA*. 2017;318(11):991-2. doi:10.1001/jama.2017.11255.
12. Biryukova OYu, Gnoev VV, Gribkov DM, et al. Passport of the examination station "Medical examination". (In Russ.) Бирюкова О.Ю., Гноевых В.В., Грибков Д.М. и др. Паспорт экзаменационной станции "Диспансеризация". https://fmza.ru/upload/medialibrary/a0a/_-5-pasport-stantsii-dispanserizatsiya_12.05-bez-spravochnoy-informatsii_chek_list.pdf.
13. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73:e35-e66. doi:10.1161/HYP.0000000000000087.
14. Rakotz MK, Townsend RR, Yang J, et al. Medical students and measuring blood pressure: Results from the American Medical Association Blood Pressure Check Challenge. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(6):614-9. doi:10.1111/jch.13018.
15. Pezeshki MZ, Moghaddas F. Educational intervention improves measurement of blood pressure skills in Iranian medical students, Research and Development in Medical Education. 2019;8(2):80-4. doi:10.15171/rdme.2019.016.
16. Svistunov AA, Gorshkov MD. Simulation training in the specialty "Medical care". Moscow: GEOTAR-Media, 2014 p. 288. (In Russ.) Свистунов А.А., Горшков М.Д. Симуляционное обучение по специальности "Лечебное дело". М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 с. 288. ISBN: 978-5-9794-3246-4.



Определение оптимальной стратегии ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при позднем поступлении в центр чрескожного коронарного вмешательства (более 12 часов)

Воронцова С.А.^{1,2}, Павлова Т.В.^{1,2}, Хохлунов С.М.^{1,2}, Подлипаева А.А.¹

Успех лечения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) во многом зависит от своевременного оказания специализированной медицинской помощи, в первую очередь — от восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии. В данном обзоре представлены результаты нескольких метаанализов и исследований, в т.ч. и собственные данные, которые свидетельствуют о том, что отсроченная реваскуляризация (>12 ч от начала симптомов), выполненная у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, приводит к улучшению их выживаемости как в краткосрочном периоде, так и в долгосрочном; благоприятно влияет на частоту сердечно-сосудистых осложнений; выраженность ремоделирования миокарда. Например, согласно анализу, выполненному на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова, частота летальных исходов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших >12 ч от начала симптомов, за период госпитализации была значительно выше в группе медикаментозного лечения (7,9%) в сравнении с группой инвазивного ведения (0,5%) (отношение рисков 14,8; 95% доверительный интервал 1,7-124,7; $P<0,05$). Тем не менее в настоящее время полная ясность в отношении тактики ведения таких пациентов отсутствует, и, согласно действующей версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2018г), класс рекомендаций достигает IIA, что означает наличие противоречивых данных и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения, при этом большинство данных/мнений говорит о его пользе/эффективности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация.

Отношения и деятельность: нет.

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

Воронцова С.А.* — врач кардиолог, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-2080-7613, Павлова Т.В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, врач-гематолог, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Хохлунов С.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-6000-6200, Подлипаева А.А. — врач-терапевт, клинический ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-2417-6532.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 19.05.2021

Рецензия получена 31.05.2021

Принята к публикации 13.08.2021



Для цитирования: Воронцова С.А., Павлова Т.В., Хохлунов С.М., Подлипаева А.А. Определение оптимальной стратегии ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при позднем поступлении в центр чрескожного коронарного вмешательства (более 12 часов). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4518. doi:10.15829/1560-4071-2021-4518

Optimal management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with delayed admission to the percutaneous coronary intervention center (more than 12 hours)

Vorontsova S.A.^{1,2}, Pavlova T.V.^{1,2}, Khokhlunov S.M.^{1,2}, Podlipaeva A.A.¹

The success of myocardial infarction (MI) treatment largely depends on the timely delivery of quality health care, primarily on the blood flow restoration through the infarct-related artery. This review presents the results of several meta-analyses and studies, including our own data, which indicate that delayed revascularization (>12 h from the onset) performed in patients with ST-segment elevation MI leads to an increase in the short- and long-term survival, a decrease in the incidence of cardiovascular events and severity of myocardial remodeling. For example, the analysis from the V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary showed the higher mortality rate in patients with ST-segment elevation MI admitted >12 hours from the onset, who received conservative treatment (7,9%) than in those with the invasive management (0,5%) (hazard ratio, 14,8; 95% confidence interval, 1,7-124,7; $P<0,05$). However, at present, there is no complete clarity regarding the strategy of managing such patients. According to the current European Society of Cardiology guidelines on myocardial revascularization (2018), the class of recommendations reaches IIA, which means the conflicting data and/

or disagreement about usefulness/efficacy of a particular treatment method, but weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.

Keywords: acute myocardial infarction, ST-segment elevation acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, revascularization.

Relationships and Activities: none.

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

Vorontsova S.A.* ORCID: 0000-0003-2080-7613, Pavlova T.V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Khokhlunov S.M. ORCID: 0000-0001-6000-6200, Podlipaeva A.A. ORCID: 0000-0002-2417-6532.

*Corresponding author: leushkina.sonia@yandex.ru

Received: 19.05.2021 Revision Received: 31.05.2021 Accepted: 13.08.2021

For citation: Vorontsova S. A., Pavlova T. V., Khokhlunov S. M., Podlipaeva A. A. Optimal management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction

with delayed admission to the percutaneous coronary intervention center (more than 12 hours). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4518. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4518

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции среди причин смертности, при этом максимальная летальность среди всех форм ИБС отмечается при развитии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Согласно статистическим данным, в России в 2020г от ИБС умерли 508,6 тыс. человек [1]. ИМ может стать дебютом ИБС либо быть ее проявлением у лиц с уже установленным диагнозом [2]. Успех лечения пациентов данного профиля во многом зависит от своевременного оказания специализированной медицинской помощи, в первую очередь — от восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии (ИСА), которого необходимо достичь в течение минимального срока от момента начала заболевания с применением медикаментозной или инвазивной стратегии. Однако далеко не всегда пациенты с ИМпST поступают в специализированные центры, выполняющие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), в ранние сроки развития заболевания, при этом госпитализация больного более, чем через 12 ч от начала симптомов ишемии миокарда, является предиктором неблагоприятного исхода и свидетельствует о высоком риске смерти. В случае поступления пациента с ИМпST >12 ч от начала симптомов ишемии миокарда, тромболитическая терапия не применяется, и в качестве метода реваскуляризации используется ЧКВ. Однако именно такие пациенты в реальной клинической практике зачастую ведутся консервативно.

К настоящему моменту опубликованы данные нескольких регистров, которые свидетельствуют о том, что отсроченная реваскуляризация (>12 ч от начала симптомов), выполненная у пациентов с ИМпST, приводит к улучшению их выживаемости как в краткосрочном периоде, так и в долгосрочном [3-5]. Этот факт может быть объяснен гипотезой “открытой артерии”, предложенной К. Кимом и Е. Браунвальдом, согласно которой даже достаточно позднее восстановление кровотока по окклюзированной артерии снижает выраженность постинфарктного ремоделирования миокарда и улучшает отдаленные исходы пациентов [6].

В действующей версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2018г) класс рекомендаций рутинного первичного ЧКВ у пациентов, госпитализированных >12 ч от начала симптомов, достигает ПА, что означает наличие противоречивых данных и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения, при этом большинство данных/мнений говорит о его пользе/эффективности [7].

Учитывая отсутствие полной ясности в отношении тактики лечения пациентов с ИМпST, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов, нами был проведен обзор доступных литературных источников, изучавших исходы таких больных в зависимости от инвазивной или консервативной стратегии их ведения, а также ретроспективный анализ данных Самарского регионального регистра по острому коронарному синдрому за 2013-2018гг.

Материал и методы

Обзорное исследование проводилось с сентября 2019г по май 2020г. Поиск проводился в следующих информационных системах: PubMed, Cochrane library, с использованием ключевых слов: acute myocardial infarction (острый инфаркт миокарда), acute coronary syndrome with ST segment elevation (острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST), percutaneous coronary intervention (чрескожное коронарное вмешательство), revascularization (реваскуляризация). Критерии включения были следующими: рандомизированное распределение на группы лечения, сравнение ЧКВ с консервативным ведением больных, гемодинамическая стабильность пациентов, ЧКВ полностью окклюзированной ИСА, выполненное >12 ч после появления симптомов ишемии миокарда. В итоге критериям нашего обзора соответствовало 8 работ, из них 5 клинические исследования и 3 метаанализы (рис. 1). К настоящему моменту проведено небольшое количество исследований по изучению целесообразности выполнения позднего ЧКВ при ИМпST, при этом полученные данные противоречивы.

Обзор исследований

Исследование BRAVE-2 (2005) [8] оценивало как краткосрочные, так и долгосрочные исходы у пациентов, поступивших с ИМпST через 12-48 ч от начала симптомов, в зависимости от стратегии лечения. В это исследование было включено 365 пациентов с ИМпST, поступивших в поздние сроки от начала симптомов. Больные были рандомизированы на группу инвазивного лечения (n=182) и группу консервативного лечения (n=183). Длительность наблюдения за пациентами составила 4 года. На первом этапе в качестве первичной конечной точки рассматривался финальный размер ИМ, который оценивался с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографией сразу после рандомизации и через 5-10 дней. По результатам статистического анализа было показано, что инвазив-

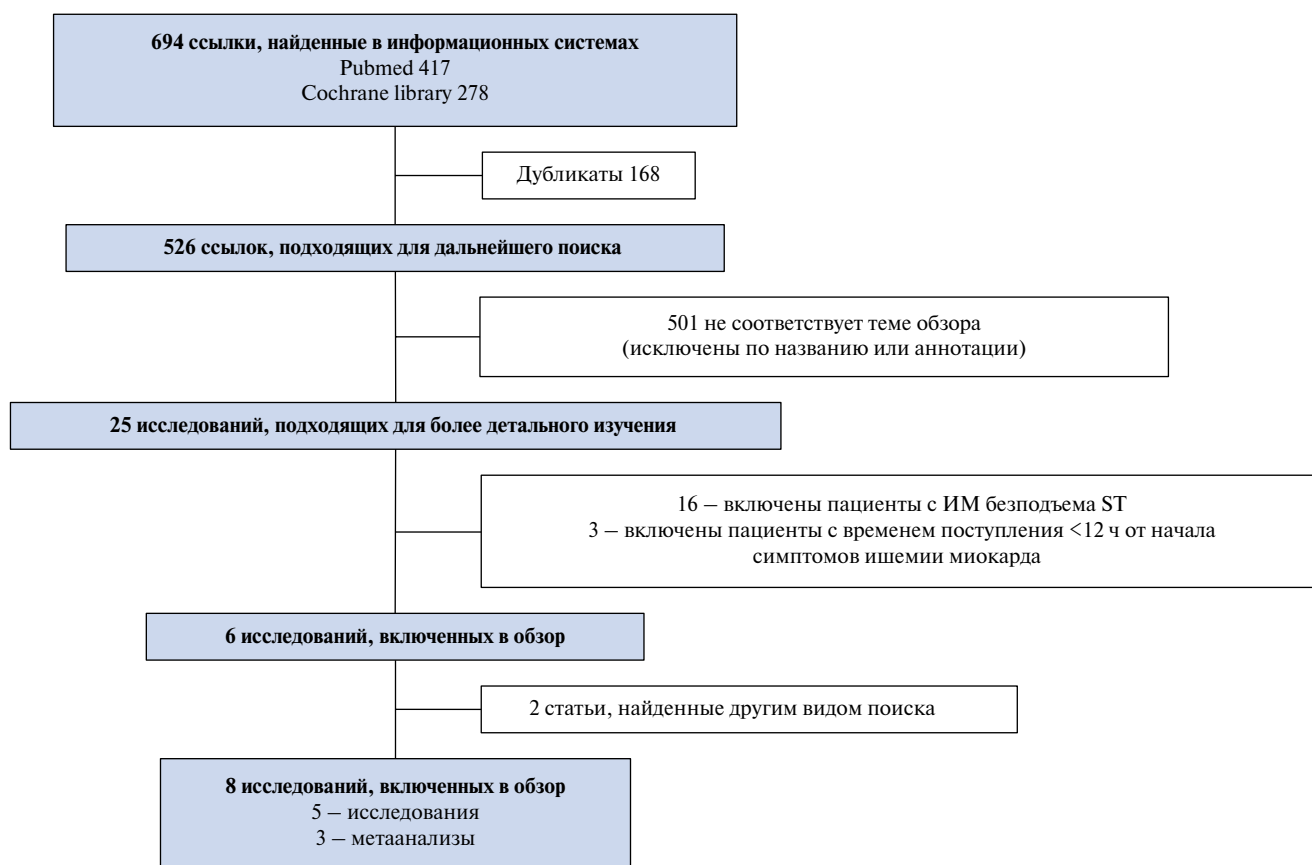


Рис. 1. Блок-схема идентификации исследований.

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

ная стратегия у пациентов, поступивших с ИМпСТ >12 ч после начала симптомов, связана со спасением объема жизнеспособного миокарда и уменьшением конечного размера ИМ. Согласно полученным результатам, финальный размер ИМ был достоверно меньше у пациентов в инвазивной группе по сравнению с консервативной группой — 8,0% (2,0-15,8) и 12% (3,2-25,0) от размера левого желудочка (ЛЖ); $P=0,004$. Индекс сохраненного миокарда составил в инвазивной группе 0,44 (0,13-0,8) vs 0,23 в консервативной группе (0,0-0,5); $P<0,001$. На втором этапе исследования BRAVE-2 оценивались частота развития смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта, необходимость выполнения реваскуляризации. В группе больных, перенесших ЧКВ, смерть наступила у 20 пациентов (11,1%; 95% доверительный интервал (ДИ) 7,3-16,7), и у 34 пациентов (18,9%; 95% ДИ 13,9-25,4) в группе медикаментозной терапии (нескорректированное отношение рисков (ОР) 0,57; 95% ДИ 0,33-0,99; $P=0,047$; скорректированное ОР 0,55; 95% ДИ 0,31-0,97; $P=0,04$). Частота возникновения ИМ и инсульта, зарегистрированная в течение 4 лет, не различалась между группами: ИМ возник у 12 пациентов (6,8%; 95% ДИ 3,9-11,7) в группе инвазивного лечения и у 10 пациентов

(5,6%; 95% ДИ 3,0-10,1) в группе консервативного лечения (нескорректированный ОР 1,20; 95% ДИ 0,52-2,78; $P=0,66$); инсульт развился у 3 пациентов (1,6%), перенесших ЧКВ, и у 2 больных (1,1%), получавших только медикаментозную терапию; $P=0,65$. Последующая реваскуляризация ИСА была выполнена 45 пациентам в инвазивной группе, в то время как в группе консервативного ведения — 125 больным (25,8% vs 69,1%; $P=0,001$). Авторы исследования делают вывод, что проведение ЧКВ даже в поздние сроки (>12 ч от начала симптомов ишемии миокарда) не только сохраняет объем жизнеспособного миокарда, но и улучшает долгосрочный прогноз, снижая частоту сердечно-сосудистых осложнений и уменьшая летальность в группе инвазивной стратегии лечения [3].

Цель исследования Gierlotka M, et al. (2011) состояла в том, чтобы выяснить, улучшает ли реперфузия при первичном ЧКВ 12-мес. выживаемость у пациентов с ИМпСТ при позднем поступлении. Использовались данные польского регистра острого коронарного синдрома (PL-ACS). Информация собиралась квалифицированными врачами, и первоначально в анализ было включено 23517 пациентов с ИМпСТ, которые госпитализировались в стацио-

нары с июня 2005г по август 2006г. Критериями исключения стали: кардиогенный шок, отек легких, проведенный тромболизис. В итоге были проанализированы данные 2036 пациентов с ИМпST, поступивших в период от 12 до 24 ч от начала симптомов ишемии миокарда. Больные, которым проводилась коронарография в этот временной период, включались в группу инвазивного лечения, которую составили 910 (44,7%) человек (92% из них перенесли реперфузию методом ЧКВ). Все остальные пациенты, получавшие только медикаментозную терапию или коронарографию, выполненную через 24 ч после появления симптомов, были включены в группу консервативной стратегии. Через 12 мес. были оценены основные исходы: смерть от всех причин, рецидивирующий ИМ, инсульт. У пациентов с инвазивным подходом отмечалось статистически значимое снижение смертности через 12 мес., в сравнении с больными с консервативным подходом (9,3% vs 17,9%; $P<0,0001$). Основной вывод данного анализа заключается в том, что современная клиническая тактика инвазивного лечения пациентов с ИМпST, несмотря на их позднее поступление, приводит к снижению 12-мес. смертности по сравнению с консервативным подходом [4].

В исследовании Fan Y, et al. (2015) изучены данные пациентов с ИМпST, которые были госпитализированы в период с 2009 по 2011гг в ЧКВ центры. В целом в анализ было включено 1090 пациентов, которые или перенесли позднее ЧКВ ($n=786$), или получали только стандартную медикаментозную терапию ($n=304$). ЧКВ считалось поздним, если время от начала симптома до выполнения баллонной ангиопластики составляло >24 ч. Критериями исключения были определены: идиопатическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, клапанные пороки сердца, ревматические или аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, тяжелая дисфункция печени или почек или другие неконтролируемые системные заболевания, а также невозможность проведения ЧКВ. Первичная конечная точка включала такие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, как смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН), повторная госпитализация по поводу симптомов стенокардии, рецидивирующий нефатальный ИМ, повторная коронарная реваскуляризация и инсульт. Были изучены эхокардиографические параметры, характеризующие процесс ремоделирования ЛЖ. Исходно данные показатели в сравниваемых группах не различались. Средний период наблюдения составил 36 мес. В группе консервативного лечения ремоделирование ЛЖ было более выраженным по сравнению с группой, в которой больным проводилось позднее ЧКВ. Пациенты в консервативной группе имели больший

диаметр, объем и массу ЛЖ, у них регистрировались более выраженные нарушения сократительной функции ЛЖ. Статистический анализ с применением логистической регрессии показал, что позднее ЧКВ независимо и отрицательно коррелирует с ремоделированием ЛЖ (отношение шансов 0,356; 95% ДИ 0,251-0,505; $P<0,001$). Анализ Каплана-Мейера показал более низкий риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смерти от всех причин и повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН в группе позднего ЧКВ в сравнении с группой консервативного лечения [5].

В исследовании TOSCA-2 (2006) рассматривалось влияние ЧКВ на показатели сократимости миокарда и его ремоделирования у стабильных пациентов, перенесших ИМпST от 3 до 28 сут. назад. Оценивались фракция выброса (ФВ) ЛЖ и конечные систолический (КСО) и диастолический объемы (КДО) ЛЖ через 1 год после рандомизации. В период с мая 2000г по июль 2005г пациенты с окклюзированной нативной ИСА ($n=381$) были рандомизированы на две группы: ЧКВ со стентированием и группу медикаментозной терапии. Повторная коронарография и ангиография ЛЖ была выполнена через 1 год после рандомизации ($n=332$, 87%). В качестве конечных точек анализировались проходимость ИСА, изменение ФВ ЛЖ, КСО и КДО. По окончании периода наблюдения было установлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ ($P=0,001$) в обеих группах в сравнении с исходными значениями, без межгрупповых различий: ЧКВ $4,2\pm 8,9$ ($n=150$) vs медикаментозной терапии $3,5\pm 8,2$ ($n=136$; $P=0,47$). Медиана изменения (интерквартильный диапазон) индекса КСО ЛЖ уменьшилась на $0,5$ мл/м² ($9,3-5,0$) в инвазивной группе против увеличения на $1,0$ мл/м² ($5,7-7,3$) в медикаментозной группе ($P=0,1$). Медиана изменения индекса КДО ЛЖ достигла $3,2$ ($8,2-13,3$) vs $5,3$ ($4,6-23,2$) мл/м² ($P=0,07$) в группах ЧКВ ($n=86$) и медикаментозной терапии ($n=76$), соответственно. Исследование выявило тенденцию к улучшению изученных показателей при условии выполнения ЧКВ пациентам с ИМпST при позднем поступлении в стационар, однако различия не достигали статистической значимости [9].

Abbate A, et al. (2008) выполнили метаанализ десяти рандомизированных исследований, сравнивавших выживаемость гемодинамически стабильных пациентов в группах ЧКВ и консервативного лечения при условии позднего поступления в специализированный стационар. Общее число больных составило ($n=3560$). Продолжительность наблюдения варьировала от 42 дней до 10,2 лет (в среднем медиана наблюдения -2,8 года). Пациенты были разделены на группу ЧКВ ($n=1779$) и группу консервативного лечения ($n=1781$). Число смертельных исходов составило 112 (6,3%) и 149 (8,4%), соответственно, что сви-

детельствует о статистически значимом улучшении выживаемости в группе ЧКВ (отношение шансов 0,49; 95% ДИ 0,26-0,94; $P=0,03$). Кроме того, было выявлено увеличение ФВ ЛЖ в группе ЧКВ на 4,4% (95% ДИ 1,1-7,6; $P=0,009$) по сравнению с группой консервативного лечения. Таким образом, результаты статистического анализа показали, что хирургическая тактика ведения ассоциировалась с лучшим прогнозом для жизни и приводила к нарастанию ФВ ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ 3-28 сут. назад, в сравнении с медикаментозным лечением [10]. Ограничениями данного исследования являются значительный разброс по срокам, прошедшим от начала симптомов (12 ч — 60 сут.), и отсутствие данных по оптимальному времени проведения ЧКВ.

В исследовании Appleton DL, et al. (2008) был выполнен метаанализ пяти исследований, в которые вошли в общей сложности 648 пациентов: 342 из них составили группу ЧКВ и 306 — группу консервативного лечения. По результатам работы было установлено наличие статистически значимого различия в приросте ФВ ЛЖ в пользу ЧКВ группы (+3,1%, 95% ДИ 1,0-5,2, $P<0,0004$). Кроме того, были выявлены статистически значимые различия в изменениях как КДО ЛЖ (уменьшение на 5,1 мл в пользу ЧКВ, 95% ДИ от -9,4 до -0,8; $P=0,02$), так и КСО ЛЖ (уменьшение на 5,3 мл в пользу ЧКВ, 95% ДИ от -8,3 до -2,4; $P=0,0005$). Авторы сделали вывод, что поздняя реваскуляризация окклюзированной ИСА может улучшить систолическую функцию миокарда и снизить выраженность его ремоделирования, что поддерживает гипотезу “открытой артерии”, упоминавшуюся ранее [11].

В метаанализе Hai-Tao Yang, et al. (2019) были оценены результаты 18 исследований, включивших 14677 пациентов, из которых 5157 получили позднюю реперфузию ЧКВ и 9520 медикаментозную терапию. В данный анализ вошли рандомизированные контролируемые исследования, а также обсервационные и когортные исследования, в которых пациентам с ИМ была выполнена поздняя реперфузия (>12 ч) или назначена медикаментозная терапия. Среднее время наблюдения составило 12 мес. Авторы сравнивали такие исходы, как смертность от всех причин, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, декомпенсация СН в группах консервативного лечения и позднего ЧКВ. Результаты анализа установили, что позднее ЧКВ ассоциировалось со снижением смертности от всех причин (ОР 0,60; 95% ДИ 0,44-0,83; $P=0,002$), основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (ОР 0,67; 95% ДИ 0,50-0,89; $P<0,001$) и СН (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60-0,97; $P=0,03$) в сравнении с медикаментозной терапией. Также наблюдалась тенденция к снижению рецидивирования ИМ в группе инвазивного лечения (ОР 0,70; 95% ДИ 0,47-1,05; $P=0,08$). При этом позднее ЧКВ статистически значимо улучшало исходы только в случае, если

выполнялось в период 12-48 ч от начала симптомов ишемии, в то время как проведение реваскуляризации в более поздние сроки (2-60 сут.) не оказывало положительного влияния [12].

Исследование OAT (2006) является одной из работ, которые указывают на отсутствие преимуществ по отдаленным исходам при проведении ЧКВ у пациентов в течение 3-28 дней от начала симптомов ишемии миокарда с сохраняющейся окклюзией ИСА. В это исследование с февраля 2000г по декабрь 2005г включались пациенты ($n=2166$) с тотальной окклюзией ИСА, поступившие в период 3-28 сут. от начала симптомов ишемии миокарда. Исключались больные с СН III-IV классов по NYHA, шоком, уровнем креатинина >221 мкмоль/л, значимым поражением ствола левой коронарной артерии или трехсосудистым поражением, приступами стенокардии в покое, выраженной ишемией, выявленной при нагрузочном тесте. Пациенты были рандомизированы в группу ЧКВ ($n=1082$) и в группу медикаментозного ведения ($n=1084$). Первичной конечной точкой была совокупность смерти от разных причин, ИМ, госпитализации по поводу СН IV класса по NYHA. Средний срок наблюдения составил 2,8 года. В итоге запланированные исходы имели место у 161 пациента в инвазивной группе по сравнению с 140 пациентами в группе медикаментозной терапии. Общая частота первичной конечной точки за 4 года составила 17,2% в группе ЧКВ vs 15,6% в группе консервативного ведения (ОР 1,16; 95% ДИ 0,92-1,45; $P=0,20$). Частота ИМ между группами также не различалась, составив 7,0% в группе больных с проведенным ЧКВ vs 5,3% в группе медикаментозного лечения (ОР 1,36; 95% ДИ 0,92-2,00; $P=0,13$). Частота СН IV класса по NYHA составила 4,4% в группе инвазивной тактики ведения и 4,5% в группе пациентов, которым ЧКВ не проводилось ($P=0,92$). Смертность от разных причин — 9,1% и 9,4% в группах, соответственно ($P=0,81$). Авторы данного исследования делают вывод, что эффективность ЧКВ у стабильных больных с сохраняющейся окклюзией ИСА, поступивших от 3 до 28 сут. от начала симптомов, оказалась сопоставимой с оптимальной консервативной терапией [13].

Для объединённого анализа включённых в обзор публикаций представилось возможным использовать 11 исследований, т.к. в них были прописаны необходимые детальные данные. Общее количество пациентов составило 15038. В инвазивную группу вошло 5660 пациентов, в консервативную — 9378 человек. Комбинированной конечной точкой были выбраны основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как смерть, ИМ, госпитализация по поводу СН. Данные исходы были значительно выше в консервативной группе (12,6%) по сравнению с инвазивной группой (9,2%) (ОР 1,3; 95% ДИ 1,2-1,5; $P<0,05$).

Таблица 1

Характеристики исследований

№	Исследование	Год проведения	Количество пациентов	Время поступления от начала симптомов ишемии миокарда	Период наблюдения (мес.)	Конечные точки	Результаты	Р
							Инвазивная группа	Консервативная группа
1	Brave-2	2005-2009	365	12-48 ч	1 этап — 3 мес. 2 этап — 48 мес.	1 этап Финальный размер ИМ в % от размера ЛЖ Индекс сохранения миокарда 2 этап Смерть ИМ Инсульт Реваскуляризация Смерть от всех причин ИМ Инсульт во время госпитализации Смерть от всех причин Основные неблагоприятные ССС Госпитализация по поводу СН Нефатальный ИМ Реваскуляризация	8,0% (2,0-15,8) 0,44 (0,13-0,8) 11,1% 6,8% 6,8% 25,8 % 9,3% 2,6% 0,7% ОР 0,398; 95% ДИ 0,277-0,571 ОР 0,466; 95% ДИ 0,358-0,607 ОР 0,498; 95% ДИ 0,283-0,878 2,0% 5,4%	12% (3,2-25,0) 0,23 (0,0-0,5) 18,9% 5,6% 5,6% 69,1% 17,9% 5,2% 0,6% 3,5±8,2% 4,7% 8,7% 65,9% 2,2% 6,6% Уменьшение на 0,76% 79,7±34,4 мл 130,1±46,1 мл 19 5 10 7
2	Gierlotka M, et al.	2011	2036	12-24 ч	12			0,004*
3	YanFan, et al.	2015	1090	>24 ч	36			<0,001*
4	TOSCA-2	2006	381	3-28 дней	12			0,016*
5	Wu, et al.	2012	146	5-10 дней	1			0,33
6	Elad, et al.	2002	7358	>12 ч	<1			0,03*
7	Silva, et al.	2005	36	12 ч — 14 дней	6			0,0001*
8	TOAT	2002	66	3 дня — 4 нед.	12			0,47
9	Horie, et al.	1998	83	24ч — 21 день	60			0,1

Таблица 1. Продолжение

№	Исследование	Год проведения	Количество пациентов	Время поступления от начала симптомов ишемии миокарда	Период наблюдения (мес.)	Конечные точки	Результаты		P
							Инвазивная группа	Консервативная группа	
10	TOMIS	1994	44	5-42 дня	4	Изменение ФВ ЛЖ	Увеличение на 9,4%	Увеличение на 1,6%	0,0096*
11	ALKK	2003	300	8-42 дня	56	Смерть	0,7%	3,3%	0,21
						Нефатальный ИМ	2,0%	4,6%	0,33
						Реваскуляризация	5,4%	13,2%	0,03*
12	DESCORI	2004	212	2-15 дней	35	Смерть от всех причин	7,3%	8,7%	0,60
						Смерть от сердечно-сосудистых причин	5,5%	6,8%	0,63
						Госпитализация по поводу СН	2,7%	4,8%	0,43
						ИМ	3,7%	2,9%	0,78
						Реваскуляризация	27,5%	32,0%	0,57
13	Freixa, et al.	2012	1024	3-28 дней	61	Группы	Стент с лекарственным покрытием	Стент без лекарственного покрытия	Медикаментозное ведение
						Совокупность смерти от разных причин, ИМ, госпитализации по поводу СН IV класса по NYHA	20,4%	18,9%	18,4%
						Развитие стенокардии	33,4%	44,4%	48,1%
						Реваскуляризация	11,3%	20,5%	22,5%
14	OAT	2006	2166	3-28 дней	34	Совокупность смерти от разных причин, инфаркта, госпитализации по поводу СН IV класса по NYHA	15,6%	17,2%	0,2
						ИМ	7,0%	5,3%	0,13
						СН IV по NYHA	4,4%	4,5%	0,92
						Смерть от всех причин	9,1%	9,4%	0,81
						Смерть от сердечно-сосудистых причин	6,3%	5,0%	0,56
15	Регистр СОККД	2018	258	12-48 ч	<1	Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,5%	7,9%	<0,05*

Примечание: * — различия статистически достоверны (p<0,05).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистые события, ФВ — фракция выброса.

В таблице 1 представлен перечень работ, включенных в метаанализы и обзор по данной теме с указанием основных характеристик популяции пациентов, длительности наблюдения и полученных результатов.

Учитывая противоречивые данные о целесообразности проведения инвазивной процедуры пациентам с ИМпСТ, поступившим в ЧКВ-центр через 12-48 ч от начала симптомов, нами был проведен ретроспективный анализ данных Самарского регионального регистра по острому коронарному синдрому за 2013-2018гг.

Результаты

За указанный временной период число пациентов с ИМпСТ, поступивших 12-48 ч от начала симптомов ишемии миокарда, составило 606. Далее из анализа были исключены следующие пациенты: с показаниями к выполнению первичного ЧКВ, с тяжелой сопутствующей патологией, с наличием показаний к приему пероральных антикоагулянтов; перенесшие введение тромболитического препарата в индексную госпитализацию, лица старше 80 лет. В итоге популяция исследования составила 258 человек. Средний возраст пациентов достигал 60 ± 11 года. Больные были разделены на две группы в зависимости от первоначально выбранной стратегии ведения: группа инвазивного (I) и группа консервативного (II) лечения. Пациентам I группы, помимо оптимальной медикаментозной терапии, выполнялась коронарная ангиография с последующей реваскуляризацией ИСА ($n=193$; 74,8%). Группа II получала только оптимальную медикаментозную терапию, без ЧКВ ($n=65$; 25,2%). Анализировалась частота летальных исходов за период госпитализации. Данный показатель был значительно выше во II группе (7,9%) в сравнении с группой I (0,5%) (ОР 14,8; 95% ДИ 1,7-124,7; $P<0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что инвазивная стратегия улучшает госпитальную выживаемость у пациентов с ИМпСТ, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов ишемии. Эти результаты согласуются с выводами целого ряда работ, описанных выше [3-5, 10, 12].

Обсуждение

Анализ работ, представленных в данном обзоре, свидетельствует, что большинство авторов установили благоприятное влияние позднего ЧКВ на выживаемость больных, частоту сердечно-сосудистых осложнений, выраженность ремоделирования миокарда.

Следует особо отметить, что в рассматриваемых исследованиях отсутствуют единые критерии, по которым пациентов включали в группы консервативного и инвазивного лечения. Ряд авторов в группу хирургического вмешательства относили не только

тех пациентов, которым проводилось стентирование ИСА, но и больных, которым была выполнена лишь коронароангиография. В других исследованиях выполнение коронароангиографии рассматривалось как диагностическая процедура. На наш взгляд, более правильным является классификация пациентов, перенесших только коронароангиографию без последующего стентирования, в группу оптимальной медикаментозной терапии. Также во многих работах нет ясности по времени выполнения ЧКВ.

Улучшение прогноза жизни у пациентов с ИМпСТ при позднем поступлении в случае выполнения им ЧКВ можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, жизнеспособный миокард в бассейне ИСА может сохраняться и после 12 ч от начала симптомов ИМ, при этом открытие ИСА благоприятно влияет на спасение "гибрирующих" кардиомиоцитов, даже если оно происходит достаточно поздно и выходит за пределы стандартного срока, установленного для спасения миокарда от некроза [6]. Во-вторых, даже поздняя реперфузия ускоряет процесс заживления тканей после перенесенного ИМ, в течение которого большая популяция инфильтрирующих клеток может играть значительную роль в синтезе коллагена и лизиса некротизированного миокарда. Поздняя реперфузия не только способствует пролиферации кардиомиоцитов, но и защищает их от апоптоза [14]. В-третьих, коллатеральное кровообращение является одним из факторов, сохраняющих коронарный кровоток на уровне, необходимом для поддержания жизнеспособности миокарда после коронарной окклюзии, что и определяет возможность функционального восстановления ЛЖ после поздней механической реперфузии [15-17].

Ограничением нашего обзора являются следующие представленные моменты. Критерием включения в наш обзор была полная окклюзия ИСА, при этом выводы данной публикации не распространяются на группу больных со спонтанной поздней реканализацией. Несколько опубликованных исследований, включенных в метаанализы, не содержали детального описания данных. Следует учесть возможность синергетического влияния на исходы исследования BRAVE-2, применение не только ЧКВ в изучаемой группе больных, но и абиксимаба.

Заключение

Таким образом, большинство проанализированных нами источников литературы свидетельствуют о том, что выбор инвазивной стратегии ведения пациентов с ИМпСТ, поступивших в ЧКВ-центр через 12-48 ч от начала симптомов, улучшает их госпитальный и долгосрочный прогноз. Результаты ретроспективного анализа, проведенного нами, показали улучшение выживаемости в течение периода госпи-

тализации. С одной стороны, патофизиологические механизмы, лежащие в основе данного феномена, достаточно подробно описаны. С другой стороны, опубликовано несколько работ, не подтверждающих преимуществ ЧКВ у данной категории пациентов. Более того, до настоящего времени нет однозначного мнения о сроках, в течение которых выполнение ЧКВ улучшает прогноз пациентов в случае их поступления в ЧКВ центр >12 ч от начала заболевания. Целесообразным представляется проведение про-

спективного рандомизированного исследования для окончательного определения влияния отсроченного ЧКВ на исходы пациентов и определения временного периода, в течение которого инвазивное лечение статистически значимо повышает выживаемость у данного профиля.

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

Литература/References

1. Federal State Statistics Service (Rosstat) 2020. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики (Росстат) 2020r. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
2. Yavelova IS, Khokhlunov SM, Duplyakov DV. Acute coronary syndrome M.: GEOTAR-Media, 2017. p. 55. (In Russ.) Явелова И.С., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. с. 55. ISBN: 978-5-9704-4185-5.
3. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301(5):487-8. doi:10.1001/jama.2009.32.
4. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am. J. Cardiol*. 2011;107(4):501-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.008.
5. Fan Y, Bai X, Chen Y, et al. Late percutaneous coronary intervention prevents left ventricular remodeling and improves clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol*. 2015;38(2):82-91. doi:10.1002/clc.22356.
6. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open-artery hypothesis. *Circulation*. 2003;88(5):2426-36. doi:10.1161/01.cir.88.5.2426.
7. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
8. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. *JAMA*. 2005;293(23):2865-72. doi:10.1001/jama.293.23.2865.
9. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function. The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 Trial. *Circulation*. 2006;114:2449-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669432.
10. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51(9):956-64. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.062.
11. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GG. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2008;71(6):772-81. doi:10.1002/ccd.21468.
12. Yang H-T, Xiu W-J, Zheng Y-Y, et al. Invasive reperfusion after 12 hours of the symptom onset remains beneficial in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Evidence from a meta-analysis of published data. *Cardiology Journal*. 2019;26(4):333-42. doi:10.5603/CJ.a2018.0034.
13. Hochman J, Lamas G, Buller C, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl. J. Med*. 2006;355(23):2395-407. doi:10.1056/NEJMoa066139.
14. Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GGL, et al. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(9):1051-4. doi:10.1161/01.cir.0000030936.97158.c4.
15. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1992;327:1825-31. doi:10.1056/NEJM199212243272601.
16. Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, et al. Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction. A study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 1992;85:2080-9. doi:10.1161/01.cir.85.6.2080.
17. Clements IP, Christian TF, Higano ST, et al. Residual flow to the infarct zone as a determinant of infarct size after direct angioplasty. *Circulation*. 1993;88:1527-33. doi:10.1161/01.cir.88.4.1527.



Варианты гемодинамического ответа при непрерывной регистрации артериального давления в ортостазе на примере серии клинических случаев хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса

Федорова Д. Н., Соловьева А. Е., Галенко В. Л., Козленок А. В., Березина А. В., Виллевалде С. В.

Сердечная недостаточность (СН) ассоциирована с неблагоприятными исходами и высокими затратами на лечение со стороны системы здравоохранения. Определение гемодинамического ответа в ортостазе может быть дополнительным инструментом в оценке стабильности и компенсации пациентов с СН. Активная ортостатическая проба (АОП) с дискретным измерением артериального давления (АД) служит простым и доступным скрининговым методом обследования, однако полная характеристика гемодинамического ответа, в особенности в течение первой минуты ортостаза, может быть получена только при непрерывной регистрации АД. В представленной серии клинических случаев проиллюстрированы варианты гемодинамического ответа у пациентов с СН с низкой фракцией выброса левого желудочка при АОП с непрерывной регистрацией АД, представлены имеющиеся данные о механизмах их развития, клинической и прогностической роли, а также приведены преимущества и ограничения методов АОП с дискретными измерениями и при непрерывной регистрации АД.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, активная ортостатическая проба, непрерывная регистрация артериального давления, ортостатические реакции, ортостатическая гипотония.

Отношения и деятельность: нет.

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

Федорова Д. Н.* — аспирант кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8392-7386, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию ре-

гионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Галенко В. Л. — м.н.с. Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Козленок А. В. — к.м.н., зав. отделом функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6259-6039, Березина А. В. — д.м.н., зав. НИЛ кардиопульмонального тестирования, ORCID: 0000-0002-5770-3845, Виллевалде 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.

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

АД — артериальное давление, АОП — активная ортостатическая проба, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — ортостатическая гипотония, ОГТ — ортостатическая гипертония, ОН — ортостатическая непереносимость, ПОТ — постуральная ортостатическая тахикардия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 02.07.2021

Рецензия получена 02.08.2021

Принята к публикации 20.08.2021



Для цитирования: Федорова Д. Н., Соловьева А. Е., Галенко В. Л., Козленок А. В., Березина А. В., Виллевалде С. В. Варианты гемодинамического ответа при непрерывной регистрации артериального давления в ортостазе на примере серии клинических случаев хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4574. doi:10.15829/1560-4071-2021-4574

Types of hemodynamic response to orthostasis according to continuous blood pressure monitoring: a case series of heart failure with reduced ejection fraction

Fedorova D. N., Solovieva A. E., Galenko V. L., Kozlenok A. V., Berezina A. V., Villevalde S. V.

Heart failure (HF) is associated with unfavorable outcomes and high health care costs. Determination of the hemodynamic response to orthostasis can be an additional tool in assessing the stability and compensation of HF patients. Active orthostatic test (AOT) with blood pressure monitoring serves as a simple and available screening method. However, a complete characteristic of the hemodynamic response, especially during the first minute of orthostasis, can be obtained only with continuous blood pressure monitoring. The presented case series demonstrate the types of hemodynamic response in patients with heart failure with reduced ejection fraction in AOT with continuous blood pressure monitoring, available data on the mechanisms of its development, clinical and prognostic role, and also presents the advantages and limitations of AOT.

Keywords: heart failure, active orthostatic test, continuous blood pressure monitoring, orthostatic response, orthostatic hypotension.

Relationships and Activities: none.

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

Fedorova D. N.* ORCID: 0000-0001-8392-7386, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Galenko V. L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Kozlenok A. V. ORCID: 0000-0001-6259-6039, Berezina A. V. ORCID: 0000-0002-5770-3845, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Corresponding author: dafna.fn@gmail.com

Received: 02.07.2021 **Revision Received:** 02.08.2021 **Accepted:** 20.08.2021

For citation: Fedorova D. N., Solovieva A. E., Galenko V. L., Kozlenok A. V., Berezina A. V., Villevalde S. V. Types of hemodynamic response to orthostasis according to continuous blood pressure monitoring: a case series of heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4574. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4574

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется гетерогенными патофизиологическими механизмами развития и прогрессирования, широким спектром сопутствующих заболеваний и ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов [1, 2]. Для выработки персонифицированной стратегии лечения СН необходимо расширенное обследование и фенотипирование пациентов [3-5]. Важным инструментом оценки гемодинамической стабильности при СН может быть активная ортостатическая проба (АОП). Гемодинамический ответ в АОП является интегральным показателем и отражает баланс между факторами устойчивости к ортостатической гипотонии (ОГ) (нейрогуморальной активацией и системным застоем) и факторами, увеличивающими риск утраты постурального контроля, которые накапливаются по мере прогрессирования СН; может быть использован для стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов [6].

АОП отражает краткосрочный ответ сердечно-сосудистой и автономной нервной системы на изменение положения тела [7]. Согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых [8] измерение артериального давления (АД) при переходе из положения сидя в положение стоя рекомендовано всем пациентам на первом визите для выявления ОГ, а пожилым, пациентам с сахарным диабетом (СД) и другими предрасполагающими факторами — и на каждом последующем визите. АОП при переходе из положения лежа в положение стоя также включена в начальное обследование пациентов с обмороками [9] и рекомендована для скрининга на ОГ пациентам старше 65 лет [10].

Активная ортостатическая проба с использованием тонометра с плечевой манжетой и дискретным измерением АД — простой и доступный скрининговый метод, позволяющий выявить значимые гемодинамические отклонения. Однако он лишь фрагментарно отражает гемодинамический ответ в определенные временные промежутки и не позволяет оценивать функцию барорефлекса и ключевые изменения, происходящие в течение первой минуты ортостаза. АОП с непрерывной регистрацией АД (beat-to-beat) представляет наиболее полную характеристику гемодинамического ответа в ортостазе. В согласительном документе Европейской федерации обществ изучения автономной дисфункции, поддержанном Американским обществом изучения автономной дисфункции и Европейской академией неврологии 2021г [7], АОП с непрерывной регистрацией АД, как и тилт-тест, рекомендована при подозрении на рефлекторный обморок (все формы), ОГ (все формы), психогенное псевдосинкопе. Для выявления ранней ОГ методика непрерывной регистрации необходима [9, 11]. Кроме того, согласно анализу исследования ARIC (Atherosclerosis risk in communities) [12], вклю-

чавшего 11429 участников (54% женщины, средний возраст $54 \pm 5,7$ лет, АОП с дискретными измерениями АД в течение 2 мин ортостаза), ОГ, выявленная именно на первой минуте после перехода из положения лежа в положение стоя, имела прогностическое значение в отношении риска падений, переломов, обмороков и смертности, в то время как для измерений после первой минуты не получено отчетливых ассоциаций с долгосрочными исходами.

Особый интерес представляет изучение результатов АОП у пациентов с СН. СН на протяжении многих лет считается одной из причин вторичной ОГ [13]. Широкий спектр факторов, вовлеченных в механизмы регуляции гемодинамики в ортостазе при СН, предполагает возможность различных вариантов ответа в АОП в данной популяции [14]. Однако исследования особенностей ортостатического ответа при СН немногочисленны [14, 15].

Целью описания данной серии клинических случаев было представить варианты гемодинамического ответа в АОП с непрерывной регистрацией АД у пациентов с СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), а также имеющиеся литературные данные по их клинической и прогностической роли.

Материал и методы

Представленные данные являются частью исследования ортостатических реакций у пациентов с СН, выполняемого на базе ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом (выписка № 23032020 из протокола заседания № 03-20). Все пациенты подписали информированное согласие.

В исследование были включены стабильные амбулаторные пациенты с документированной СН с ФВ ЛЖ $<40\%$, получающие терапию СН согласно клиническим рекомендациям. Всем пациентам выполнялось стандартное клиничко-инструментальное обследование, а также кардиореспираторное тестирование.

АОП выполнялась в утреннее время (до 12:00). В день исследования участники принимали все назначенные для приема утром препараты, за исключением петлевого диуретика.

Методика выполнения активной ортостатической пробы. Регистрация АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилась методом непрерывного неинвазивного измерения АД при помощи измерителя АД “Кардиотехника-САКР” (Инкарт) на правой руке и стандартным методом с регистрацией тонов Короткова с помощью микрофона на плече левой руки. Правая рука была зафиксирована на уровне груди с помощью медицинского биндажа для локтевого сустава. На протяжении всей пробы параллельно проводилась регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях.

Таблица 1

Классификация патологических вариантов гемодинамического ответа в ортостазе

Варианты ответа на ортостаз	Снижение САД	Снижение ДАД	Повышение ЧСС	Время
	После перехода в положение стоя			
Ранняя ОГ	>40 мм рт.ст.	>20 мм рт.ст.	Не указано	Транзитное снижение АД в первые 15 сек в положении стоя
Классическая ОГ	≥20 мм рт.ст.	≥10 мм рт.ст.	Не указано	Устойчивое снижение АД в течение 3 мин в положении стоя
Отсроченная ОГ	≥20 мм рт.ст.	≥10 мм рт.ст.	Не указано	Устойчивое снижение АД через >3 мин в положении стоя
ПОТ	Не соответствует критериям ОГ	Не соответствует критериям ОГ	≥30 уд./мин или до уровня >120 уд./мин	Устойчивое повышение ЧСС в течение 10 мин в положении стоя
Замедленное восстановление АД в ортостазе	САД не восстанавливается до исходного уровня в положении лежа в течение 30 сек в положении стоя. Снижение САД в положении стоя ≥20 мм рт.ст., но при этом не соответствует критериям ранней или классической ОГ	Не соответствует критериям ранней и классической ОГ	Не установлено	Снижение АД в течение 30 сек в положении стоя

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотония, ПОТ — постуральная ортостатическая тахикардия, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

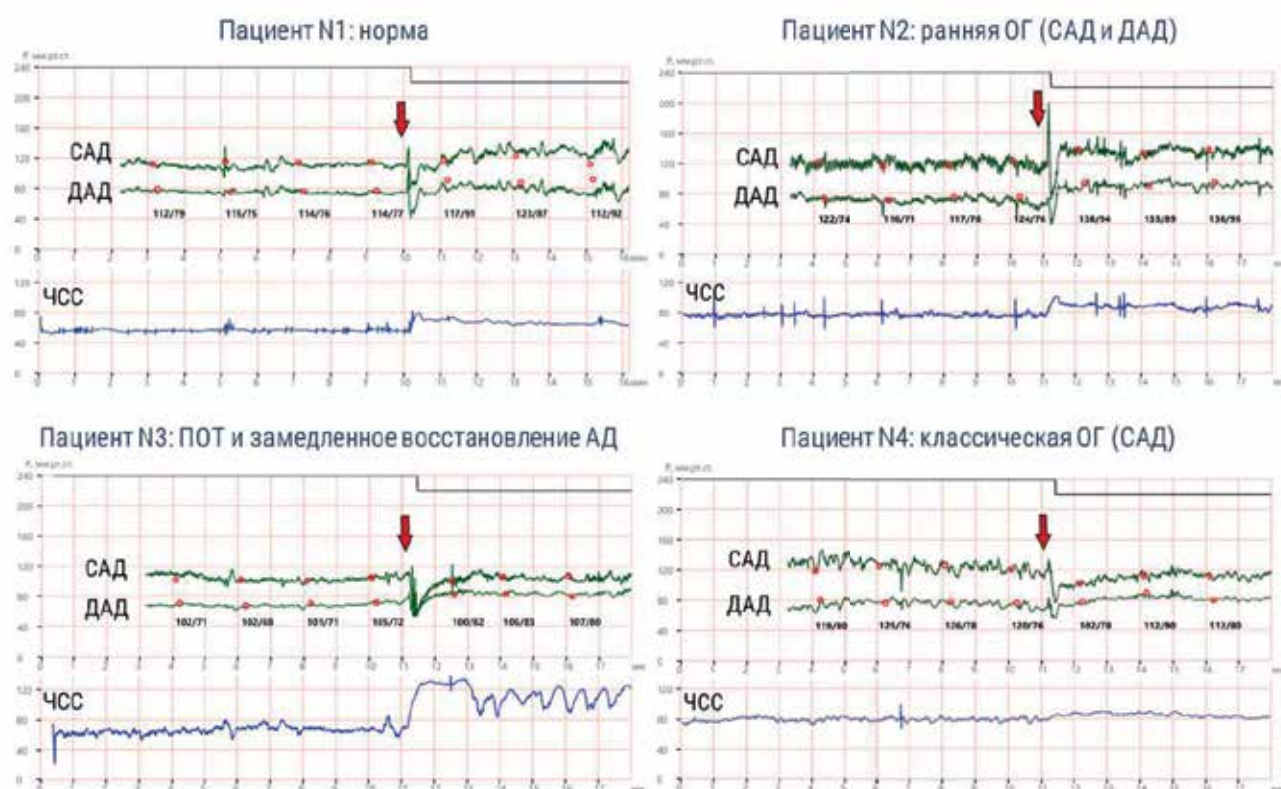


Рис. 1. Варианты гемодинамического ответа в ортостазе у пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ.

Примечание: на рисунке отмечены значения САД и ДАД, полученные при дискретных измерениях АД (красные точки) стандартным методом (четырекратно в положении лежа и на 1, 3 и 5 мин ортостаза). Стрелкой указан момент перехода из положения лежа в положение стоя. Зеленые линии — непрерывная регистрация АД, синяя линия — непрерывная регистрация ЧСС. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотония, ОГТ — ортостатическая гипертония, ПОТ — постуральная тахикардия, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Клинико-демографические характеристики пациентов и данные инструментальных исследований

Характеристики	Пациенты			
	N1	N2	N3	N4
Пол, возраст, лет	М, 48	М, 56	Ж, 55	Ж, 67
ИМТ, кг/м ²	30,2	34,2	20,1	26,8
Окружность талии, см	105	128	72	91
ФК по NYHA	2	2	2	2
VO ₂ /кг, мл/кг/мин	24,7	19,3	13,8	14,8
САД/ДАД сидя, мм рт.ст.	110/79	126/89	128/91	102/80
ЧСС сидя, уд./мин	63	81	77	80
Данные анамнеза*				
Обмороки в анамнезе				+
Симптомы в ортостазе в анамнезе		+	+	+
Артериальная гипертензия			+	+
ИКД	+			
Данные физического обследования**				
Набухание шейных вен, см	5	н/о	4	3
Акроцианоз	+			
Отеки нижних конечностей				1+
Данные эхокардиографии				
ФВ ЛЖ (Simpson), %	26	21	24	36
Конечный диастолический объем, мл	363	458	250	155
Ударный объем, мл	93	96	60	56
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	36	57	59	39
ПЖ, см	3,3	4,3	3,4	4,0
TAPSE, см	2	1,9	1,9	2
Митральная регургитация, степень	1	2	2	1
Диаметр НПВ, мм / колабирование на вдохе	18/>50%	16/>50%	26/>50%	23/>50%
Медикаментозная терапия***				
АПНИ	+	+	+	+
Бета-адреноблокатор	+	+	+	+
АМКР	+			+
Петлевой диуретик	+	+	+	+

Примечания: * — указаны все значимые сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, ** — у всех отсутствовали хрипы в легких при аускультации, *** — медикаментозная терапия включала:

Пациент N1: валсартан+сакубитрил 150 мг 2 раза/сут., бисопролол 12,5 мг, спиронолактон 12,5 мг, торасемид 2,5 мг, амиодарон 200 мг;

Пациент N2: валсартан+сакубитрил 100 мг 2 раза/сут., бисопролол 5 мг, торасемид 5 мг, варфарин 5 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, аторвастатин 20 мг;

Пациент N3: валсартан+сакубитрил 100 мг 2 раза/сут., бисопролол 1,25 мг, торасемид 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг;

Пациент N4: валсартан+сакубитрил 50 мг 2 раза/сут., метопролола сукцинат 75 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг, розувастатин 40 мг.

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, Ж — женщина, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчина, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — New York Heart Association, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана, VO₂/кг — пиковое потребление кислорода при кардиореспираторном тестировании.

АОП включала в себя:

1) 10-мин пребывание в положении лежа, во время которого производилась непрерывная регистрация АД на правой руке и четырехкратное измерение АД на плече левой руки (на 4, 6, 7 и 9 мин);

2) Подъем на ноги по команде с предварительным уведомлением и обратным отсчетом от 5 до 1;

3) 5-минутное пребывание в положении стоя, во время которого производилась непрерывная реги-

страция АД на правой руке и трехкратное измерение АД на плече левой руки на 1, 3 и 5 мин после перехода в положение стоя.

Общая продолжительность АОП составила 15 мин.

Определения вариантов гемодинамического ответа. Использовались предложенные в согласительном документе классификация и критерии вариантов гемодинамического ответа в АОП с непрерывной регистрацией АД [7] (табл. 1). Поскольку определение ортостатиче-

Таблица 3

**Сравнительная характеристика метода непрерывной регистрации АД
со стандартным методом измерения АД**

Непрерывная регистрация АД	Традиционное измерение АД с плечевой манжетой
Преимущества	
• Измерения в каждом сердечном цикле, регистрируемые в режиме реального времени • Предпочтительна при обмороках и для изучения автономной дисфункции • Дает наиболее полную информацию о гемодинамике (ЧСС, УО, ПСС) • Может использоваться для выявления классической ОГ, ранней ОГ, замедленного восстановления АД, ОГТ, отсроченной ОГ, вазовагального обморока, синдрома каротидного синуса, ПОТ • Может использоваться для обучения пациентов контрманеврам с оценкой биологической обратной связи • Может комбинироваться с традиционным измерением АД с плечевой манжетой, в т.ч. с осциллометрической калибровкой системы • Компенсируется гидростатическая ошибка, связанная с положением руки • Методика развивается. Появляются более удобные, но при этом компактные приборы • Может использоваться и синхронизироваться с другими исследованиями	• Общепризнанный стандарт измерения АД • Простота методики • Легко интерпретировать • Редко не удается выполнить пробу • Невысокая стоимость • Возможны серийные измерения • Компактность тонометра • Может использоваться для выявления классической ОГ, ОГТ, отсроченной ОГ, ПОТ
Недостатки	
• Требуется обучение оператора • Значения АД могут отклоняться от осциллометрических измерений (но при этом близки изменениям инвазивного измерения АД) • Более длительная подготовка к исследованию и настройка • Чувствительность к движениям (артефакты) • Более сложная интерпретация • Высокая стоимость, большие размеры, питание от электросети • Требуется техническая поддержка	• Требуется обучение оператора • Одно измерение занимает 30-45 с • Не подходит для выявления начальной ОГ, замедленного восстановления АД, отсроченной ОГ, вазовагального обморока, синдрома каротидного синуса • Нет информации о гемодинамике (обычно регистрируется ЧСС) • Измерение может быть произведено в неправильное время пробы, что приведет к неверной интерпретации • Важно положение руки и размер плечевой манжеты • Существенно влияют аритмии и движения руки • Точность при быстрых повторных измерениях может снижаться

Сокращения: АД — артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотония, ОГТ — ортостатическая гипертония, ОН — ортостатическая непереносимость, ПОТ — постуральная ортостатическая тахикардия, ПСС — периферическое сосудистое сопротивление, ЧСС — частота сердечных сокращений, УО — ударный объем.

ской гипертонии (ОГТ) не унифицировано, учитывали наиболее часто используемый критерий повышения систолического АД (САД) ≥ 20 мм рт.ст. [16].

Результаты

В серию клинических случаев вошли данные 4 пациентов с дилатационной кардиомиопатией, без анамнеза инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий, СД, хронической болезни почек, онкологических заболеваний и других значимых заболеваний. У всех пациентов на момент проведения АОП был синусовый ритм. Клинико-демографические характеристики пациентов, а также основные данные инструментальных исследований представлены в таблице 2. Траектории АД и ЧСС, выявленные во время АОП с непрерывной регистрацией АД, представлены на рисунке 1.

В относительно однородной группе пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ продемонстрированы различные варианты гемодинамического ответа при проведении АОП. У пациента N1 отмечался нормальный ответ, у пациента N2 — ранняя ОГ, у пациента N3 — постуральная ортостатическая тахикардия (ПОТ), сопровождавшаяся замедленным восстановлением АД, а у пациента N4 — классическая ОГ. При дискретных изме-

рениях АД стандартным методом на плече у пациента N4 критерии классической ОГ были выполнены на 1 мин ортостаза (снижение САД на 22 мм рт.ст.), но не на 3 мин (снижение САД на 12 мм рт.ст.); у пациентов N1, N2 и N3 отмечался нормальный ответ со стороны АД.

Клинические симптомы при проведении АОП присутствовали только у пациента N3 и проявлялись головокружением продолжительностью ~20 сек, возникшим сразу после перехода в положение стоя, но не потребовавшим прекращения исследования.

Обсуждение

В данной работе представлен гетерогенный спектр гемодинамических реакций при выполнении АОП с непрерывной регистрацией АД в относительно однородной группе стабильных пациентов преимущественно среднего возраста с дилатационной кардиомиопатией, низкой ФВ ЛЖ и сохраненной функцией правого желудочка, получающих схожую терапию (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, бета-адреноблокатор и петлевой диуретик) и не имеющих значимых коморбидных состояний, ассоциированных с риском ортостатической непереносимости (ОН). В трех из четырех случаев отсутствовала клиническая симптоматика во время АОП, и только

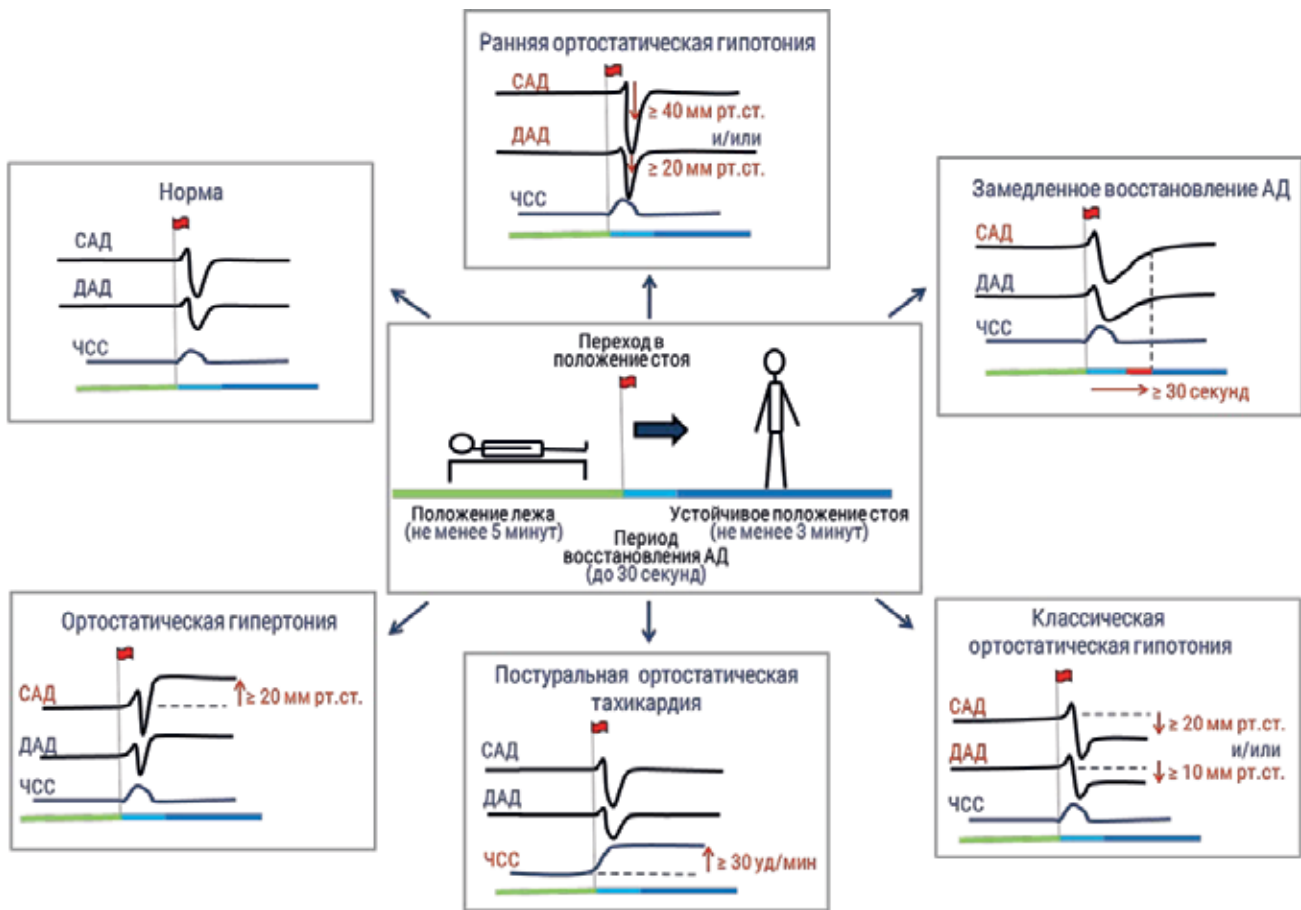


Рис. 2. Варианты гемодинамического ответа при непрерывной регистрации АД во время АОП.

Примечание: отсутствие транзиторного повышения ЧСС при вставании может указывать на наличие нейрогенной автономной дисфункции.

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

у одного пациента в анамнезе были обмороки. При этом симптомы ОН в анамнезе отсутствовали только у пациента с физиологическим ответом в ортостазе. Важно подчеркнуть, что при выполнении АОП только с дискретным измерением АД ранняя ОГ и замедленное восстановление уровня АД не были бы выявлены. Кроме того, классическая ОГ у пациента N4 могла бы быть недооцененной, поскольку разница между САД стоя и лежа соответствовала критериям ОГ во время первого, но не второго измерения АД. Стоит отметить, что частота ПОТ у пациентов с СН может оставаться недооцененной ввиду необходимости титрации дозы бета-адреноблокаторов до максимально переносимого уровня. Наличие ПОТ у пациента N3 может быть обусловлено недостаточной дозой бисопролола.

В норме переход в вертикальное положение сопровождается перераспределением внутрисосудистого объема крови из грудной клетки в брюшную полость и сосуды нижних конечностей, что приводит к транзиторному снижению АД на 4–5 мм рт.ст. В ответ на это происходит активация барорефлекса, стимуляция симпатической и снижение активности парасимпатической

нервной системы, и, как следствие, компенсаторное краткосрочное увеличение ЧСС и вазоконстрикция, которые позволяют быстро стабилизировать уровень АД [14]. При нарушении механизмов регуляции на любом уровне возникает ОН — патологический гемодинамический ответ в ортостазе с или без клинических проявлений (симптомов, падений и обмороков) [7, 9].

Наиболее полное представление о гемодинамике в ортостазе дает непрерывное неинвазивное измерение АД. Метод основан на непрерывной оценке объема сосудов пальца по фотоплетизмографическому сигналу и следящей электропневматической системе, создающей давление, противодействующее изменению диаметра проходящих под манжетой артерий. Регистрация АД и ЧСС в каждом сердечном цикле позволяет оценить гемодинамический ответ в режиме реального времени на протяжении всей ортостатической пробы, в т.ч. непосредственно в момент перехода в положение стоя. Таким образом, создается возможность комплексной оценки трендов, вариабельности АД и ЧСС, функции барорефлекса, косвенного определения ударного объема и перифе-

рического сосудистого сопротивления. Кроме того, АОП с непрерывной регистрацией АД можно комбинировать с другими методиками: например, с измерением АД на плече другой руки стандартным методом, параллельной регистрацией электрокардиограммы и проведением провокационных проб [17]. Основные преимущества и недостатки метода непрерывной регистрации АД и стандартного метода измерения АД приведены в таблице 3.

При АОП с непрерывной регистрацией АД в течение 3 мин могут быть получены следующие патологические варианты гемодинамического ответа: ранняя ОГ, характеризующаяся избыточным снижением АД при переходе в положение стоя, но адекватным по времени и уровню восстановлением, замедленное восстановление АД, при котором удлиняется время восстановления АД после перехода в положение стоя, и классическая ОГ, определяемая устойчивым снижением уровня АД. Кроме того, может регистрироваться устойчивое повышение ЧСС при вставании — ПОТ (рис. 2).

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе разных типов ответа, связаны между собой, но вместе с тем имеют свои особенности. Ранняя ОГ ассоциирована с несоответствием между сердечным выбросом и системным сосудистым сопротивлением [18]. В то же время она является типичным патологическим ответом при АОП (в отличие от тилт-теста), и, таким образом, быстрое восстановление АД, вероятно, связано с эффективным сокращением мышц нижних конечностей и брюшного пресса [19]. В свою очередь, замедленное восстановление АД предположительно вызвано дисфункцией барорефлекса, проявляющейся снижением способности к вазоконстрикции. Это подтверждает тот факт, что замедленное восстановление АД отмечается после хирургической денервации каротидного синуса, а при естественном старении встречается редко. Важно отметить, что прием препаратов, ингибирующих вазоконстрикцию (например, альфа-адреноблокаторов), также способствует замедленному восстановлению АД, что может иметь значение для пациентов с СН [18].

Классическая ОГ в зависимости от длительности может быть транзиторной и устойчивой. При СН транзиторная ОГ обусловлена влиянием медикаментозной терапии — гиповолемией, вызванной приемом диуретических препаратов, вазодилатацией, а также хронотропной недостаточностью, обусловленной приемом бета-адреноблокаторов, дигоксина и антиаритмических препаратов. При этом комбинация нескольких препаратов, способных индуцировать ОГ, может увеличивать риск ее развития, однако данные об этих ассоциациях ограничены. Напротив, в метаанализе рандомизированных клинических исследований различных режимов антигипертензивной терапии с включением индивидуальных данных пациентов с артериальной гипертензией показано снижение

риска ОГ при более интенсивном контроле уровня АД [20]. В свою очередь, устойчивая ОГ при СН может возникнуть при наличии морфофункционального субстрата, затрагивающего звенья патогенеза развития ОН. Так, нарушение систолической функции может обуславливать неспособность обеспечить адекватный сердечный выброс при перераспределении кровотока и наиболее часто обсуждается как основная причина ОГ при СН. Кроме того, часто сопутствующие СН заболевания, такие как анемия, СД, хроническая болезнь почек, нарушение функции щитовидной железы, злоупотребление алкоголем и слабость скелетной мускулатуры нижних конечностей, также способствуют развитию ОГ [13]. Однако ключевым патофизиологическим механизмом, связывающим СН и ОН, в основе которой лежит как ОГ, так и ОГТ, является автономная дисфункция [14]. СН, в особенности на поздних стадиях, рассматривается как состояние автономной дисфункции, таким образом, может представлять собой вторичную причину устойчивой ОГ.

В настоящее время данные о клинической и прогностической значимости отдельных гемодинамических вариантов ОН ограничены и не позволяют дать однозначный ответ о причинах их развития и ассоциированных исходах. Существующая информация об особенностях гемодинамического ответа в ортостазе при непрерывном измерении АД получена преимущественно по данным исследования TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing), не включавшего пациентов с СН. Показано, что ранняя ОГ является частой причиной необъяснимых обмороков (7-14%), но менее значима в отсутствии клинической симптоматики и не ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. В то же время замедленное восстановление АД ассоциировано со снижением когнитивной функции, падениями, переломами, смертностью [21]. Стоит отметить, что гемодинамические отклонения АД и ЧСС, оцененные методом непрерывной регистрации АД, встречаются как в виде отдельных фенотипов ОН (как классическая ОГ у пациента N4), так и в комбинации. Замедленное восстановление АД в 60% случаев сопровождается ранней ОГ [18]. В исследовании MELoR (Malaysian Elders Longitudinal Research) в азиатской популяции пожилых пациентов (n=1245, средний возраст 67 лет) [22] сочетание классической и ранней ОГ наблюдалось в 50% случаев, в то время как в отдельности ранняя ОГ встречалась в 13%, а классическая — в 12% случаев. В исследовании TILDA сочетания вариантов патологического гемодинамического ответа в АОП с методом непрерывной регистрации АД у пожилых пациентов без СН в разной степени являлись предикторами ОН и падений [23]. В одноцентровом исследовании уровень САД на 3-5 мин пребывания в положении стоя был независимым предиктором риска смерти и госпитализации больных с СН [6]. Однако

в целом у пациентов с СН проблема ОН остается малоизученной. АОП не представлена ни в российских, ни в зарубежных клинических рекомендациях по СН [3-5]. Для ответа на вопрос о вариантах ортостатических реакций, их частоте и ассоциациях на территории Российской Федерации инициировано многоцентровое проспективное наблюдательное исследование GRAVITY-HF [15], в котором используется стандартная АОП с регистрацией АД на плече у пациентов со стабильной и декомпенсированной СН. Метод непрерывной регистрации АД в популяции пациентов с СН требует дальнейшего изучения.

Заключение

В представленной работе на примере 4 клинических случаев СН с низкой ФВ ЛЖ были продемонстрированы различные варианты гемодинамического ответа при АОП с методом непрерывной регистрации АД: ранняя ОГ, замедленное восстановление АД, классическая ОГ и ПОТ. Ранняя ОГ и замедленное

восстановление АД могут быть выявлены только при непрерывной регистрации АД, и, таким образом, метод может быть важным инструментом обследования пациентов с СН, позволяющим определить патологические паттерны ответа в течение первой минуты, наиболее важной с прогностической точки зрения.

Представленные клинические случаи иллюстрируют различные варианты гемодинамического ответа и не отражают истинного соотношения встречаемости у пациентов с СН. Ограниченная доступность метода непрерывной регистрации АД не позволяет оценить истинную распространенность вариантов гемодинамического ответа в широкой популяции пациентов с СН. Кроме того, данные об их воспроизводимости, вне зависимости от методики ортостатической пробы, скудны и противоречивы [24] и требуют дальнейшего изучения.

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

Литература/References

- Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1306-25. doi:10.1002/ehfj.1594.
- Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391:572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
- 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.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:1167. doi:10.1016/j.rec.2016.11.005.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- Prokopova LV, Sitnikova MYu. Calculator "Available prognosis": Method of evaluation for predicting survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologia.* 2018;58(5S):30-6. (In Russ.) Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю. Калькулятор "Доступный прогноз" — способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2018;58(5S):30-6. doi:10.18087/cardio.2438.
- Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Auton Neurosci.* 2021;233:102792. doi:10.1016/j.autneu.2021.102792.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Brignole M, Moya A, De Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39:1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2011;161:46-8. doi:10.1016/j.autneu.2011.02.004.
- Juraschek SP, Daya N, Rawlings AM, et al. Association of history of dizziness and long-term adverse outcomes with early vs later orthostatic hypotension assessment times in middle-aged adults. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1316-23. doi:10.1001/jamainternmed.2017.2937.
- Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:848-60. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
- Soloveva A, Fedorova D, Villevalde S, et al. Addressing Orthostatic Hypotension in Heart Failure: Pathophysiology, Clinical Implications and Perspectives. *Journal of Cardiovascular Translational Research.* 2020;13(4):549-69. doi:10.1007/s12265-020-10044-1.
- Shlyakhto EV, Villevalde SV, Soloveva AE, et al. Rationale and design of multicenter prospective observational study of types, GRAdE, Variability, associations and prognosis of orthostatic responses in Heart Failure (GRAVITY-HF). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3662. (In Russ.) Шляхто Е.В., Виллельвальде С.В., Соловьева А.Е. и др. Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования вариантов, вариабельности, ассоциаций, прогностического значения ортостатических реакций при сердечной недостаточности (GRAVITY-HF). *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):3662. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662.
- Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, et al. Orthostatic hypertension critical appraisal of an overlooked condition. *Hypertension.* 2020;75(5):1151-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14340.
- van Wijnen VK, Finucane C, Harms MPM, et al. Noninvasive beat-to-beat finger arterial pressure monitoring during orthostasis: a comprehensive review of normal and abnormal responses at different ages. *Journal of Internal Medicine.* 2017;282(6):468-83. doi:10.1111/joim.12636.
- Van Wijnen VK, Harms MPM, Wieling W. Orthostatic hypotension in the first minute after standing up: What is the clinical relevance and do symptoms matter? *Hypertension.* 2018;71(5):816-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10609.
- van Twist DJL, Mostard GJM, Sipers WMWH. Delayed recovery from initial orthostatic hypotension: an expression of frailty in the elderly. *Clinical Autonomic Research.* 2020;30(2):105-6. doi:10.1007/s10286-019-00664-2.
- Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Individual Participant-based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2021;174:58-68. doi:10.7326/M20-4298.
- Harms MPM, Finucane C, Pérez-Denia L, et al. Systemic and cerebral circulatory adjustment within the first 60 s after active standing: An integrative physiological view. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2021;231:102756. doi:10.1016/j.autneu.2020.102756.
- Saedon NI, Frith J, Goh CH, et al. Orthostatic blood pressure changes and physical, functional and cognitive performance: the MELOR study. *Clin Auton Res.* 2020;30:129-37. doi:10.1007/s10286-019-00647-3.
- Moloney D, Knight SP, Newman L, et al. Eight Orthostatic Haemodynamic Patterns in The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA): Stability and Clinical Associations after 4 Years. *Geriatrics.* 2021;6:50. doi:10.3390/geriatrics6020050.
- Frith J. Diagnosing orthostatic hypotension: A narrative review of the evidence. *Br Med Bull.* 2015;115:123-34. doi:10.1093/bmb/ldv025.



Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия трансплантированного сердца: клинический случай

Головина Г.А.¹, Ставенчук Т.В.^{1,2}, Кижватова Н.В.^{1,2}, Космачёва Е.Д.^{1,2}

В статье представлен клинический случай развития классического фенотипа обструктивной гипертрофической кардиомиопатии трансплантированного сердца у мужчины 66 лет в течение 5 лет после ортотопической трансплантации сердца, обсуждаются особенности данного заболевания, в результате которых это стало возможным.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, ортотопическая трансплантация сердца, такролимус.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ НИИ — ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава России, Краснодар; ²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия.

Головина Г.А.* — к.м.н., врач кардиолог кардиологического отделения № 3, ORCID: 0000-0002-4866-0345, Ставенчук Т.В. — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5349-4890, Кижватова Н.В. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 3, доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-1477-5061, Космачёва Е.Д. — д.м.н., зам. главного врача по ле-

чебной работе, зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, главный кардиолог Южного федерального округа, главный кардиолог Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ggolovina.70@mail.ru

ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ГМКП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ПС — передняя створка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 04.08.2021

Рецензия получена 08.08.2021

Принята к публикации 06.09.2021



Для цитирования: Головина Г.А., Ставенчук Т.В., Кижватова Н.В., Космачёва Е.Д. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия трансплантированного сердца: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4625. doi:10.15829/1560-4071-2021-4625

Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a heart transplant recipient: a case report

Golovina G.A.¹, Stavenchuk T.V.^{1,2}, Kizhvatoва N.V.^{1,2}, Kosmacheva E.D.^{1,2}

The article presents a case report of developing the classic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a 66-year-old male heart transplant recipient within 5 years after orthotopic heart transplantation. The characteristics of this pathology are discussed.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, orthotopic heart transplantation, tacrolimus.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute of the S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Golovina G.A.* ORCID: 0000-0002-4866-0345, Stavenchuk T.V. ORCID: 0000-0001-5349-4890, Kizhvatoва N.V. ORCID: 0000-0003-1477-5061, Kosmacheva E.D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author: ggolovina.70@mail.ru

Received: 04.08.2021 **Revision Received:** 08.08.2021 **Accepted:** 06.09.2021

For citation: Golovina G.A., Stavenchuk T.V., Kizhvatoва N.V., Kosmacheva E.D. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a heart transplant recipient: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4625. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4625

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГМКП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) (ГЛЖ) (>1,5 см) и/или правого желудочка, чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с ГЛЖ [1]. Несмотря на хорошую осведомлённость кардиологов об этой форме кардиомиопатии, она продолжает преподносить немало сюрпризов. Мы представляем случай развития классического фе-

нотипа ГМКП с клинической симптоматикой, обусловленной латентной обструкцией выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), у пациента 66 лет спустя 5 лет после ортотопической трансплантации сердца (ОТС).

Пациенту Н. в возрасте 61 года 19.04.2015 выполнена ОТС по поводу терминальной стадии ишемической кардиомиопатии. На момент ОТС пациент страдал гипертонической болезнью 1 степени с хорошим контролем артериального давления. Донором была 43-летняя женщина, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование патологии донорского сердца не выявило. Посттрансплантационная иммуносупрессия состояла из такролимуса 3,0 мг/сут. с поддержанием целевого уровня в крови 5–10 нг/мл,

Таблица 1

Параметры ЭхоКГ пациента Н. в период 2015-2021гг

Год исследования	ЛЖ							Максимальный градиент в ВТЛЖ, мм рт.ст.	ЛП, мм
	КДР, мм	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	МЖП	Базальный отдел МЖП, мм	ЗС, мм		
2015	48	85	34	60	10	13	10-11	-	41
2016	43	62	19	69	13	18	9	47	45
2017	43	54	21	61	10-11		10-11	13	46
2018	43	62	21	66	10-11	14-15	10	15	44
2019	43	50	13	74	11	16-17	10-11	19	45
2020	43	47	17	64	11	17	10	13	46
2021	43	47	17	64	11	17	10	177	46

Сокращения: ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ЗС — задняя стенка, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Показатели диастолической функции пациента Н. в период 2015-2021гг

Год обследования	Пик Е, см/с	Пик А, см/с	Е/А	IVRT, мс	DT, мс	Пик Еm, см/с	Е/Em	Регургитация на МК
2015	54,8	39,0	1,4	65	190	8,0	6,8	+/++
05.2016	106	62,3	1,7	75	180	12,1	8,7	++, однопиковый
2017	107	59,4	1,8	79	177	11,6	9,2	+/++, однопиковый
2018	61,6	44	1,4	70	176	11,2	5,5	++, узкой струей
2019	83,6	56	1,5	76	168	10,3	8,1	++, узкой струей
2020	106	63	1,7	75	170	11,4	9,2	++, узкой струей
2021	100	66	1,8	68	160	9,0	11,0	+++ (+++/++++)
Динамика	72	60	1,2	65	175	9,0	8,0	центральной струей

Сокращения: МК — митральный клапан, пик А — пик позднего диастолического наполнения, пик Е — пик раннего диастолического наполнения, пик Еm — ранняя диастолическая скорость движения кольца митрального клапана, DT — время замедления пика раннего диастолического наполнения, Е/Em — соотношение пиков раннего диастолического наполнения к ранне-диастолическому смещению тканей боковой части митрального кольца, IVRT — время извольметрического расслабления.

миофенолата мофетила 2000 мг/сут. и метилпреднизона 4 мг/сут.

Наблюдение за пациентом проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца [2]. Трансторакальное ЭхоКГ выполнялось на аппаратах Acuson Simens SC 2000 и PHILIPS IE 33 согласно стандартному протоколу.

После ОТС состояние пациента было удовлетворительным. Спустя год после ОТС пациента начали беспокоить головокружения при переходе в ортостаз, одышка при подъёме на третий этаж, быстрая утомляемость. Толерантность к физическим нагрузкам постепенно снижалась. С 2019г пациент жаловался на нарушение зрения, головокружение и желание лечь после перехода в вертикальное положение или через несколько шагов после вставания, одышку при ходьбе через 50-100 м. В 2020г пациент периодически отмечал отёки стоп и нижних третей голени, удушье после перехода в горизонтальное положение, одышка возникала при ходьбе через 50 м, сохранялись симптомы ортостатической интолерантности.

При физикальном обследовании в январе 2021г выявлены избыточная масса тела с индексом массы тела 29 кг/м² (рост 170 см, вес 86 кг), малоинтенсивный систолический шум в точке Боткина. Активная ортостатическая проба была в норме, дистанция шестиминутной ходьбы составила 180 м.

Электрокардиограмма у пациента после ОТС была без отклонений, с января 2021г регистрировалась преходящая атриовентрикулярная блокада 1 степени (PQ 200-240 мс).

Параметры ЭхоКГ в период 2015-2021гг представлены в таблицах 1 и 2. Анализ динамики показателей ЭхоКГ в этот период показал постепенное развитие умеренной ГЛЖ, преимущественно в базальной части МЖП до 17 мм, уменьшение полости ЛЖ, сохранившую сократительную функцию ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 60-64%), увеличение левого предсердия. С июня 2015г определялось передне-систолическое движение краёв створок и хорд передней створки (ПС) митрального клапана (МК), а с мая 2016г — митрально-септальный контакт ПС МК. Обструкция ВТЛЖ в покое была зарегистри-



Рис. 1. В-режим. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ. Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с утолщением миокарда в базальном сегменте.



Рис. 2. В-режим + CW-режим. Апикальная 5-камерная позиция. Исследование кровотока в ВТЛЖ в постоянно-волновом доплеровском режиме (CW-доплер): в покое обструкция отсутствует, во время экстрасистолы повышение градиента давления до 125 мм рт.ст.

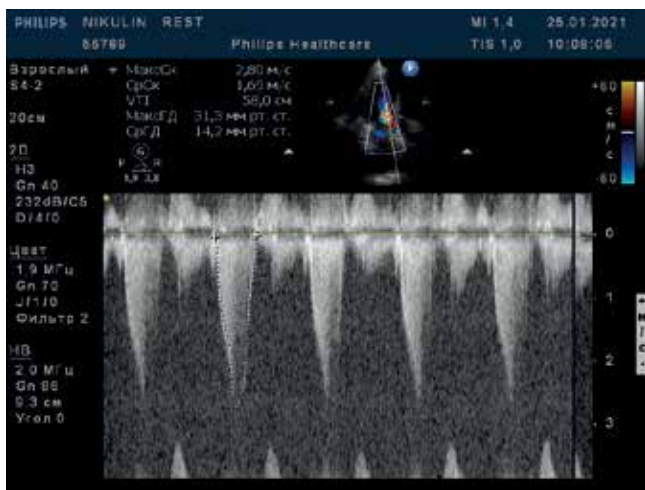


Рис. 3. В-режим + CW-режим. Апикальная 5-камерная позиция. Исследование кровотока в ВТЛЖ при поведении пробы Вальсальвы. Прирост систолического градиента, максимальный систолический градиент 82,8 мм рт.ст.

рована однократно в 2016г (максимальный градиент давления в ВТЛЖ составил 47 мм рт.ст.), однако при последующих исследованиях в покое обструкция не определялась вплоть до 2021г. Наблюдалось развитие диастолической дисфункции по псевдонормальному типу, что сопровождалось увеличением скорости пика раннего диастолического наполнения движения боковой части кольца МК (Ем), соотношения пика раннего диастолического наполнения к пику раннего диастолического наполнения движения боковой части кольца МК (Е/Ем). Правые отделы сердца за этот период наблюдения не претерпели заметных изменений: размеры правого предсердия остались на верхней границе нормы (в четырёхкамерном сечении 36-41 на 51-52 мм в 2015г, 40 на 51 мм в 2021г), размеры правого желудочка в 2015г и 2021г составили 26 мм, регургитация на трикуспидальном клапане лёгкой

Эпидемиология ГКМП



Рис. 4. Распространённость ГКМП в общей популяции взрослых людей.

Примечание: * — 1:200 взрослых людей — минимальная распространённость мутантных генов саркомера в общей популяции, 1:500 взрослых людей — распространённость необъяснимой ГЛЖ как главного фенотипического проявления ГКМП, определяемая ЭхоКГ [3]. ** — 1:3000 — распространённость симптомной ГКМП у взрослых в США [4].

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

степени регистрировалась в 2015г и 2021г, клапан лёгочной артерии без выраженной гипертензии по Д-поток в 2015г и в 2021г, систолическое давление в лёгочной артерии составляло 28 мм рт.ст. в 2015г и 26 мм рт.ст. в 2021г.

При ЭхоКГ в январе 2021г определялись умеренная ГЛЖ асимметрического характера за счёт утолщения МЖП, преимущественно в базальной части до 1,7 см (рис. 1), дилатация левого предсердия, митрально-септальный контакт ПС МК и хорд МК, обструкция ВТЛЖ, диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу, митральная регургитация (табл. 3). Соотношение МЖП/задней стенки ЛЖ 17/11=1,5 (>1,3). Обструкция ВТЛЖ носила латент-

Таблица 3

Параметры трансторакальной ЭхоКГ у пациента Н. в январе 2021г

Параметры	Значения
Размер ЛП	46 мм. В 4-х камерном сечении 50×82 мм (40×49 мм)
Размеры и объёмы ЛЖ	КДР 43 мм; КДО 47 мл; КСО 17 мл
Толщина МЖП	11 мм, в базальном сегменте 17 мм
Толщина ЗС ЛЖ (В-режим)	10 мм
ФВ ЛЖ	64%
Митрально-септальный контакт	передней створки МК и хорд МК
ВТЛЖ	В ВТЛЖ регистрируется систолический поток с максимальным градиентом давления до 177 мм рт.ст., средний 75 мм рт.ст.
МК	Регургитация +++(+++/++++) центральной струей
Диастолическая функция ЛЖ	Пик Е 106 см/с, пик А 75 см/с, Е/А 1,4, DT-170 мс, IVRT-70 мс Пик Em 9,6 см/с, E/Em 11,0
Размер правого предсердия	В 4-х камерном сечении 50×51 мм (до 40×49 мм)
Размеры правого желудочка	26 мм (до 28 мм)
Систолическое давление в лёгочной артерии	25-26 мм рт.ст.

Сокращения: ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ЗС — задняя стенка, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, ФВ — фракция выброса.

ный характер. Значимый градиент давления в ВТЛЖ в покое был зарегистрирован однократно и составил 177 мм рт.ст. При повторных ЭхоКГ исследованиях градиент давления в ВТЛЖ в покое был в пределах нормы (максимальный 20-23 мм рт.ст.), возрастающая после желудочковых экстрасистол до 75-125 мм рт.ст. (рис. 2), а при выполнении пробы Вальсальвы до 30-40 мм рт.ст. (рис. 3).

По данным коронароангиографии, включая исследование в январе 2021г, гемодинамически значимых препятствий кровотоку в коронарных артериях не было выявлено. Эндомиокардиальные биопсии проводились в соответствии с установленным протоколом. У пациента наблюдался один эпизод острого клеточного отторжения степенью 2R в мае 2015г, купированный внутривенной пульс-терапией кортикостероидами. Гистологические и иммуногистохимические признаки отторжения отсутствовали. Последняя эндомиокардиальная биопсия была выполнена в июле 2016г. Результаты эндомиокардиальных биопсий были пересмотрены в январе 2021г, однако признаков, характерных для ГКМП, в имеющихся образцах ткани из области верхушки правого желудочка не было выявлено.

Таким образом, у пациента в течение 5 лет после трансплантации сердца развилась асимметрическая ГЛЖ, преимущественно за счёт базального отдела МЖП, сопровождающаяся возникновением обструкции на уровне ВТЛЖ и обратимой митральной недостаточности при физических нагрузках, провокационных пробах. Пациенту выставлен диагноз асимметрической формы ГКМП донорского сердца с латентной обструкцией ВТЛЖ.

Обсуждение

ГКМП считается наиболее распространенным наследственным сердечно-сосудистым заболеванием (рис. 4) [5, 6]. Она характеризуется гипертрофией преимущественно ЛЖ с отсутствием дилатации камер сердца без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии. Имеющаяся у нашего пациента артериальная гипертония первой степени хорошо контролировалась гипотензивной терапией и не могла объяснить развитие ГЛЖ. Также у нашего пациента в анамнезе отсутствовали заболевания, которые могли бы вызвать развитие ГЛЖ как часть синдрома.

Известно, что приём такролимуса может быть причиной ГЛЖ у детей и взрослых. У детей симметричная ГЛЖ развивалась в сроки от 2-3 мес. до четырёх лет после начала приёма такролимуса по поводу трансплантации печени и/или кишечника, почки [7-11]. ГКМП у взрослых реципиентов, получающих такролимус, посвящены описания отдельных случаев и специально спланированные исследования [12-15]. Как у детей, так и у взрослых ГКМП вследствие приёма такролимуса отличали симметрический характер ГЛЖ, как правило без обструкции ВТЛЖ, и её обратимость после отмены такролимуса. У нашего же пациента имелся морфологически иной тип гипертрофии донорского сердца.

За время наблюдения у нашего пациента развился «классический фенотип» ГКМП донорского сердца с симптомами, обусловленными латентной обструкцией ВТЛЖ. Электрокардиография после ОТС длительное время была без патологии, что на-

блюдается у 5–25% пациентов с ГКМП. Асимметрическая ГЛЖ с небольшим утолщением стенок и более выраженной гипертрофией единичных сегментов, как в нашем случае, встречается у 1/3 пациентов с ГКМП [16]. Латентный характер обструкции ВТЛЖ в покое у симптомных пациентов с ГКМП продемонстрирован не только в течение нескольких дней между ЭхоКГ исследованиями, но и в течение нескольких минут во время катетеризации сердца [17–19]. По данным исследования Geske JB, et al. (2011), вариабельность спонтанного градиента в ВТЛЖ составила $49,0 \pm 53,1$ мм рт.ст. в диапазоне от 0 до 210,8 мм рт.ст., а вариабельность градиента в ВТЛЖ после желудочковых экстрасистол значительно коррелировала с вариабельностью градиента ВТЛЖ в покое [19].

На момент проведения ОТС ЭхоКГ донорского сердца не выявила его структурной патологии, что можно объяснить особенностями фенотипических проявлений при ГКМП. В настоящее время определены более тысячи мутаций примерно в 30 генах, ответственных за развитие ГКМП [20]. Большинство форм ГКМП наследуются по аутосомно-доминантному типу, но также описаны митохондриальные и аутосомно-рецессивные паттерны [21–23]. Следствием выраженной генетической гетерогенности является клиническая гетерогенность ГКМП с широким спектром проявлений от носительства мутантных генов (генотип-позитивные-фенотип-негативные лица), бессимптомной ГЛЖ до клинических синдромов сердечной недостаточности, аритмий и внезапной смерти. Например, проспективное исследование Maron BJ, et al. (2001) продемонстрировало разнообразие фенотипических проявлений ГКМП

у лиц с мутацией миозин-связывающего протеина C (MYBSP), а также возможность манифестации заболевания в среднем возрасте [24]. Неполная пенетрантность заболевания с отсутствием ГЛЖ во взрослом возрасте наиболее характерна для мутаций гена MYBSP, гена тяжёлых цепей миозина (MYN7) и гена тропонина T [24–26]. В медицинской литературе уже описан случай, когда, несмотря на адекватный скрининг донора, у женщины 66 лет спустя 19 лет после трансплантации сердца развилась идиопатическая ГКМП со средне-желудочковой обструкцией [27]. В то же время, несмотря на типичную клинко-морфологическую картину обструктивной ГКМП в нашем случае, нельзя полностью исключить влияние таколлимуса, хотя в литературе до настоящего времени не описано развитие асимметрической гипертрофии при его применении. Запланирован перевод пациента на эверолимус.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует постепенное развитие асимметрической ГКМП донорского сердца с латентной обструкцией ВТЛЖ в течение 5 лет после трансплантации.

С учётом высокой распространённости в общей популяции мутантных генов, ответственных за развитие ГКМП, неполной пенетрантности и наличия догипертрофической стадии ГКМП, необходимо быть готовым встретиться с этой патологией у реципиентов сердечного трансплантата.

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

Литература/References

- Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziovala NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. A patient with a transplanted heart. A guide for doctors on the management of patients who have undergone a heart transplant. M. Tver': Triada, 2014. p. 143. (In Russ.) Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М. Тверь: Триада, 2014. с. 143. ISBN 978-5-94789-648-0.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015;65(12):1249-54. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
- Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. Am J Cardiol. 2016;117:1651-4. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.044.
- Martinez HR, Beasley GS, Miller N, et al. Clinical insights into heritable cardiomyopathies. Front Genet. 2021;12:663450. doi:10.3389/fgene.2021.663450.
- Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2018;6(5):376-8. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.004.
- Atkison P, Joubert G, Barron A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. Lancet. 1995;345(8954):894-6. doi:10.1016/S0140-6736(95)90011-X.
- Turska-Kmieć A, Jankowska I, Pawłowska J, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy after conversion to rapamycin in a pediatric liver transplant recipient. Pediatr Transplant. 2007;11(3):319-23. doi:10.1111/j.1399-3046.2006.00633.x.
- Jazembowski TM, John E, Panaro F, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. Pediatr Transplant. 2005;9(1):117-21. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00260.x.
- Pappas PA, Weppler D, Pinna AD, et al. Sirolimus in pediatric gastrointestinal transplantation: the use of sirolimus for pediatric transplant patients with tacrolimus-related cardiomyopathy. Pediatr Transplant. 2000;4(1):45-9. doi:10.1034/j.1399-3046.2000.00083.x.
- Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, et al. Tacrolimus related hypertrophic cardiomyopathy in liver transplant recipients. Arch Iran Med. 2010;13(2):116-9.
- Coley KC, Verrico MM, McNamara DM, et al. Lack of tacrolimus-induced cardiomyopathy. Ann Pharmacother. 2001;35(9):985-9. doi:10.1345/aph.10299.
- Seino Y, Hori M, Sonoda T. Multicenter prospective investigation on cardiovascular adverse effects of tacrolimus in kidney transplantations. Cardiovasc Drugs Ther. 2003;17(2):141-9. doi:10.1023/a:1025339819051.
- Liu T, Gao Y, Gao YL, et al. Tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy in an adult cardiac transplant patient. Chin Med J (Engl). 2012;125(7):1352-4. doi:10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2012.07.030.
- Kushwaha SS, Raichlin E, Sheinin Y, et al. Sirolimus affects cardiomyocytes to reduce left ventricular mass in heart transplant recipients. Eur Heart J. 2008;29(22):2742-50. doi:10.1093/eurheartj/ehn407.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA. 2002;287(10):1308-20. doi:10.1001/jama.287.10.1308.
- Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation. 1998;97:461-6. doi:10.1161/01.cir.97.5.461.

18. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2009;32:397-402. doi:10.1002/clc.20594.
19. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(6):704-9. doi:10.1016/j.jcin.2011.02.014.
20. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet.* 2014;7:195-208. doi:10.2147/TACG.S49126.
21. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1372-8. doi:10.1056/NEJM198911163212005.
22. Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(3):205-9. doi:10.1097/HCO.0b013e3283375698.
23. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124:e783-831. doi:10.1161/CIR.0b013e318223e2bd.
24. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):315-21. doi:10.1016/s0735-1097(01)01386-9.
25. Maass A, Konhilas JP, Stauffer BL, Leinwand LA. From sarcomeric mutations to heart disease: understanding familial hypertrophic cardiomyopathy. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2002;67:409-15. doi:10.1101/sqb.2002.67.409.
26. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):549-55. doi:10.1016/s0735-1097(96)00530-x.
27. Abbasi SA, Cheezum MK, Ghosh N, et al. Multimodality imaging of hypertrophic cardiomyopathy in a transplanted heart. *Circulation.* 2014;130(12):1010-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010802.



Серия редких клинических случаев наблюдения пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Ишевская О. П.¹, Намиток А. М.^{1,2}, Кручинова С. В.², Космачёва Е. Д.^{1,2}

Введение. Сердечно-сосудистые события в молодом возрасте часто являются первым проявлением такого генетического заболевания, как семейная гиперхолестеринемия. Высокий уровень холестерина, ксантомы и ксантелазмы, а также отягощенный наследственный анамнез позволяют выделить группу пациентов, подлежащих генетическому исследованию. Выявление конкретной мутации помогает определить дальнейшую тактику не только в отношении самого пациента, но и его ближайших родственников, тем самым проводить эффективно как вторичную, так и первичную профилактику осложнений атеросклероза.

Краткое описание. На примере пациентов Липидного центра г. Краснодара будет продемонстрирована актуальность проведения генетического тестирования и каскадного скрининга, отражены проблемы поздней диагностики и низкой приверженности лечению, приведены способы оптимизации организации оказания помощи пациентам с генетически детерминированным нарушением липидного обмена.

Дискуссия. Рост случаев сердечно-сосудистых событий в молодом возрасте в развитых странах побуждает к поиску более усовершенствованных скрининговых и диагностических методов в отношении семейной гиперхолестеринемии. Также обсуждается вопрос возраста начала липид-снижающей терапии у детей с подтвержденным наследственным компонентом гиперхолестеринемии. В то время как вторичная профилактика представляется более понятной, все еще наблюдается недостаточное достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с перенесенным сердечно-сосудистым событием.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, острый коронарный синдром, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; ²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт —

Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия.

Ишевская О. П.* — аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-0013-1425, Намиток А. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Кручинова С. В. — врач кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-7538-0437, Космачёва Е. Д. — д.м.н., зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ishevskaya@yandex.ru

АС — атеросклероз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОХ — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АпоВ — аполипопротеин В-100, DLCN — критерии Dutch Lipid Clinic Network, LDLR — рецептор липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа, SB — критерии Simon Broome.

Рукопись получена 22.07.2021

Рецензия получена 29.08.2021

Принята к публикации 18.09.2021



Для цитирования: Ишевская О. П., Намиток А. М., Кручинова С. В., Космачёва Е. Д. Серия редких клинических случаев наблюдения пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4610. doi:10.15829/1560-4071-2021-4610

Что нового? Ключевые моменты

- Генетический анализ выявляет не только патологические, но и протекторные мутации, во многом определяющие прогноз пациента.
- Современные методы лечения позволяют даже пациентам с гомозиготной СГХС доживать до зрелого возраста.
- Выполнение генетического анализа у детей позволяет выделить группу экстремально высокого риска развития сердечно-сосудистых событий для своевременного проведения профилактики.
- Каскадный скрининг семьи пробанда помогает выявить большое количество бессимптомных носителей СГХС.

Familial hypercholesterolemia: case series of a rare condition

Ishevskaya O. P.¹, Namitokov A. M.^{1,2}, Kruchinova S. V.², Kosmacheva E. D.^{1,2}

Introduction. Cardiovascular events at a young age are often the first manifestation of a genetic disorder such as familial hypercholesterolemia. High cholesterol levels, xanthomas and xanthelasmas, as well as a positive family history of cardiovascular disease, make it possible to identify a group of patients subject to genetic research. The identification of a specific mutation helps to determine further strategy not only for a patient, but also to his or her immediate relatives, thereby effectively conducting both secondary and primary prevention of atherosclerosis complications.

Brief description. Using the example of patients from the Krasnodar Lipid Center, the relevance of genetic testing and cascade screening is demonstrated. We show problems of delayed diagnosis and low medical adherence, as well as the ways to optimize care for patients with genetic lipid metabolism disorders.

Discussion. The rise in the incidence of cardiovascular events at a young age in developed countries prompts the search for more improved screening and diagnostic methods for familial hypercholesterolemia. The optimal age of initiation of lipid-lowering therapy in children with established familial hypercholesterolemia is also discussed. While secondary prevention appears to be clearer, there is still insufficient achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in patients with a previous cardiovascular event.

Keywords: familial hypercholesterolemia, cascade screening, acute coronary syndrome, case report.

Relationships and Activities: none.

¹Kuban State Medical University, Krasnodar; ²Research Institute of the S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia.

Ishevskaya O. P.* ORCID: 0000-0003-0013-1425, Namitkov A. M. ORCID: 0000-0002-5866-506X, Kruchinova S. V. ORCID: 0000-0002-7538-0437, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author: ishevskaya@yandex.ru

Received: 22.07.2021 Revision Received: 29.08.2021 Accepted: 18.09.2021

For citation: Ishevskaya O. P., Namitkov A. M., Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D. Familial hypercholesterolemia: case series of a rare condition. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4610. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4610

What's new? Key points

- Genetic analysis reveals not only pathological, but also protective mutations, which largely specify the patient's prognosis.
- Modern methods of treatment allow even patients with homozygous familial hypercholesterolemia to survive to adulthood.
- Genetic analysis in children makes it possible to identify a group of extremely high risk for cardiovascular events for timely prevention.
- Cascade screening of the proband's family helps to identify a large number of asymptomatic carriers of familial hypercholesterolemia.

Введение в проблему

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — наиболее частое аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, обусловленное мутацией в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), аполипопротеина В-100 (*ApoB*) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*) [1, 2], приводящее к повышению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови, раннему атеросклеротическому поражению сосудов и сердечно-сосудистым событиям в молодом возрасте (рис. 1) [3]. Гомозиготная форма СГХС относится хотя и к тяжелым, но редким наследственным заболеваниям, в то время как гетерозиготная СГХС встречается достаточно часто. По последним оценкам, распространенность СГХС в мире составляет 1 на 220 человек [4]. В Западной Сибири — еще выше — 1:108 [5]. По-прежнему <1% населения в разных странах мира имеет верифицированный диагноз и получает лечение [3]. Хотя раннее начало терапии позволяет снизить степень прогрессирования атеросклероза (АС), в большинстве случаев заболевание диагностируется уже после развития осложнений: СГХС приводит к инфаркту миокарда (ИМ) в возрасте <45 лет в 20% случаев [6, 7]. На момент диагностики СГХС до 30% пациентов уже имеют в анамнезе вмешательство на коронарных артериях [8].

К сожалению, даже те пациенты, кто знает о своей патологии, часто не достигают безопасного уровня холестерина. По данным крупного европейского мета-анализа, включившего работы 2006–2017 гг (отобранных работ — 81, 303534 пациента высокого и очень высокого риска), где также исследовались пациенты с СГХС (11 работ, 41594 пациента), лишь 35% получали терапию статинами, и только 15% (9–22%) достигали ЛНП <2,5 ммоль/л [9]. По данным российского регистра “РЕНЕССАНС”, включившего 1208 больных СГХС со средним уровнем ЛНП $6,6 \pm 2,1$ ммоль/л, удельный вес пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию, составил 72%, в высокоинтенсивном режиме — 61%. Уровня ЛНП <2,5 ммоль/л до-

стигли 13%, а уровня <1,8 ммоль/л — всего 6% [10]. Отсутствие достижения целевых показателей связано как с недостаточной приверженностью к терапии, так и с малой долей пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию с ингибитором PCSK9. По данным регистра “PLANET” Чехии и Словакии (n=1755), среди больных СГХС, принимающих ингибиторы PCSK9 (n=55), 61,8% достигли целевого уровня ЛНП [11]. По данным того же регистра, сердечно-сосудистые события возникали лишь в 14% случаев у пациентов с целевым значением ЛНП.

Клинические случаи СГХС

В настоящее время методика генетического исследования с целью выявления конкретных мутаций, ответственных за СГХС, стала все более доступна на территории России. Несмотря на дороговизну исследования, данные, полученные в результате секвенирования генома, дают полезную дополнительную информацию, глубже раскрывая суть проблемы конкретного индивида и позволяя определить степень “агрессии” в достижении целевых значений ЛНП. Кроме того, знания о типе мутации зачастую позволяют сделать выбор в пользу той или иной гиполипидемической терапии.

Случай 1. Нами наблюдаются мать (1961 г рождения) и сын (1990 г) с подтвержденным диагнозом СГХС. У обоих отсутствуют сердечно-сосудистые события в анамнезе. У матери выявлено повышение общего холестерина (ОХ) до 7,3 ммоль/л (ЛНП 6,2 ммоль/л). У сына в течение жизни максимальный уровень ОХ составил 7,86 ммоль/л (ЛНП 5,65 ммоль/л). Оба пациента принимают статины, на фоне чего удалось добиться значимого снижения значений ЛНП: у матери ~2,3 ммоль/л на фоне терапии розувастатином, у сына 2,49 ммоль/л (розувастатин 20 мг). При проведении генетического исследования выявлено наличие одинаковой гетерозиготной мутации гена *ApoB* (NP_000375.2:p.Arg3527Gln/NC_000002.11:g.21229160C>T), локализуемой в 26 экзоне. Данный вариант является наиболее частым дефектом, обнаруживаемым в гене *ApoB*, с об-



Рис. 1. СГХС — схематическое резюме.

Сокращения: ОХ — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

щей распространенностью 6-10% среди лиц с СГХС [12]. Различные исследования показали, что носители этого варианта, у которых в результате развилась гиперхолестеринемия, имели более мягкий фенотип с точки зрения уровня липидов и возраста развития ишемической болезни сердца (ИБС), чем носители мутации *LDLR* дефектного типа [13]. Средний возраст начала ИБС (в отсутствии лечения) составляет 50 лет. Достижение показателей ЛНП у сына <2,5 ммоль/л (причем с 22-летнего возраста), т.е. показателя нормального для человека без СГХС, позволяет надеяться, что возраст наступления возможного сердечно-сосудистого события будет отложен как минимум до 60-65-летнего возраста.

Примечателен тот факт, что, помимо патологической мутации *ApoB*, у матери дополнительно была обнаружена мутация гена *PCSK9* (NP_777596.2:p.Arg46Leu/NC_000001.10:g.55505647G>T), обладающая протекторным эффектом и отсутствующая у сына. Данная мутация представляет собой широко изученный полиморфизм [14], который действует как генетический модификатор уровня ЛНП и ответа на статины. Наличие полиморфизма p.Arg46Leu в *PCSK9* ассоциировано со значительным снижением уровней ЛНП по сравнению с контрольной группой и меньшей распространенностью сухожильных ксантом [15]. Самое важное, что распространенность ≥1 сердечно-сосудистого события у носителей варианта p.Arg46Leu составляла 11% по сравнению с 33% в контроле, и это различие было статистически значимым ($p=0,05$).

Таким образом, генетическое исследование данной семьи указывает на необходимость раннего начала терапии статинами у носителей мутации *ApoB* и выявляет потенциально лучший отдаленный прогноз у матери, являющейся носителем протекторного гена *PCSK9*.

Случай 2. Мужчина 41 года с анамнезом проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в возрасте 27 и 33 лет с имплантацией суммарно девяти стентов. Максимальный уровень ОХ при выявлении в 27-летнем возрасте составлял 14 ммоль/л. В семейном анамнезе обращает внимание ранняя смерть отца от повторного ИМ в возрасте 57 (первый инфаркт в 27 лет). При выполнении генетического исследования выявлена гомозиготная мутация *ApoB* (NP_000375.2:p.Arg3527Gln/NM_000384.2:c.10580G>A/NC_000002.11:g.21229160C>T). На фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг удалось снизить уровень ОХ до 7,88 и ЛНП до 6,02 ммоль/л, в дальнейшем добавлена комбинация с эзетимибом в дозе 10 мг и эволокумабом 140 мг. Как видно в сравнении с примером 1, гомозиготный тип наследования обуславливает тяжесть течения атеросклероза, исходно более высокие уровни ОХ и ЛНП и необходимость комбинированной холестерин-снижающей терапии для достижения целевых значений ЛНП.

Случай 3. Молодая женщина, 2000г рождения сотягощенным семейным анамнезом (у деда по отцовской линии внезапная сердечная смерть в 44 года, у отца подтвержденный АС коронарных артерий без показаний к реваскуляризации в 41 год) и повыше-

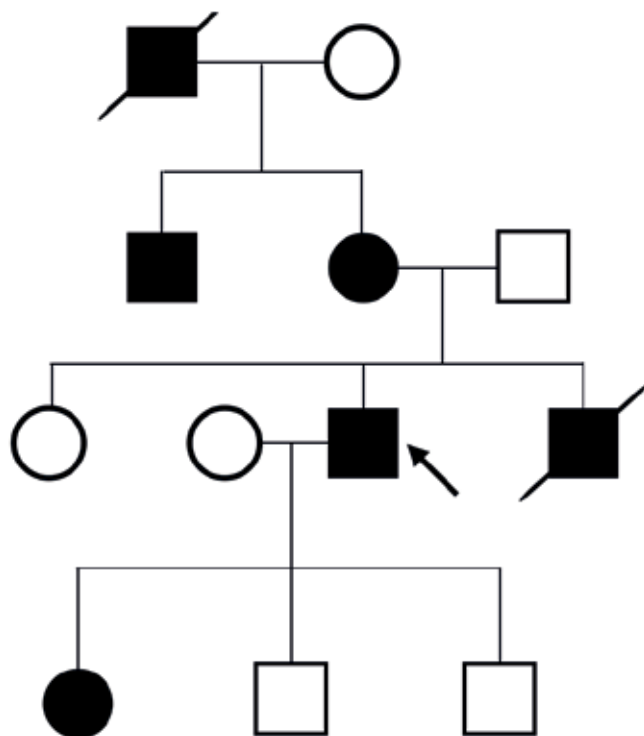


Рис. 2. Родословная пациента с тяжелой гиперхолестеринемией.

нием ОХ до 10,26 ммоль/л и ЛНП до 8,5 ммоль/л. Проведенный генетический анализ показал наличие мутации гена *LDLR* (NM_000527.4:c.2389+5G>C/NC_000019.9:g.11238766G>C) I типа (“нулевая” мутация). Данная мутация ранее встречалась лишь в 2-х случаях у пациентов из России в библиотеке лаборатории “Health in code” (Ла Корунья, Испания). Тем не менее наличие мутации гена *LDLR* обуславливает крайне высокий риск развития раннего атеросклероза и, возможно, неоптимальный эффект от приема стандартной холестерин-снижающей терапии. Так, у отца пациентки (вероятнее всего имеющего такую же мутацию) на фоне высокоинтенсивной терапии статинами (розувастатин 40 мг) удалось снизить уровень ОХ до 7,24 ммоль/л и ЛНП до 4,95 ммоль/л (исходные документированные значения общего холестерина ~12 ммоль/л). Сама пациентка в настоящее время воздерживается от приема холестерин-снижающих препаратов.

Случай 4. Нами наблюдается семья, 6 членов которой имеют “определенную” СГХС в соответствии с критериями Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (рис. 2). Первым в поле зрения попал молодой мужчина 34 лет (пробанд), у которого ИБС манифестировала ИМ, по поводу которого ему было проведено ЧКВ. Липидограмма выявила повышение ОХ до 8,65 ммоль/л и ЛНП до 6,6 ммоль/л. При подробном сборе анамнеза выяснилось, что родной брат пациента умер от инфаркта в возрасте 32 лет; мать имеет высокий класс стенокардии в возрасте 55 лет; родной дядя по материнской линии перенес ЧКВ в возрасте 43 лет; дед по материнской линии умер в 42 года от

ИМ. Все указанные члены семьи имели документированный уровень ОХ >7,5 ммоль/л. Кроме того, дочь пробанда имеет уровень ОХ 9 ммоль/л. Матери пробанда через 1 мес. после выявления СГХС было выполнено аортокоронарное шунтирование по поводу критического поражения трех коронарных бассейнов. Данный пример демонстрирует важность каскадного скрининга и возможность применения клинических критериев для постановки диагноза СГХС и выявления группы риска по раннему развитию сердечно-сосудистых событий.

При подготовке материалов данной статьи пациент из примера № 2 умер от повторного сердечно-сосудистого события. Наблюдение за остальными пациентами продолжается.

Обсуждение

Скрининг

Во всем мире имеется организованная система ранней диагностики наследственных заболеваний, таких как фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз и др., целью которой является предотвращение отдаленных и необратимых последствий нарушений обмена. Атеросклеротическое поражение сосудов, развивающееся вследствие неправильного метаболизма липидов, прогрессирует незаметно годами, а осложнения в виде инфарктов и инсультов ложатся тяжелым бременем не только на отдельно взятую семью, но и государство в целом, особенно когда речь идет о трудоспособном населении. Совокупный экономический ущерб от гиперхолестеринемии в Российской Федерации определен в 1295 трлн руб. в год, включая прямые затраты (оказание неотложной помощи, выплаты пособий по инвалидности) и не прямые потери в экономике (потери заработка из-за временной нетрудоспособности; потери внутреннего валового продукта в связи с инвалидностью; потери внутреннего валового продукта, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте) [16]. Продолжительность жизни мужчин с гетерозиготной СГХС в нашей стране не так давно составляла 53 года, женщин — 62 года [17].

С каждым годом в России больше пациентов с тяжелыми формами нарушения липидного обмена включается в регистры, открываются новые липидные центры, однако пока рано говорить об отработанной системе выявления и наблюдения пациентов с СГХС. Этому существует множество причин: недостаточная осведомленность врачей, низкая приверженность к терапии пациентов, отсутствие липидных центров и низкая доступность генетических методов диагностики в регионах. Определенные трудности возникают с выбором скринингового метода для выявления пациентов с СГХС. Хотя гиперхолестеринемия является самостоятельным фактором риска развития АС, изолированное повышение холестерина не позволяет

с высокой долей вероятности предсказывать наличие СГХС. К тому же недавние работы не продемонстрировали высокой частоты выявления СГХС в популяции пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией (0,3-1,7%) [18, 19], а значит экономической эффективности такого скрининга. Wald DS, et al. (2007) предложили измерять уровень ОХ всем детям 1-9 лет, т.к. оказалось, что именно в этом возрасте определяется наибольшая разница в уровнях ОХ здоровых детей и носителей дефектного гена (можно диагностировать СГХС в 88% с 0,1% ложно положительных результатов) [20]. Авторы утверждают, что если эту прослойку населения подвергать генетическому тестированию с последующим каскадным скринингом, то через 30 лет будет известно большинство носителей дефектных генов, после чего можно будет остановить сплошной скрининг и лишь мониторировать затронутые семьи. Каскадный скрининг — обследование родственников пациента первой, второй, а иногда и третьей степени родства на наличие уже выявленной мутации. Данный метод позволяет выявлять СГХС до развития осложнений с возможностью проведения первичной профилактики. Позднее те же авторы обследовали 10095 детей в возрасте 1-2 лет во время плановых посещений поликлиники, в результате СГХС была выявлена у 40 детей (0,4%) и 40 родителей [21]. К преимуществам данного метода можно отнести простоту организации (первичное исследование ОХ крови проводится во время плановой иммунизации); сплошной охват; ранняя диагностика как у детей, так и их родителей. По сообщениям авторов исследования, ни в одном из случаев родители ранее не получали липид-снижающую терапию. Стоит отметить, что в качестве скрининга на СГХС авторами учитывалась лишь тяжелая гиперхолестеринемия (>95 перцентиль).

Другой метод — поиск группы риска и целевой скрининг. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) в возрасте менее 55 и 60 лет у мужчин и женщин, соответственно, представляют перспективную когорту для такого скрининга. По данным метаанализа из 22 исследований, включившего 31436 случаев, распространенность СГХС растет со снижением возраста пациентов. Среди пациентов <60 лет распространенность оказалась 7,3%, а при сужении выборки до возраста <45 лет, распространенность диагностики вероятной/определенной СГХС увеличилась до 13,7% [22]. В случае развития ОКС все пациенты с СГХС относятся к очень высокому риску, однако, учитывая молодой возраст, отсутствие известных сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых событий в анамнезе, при решении вопроса о тактике ведения таких пациентов могут ошибочно отнести к категории низкого риска, что приведет к удлинению сроков проведения внутрисосудистого вмешательства и ухудшению прогноза в случае развития ИМ [23].

Диагностика

Хотя золотым стандартом верификации наследственно обусловленного заболевания является генетический метод, он не всегда доступен. По этой причине были разработаны несколько вариантов клинических критериев диагностики СГХС. Среди них наиболее известные британские (SB — Simon Broome Registry) [24], голландские (DLCN — Dutch Lipid Clinic Network) [25], американские (MEDPED — Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) [26] и японские (JAS — Japanese Atherosclerotic Society) [27]. Все шкалы оценивают семейный анамнез и уровень ЛНП пациента, кроме того, японские критерии оценивают толщину Ахиллова сухожилия, а SB и DLCN — наличие генетической мутации. DLCN также учитывают анамнез сердечно-сосудистых событий пациента и являются самыми детализированными в оценке вероятности СГХС. Во время прямого сравнения клинических критериев и генетического тестирования в качестве метода диагностики СГХС у 103 пациентов ≤65 лет с ОКС были получены следующие результаты: распространенность генетически подтвержденной СГХС составила 8,7%; DLC и SB критерии не диагностировали генетически подтвержденную СГХС в 4 и 3 случаях, соответственно [28]. Причина низкой чувствительности метода может быть связана с широким применением статинов среди населения и искусственно заниженными значениями ЛНП. Доступность пластических операций позволяет многим пациентам избавляться от непривлекательных ксантом и ксантелазм [29], наличие которых увеличивает клиническое подозрение. Таким образом, представленные критерии занимают важное место в диагностике СГХС, однако не могут полностью заменить генетический метод. Необходимость генетического исследования возникает у пациентов с “определенной” СГХС и отсутствием эффекта от высокодозной липид-снижающей терапии. Некоторые мутации, например, гомозиготные нулевые мутации гена *LDLR*, требуют проведения липидного афереза или трансплантации печени, т.к. пациенты нечувствительны к статинам и ингибиторам PCSK9 [30-32]. Может наблюдаться схожесть клинических проявлений СГХС и других наследственных дислипидемий, как наследственные гипертриглицеридемии, сидостеролемиа, дисбеталипопротеинемия и др. [32, 33]. Таким пациентам также часто требуется специфическая терапия, отличная от стандартного лечения СГХС.

Masana L, et al. (2019) предлагают пересмотреть классификацию СГХС. Авторы призывают считать СГХС синдромом, т.е. сочетанием гиперхолестеринемии, семейного анамнеза и высокого сердечно-сосудистого риска вследствие различных причин. Синдром СГХС включает как клинические, так и генетические варианты: гетерозиготная СГХС; гомозиготная СГХС; полигенная СГХС; СГХС, комбинированная с гипертриглицеридемией [34]. К гетерозигот-

ной СГХС следует относить также носителей мутаций генов апопротеина Е, адаптерного белка преобразования сигнала семейства 1 (*STAP1*), пататин-подобного фосфолипазосодержащего домена семейства 5 (*PNPLA5*) [2]. К гомозиготной форме, кроме гомозигот по генам *LDLR*, *ApoB* или *PCSK9*, также предлагается относить компаундных гетерозигот (оба аллеля одного гена имеют разные мутации), комбинированных гетерозигот (два гена имеют разные мутации) и ауто-сомно-рецессивную форму гиперхолестеринемии при мутации гена адаптерного белка 1 *LDLR* (*LDLRAP1*). Полигенную СГХС авторы предлагают диагностировать при соответствии известным критериям и отсутствии мутаций вышеупомянутых генов [34]. К полигенной СГХС можно отнести от 10 до 50% пациентов по данным различных работ [3, 35]. Хотя риск таких пациентов может быть ниже, чем при известных моногенных мутациях, они также нуждаются в активной профилактике и мониторинге с молодого возраста.

Профилактика

Согласно рекомендациям по дислипидемиям 2019г Европейского общества кардиологов, пациенты с СГХС в отсутствии заболеваний атеросклеротического генеза относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений с целевым значением ЛНП <1,8 ммоль/л, а при их наличии — к группе очень высокого риска, при котором требуется достигать уровня <1,4 ммоль/л или снижения ЛНП на ≥50% [6]. Позиция Российского кардиологического общества в рекомендациях по ведению пациентов с семейной гиперхолестеринемией следующая: целевой уровень ЛНП у взрослых пациентов с СГХС должен быть <2,5 ммоль/л, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе уровень ЛНП <1,5 ммоль/л, для детей младше 10 лет целевой уровень <4 ммоль/л, а по достижении 10 лет — <3,5 ммоль/л [36]. Рекомендуются начинать липид-снижающую терапию в возрасте 8-10 лет при неэффективности немедикаментозных методов в течение 3-6 мес. [6, 36, 37]. В пользу первичной профилактики у детей говорят результаты следующего исследования. Авторы взяли когорту из 214 пациентов с СГХС в возрасте 31,7±3,2 лет (98% имели генетическое подтверждение), которые в детском возрасте участвовали в двухлетнем исследовании применения правастатина, измерили уровень ЛНП, оценили анамнез по сердечно-сосудистым событиям/смерти за 18 (15-21) лет. Кроме того, 156 родителей, страдающих СГХС, также были исследованы на предмет неблагоприятных событий. Были получены следующие результаты: 79% пациентов получали липид-снижающую терапию; среди тех, кто прекратил прием, лишь в четырех случаях были отмечены побочные эффекты; не отмечено случаев рабдомиолиза или других тяжелых состояний; среди тех, кто продолжил прием

медикаментов, не было замечено повышения уровней печеночных ферментов или креатинфосфокиназы. Группой контроля выступали родные братья и сестры пациентов (n=95), не страдающие СГХС [38]. Так, была продемонстрирована безопасность длительного приема статинов у детей. Уровень ЛНП снизился на 32% по сравнению с первоначальным. При этом ИМ, стенокардия, поражение периферических артерий, инсульт, реваскуляризация миокарда или сердечно-сосудистая смерть произошли в 1% и 0%, соответственно, у пациентов, в 26% и 7%, соответственно, у их родителей, которым терапия была недоступна в раннем возрасте в связи с тем, что статины были открыты только в 1988г, когда большинство родителей пациентов было старше 30 лет [38].

Наследственность играет значимую, но не решающую роль. Регистр “CASCADE-FH”, включающий >1900 пациентов с СГХС, показал, что такие факторы риска, как возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и курение, приводят к повышению частоты сердечно-сосудистых событий у лиц с СГХС [39], демонстрируя важность комплексного подхода в ведении таких пациентов. Схожие данные получены Akiouamen LE, et al. (2019) в ходе метаанализа [40].

Заключение

Продолжительность жизни пациента с СГХС напрямую зависит от эффективности как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий; которые возможны при соблюдении ряда условий:

- скрининг пациентов с ранними сердечно-сосудистыми событиями;
- маршрутизация пациентов с высоким уровнем подозрения СГХС в липидные центры;
- доступность генетического анализа, использование клинических критериев в случае невозможности проведения генетического исследования;
- повышение настороженности врачей в отношении СГХС и проведение каскадного скрининга для более эффективной профилактики.

Ведение регистров позволяет не только структурировать уже имеющуюся информацию, но и получать сведения по влиянию дополнительных факторов риска на течение заболевания, эффективности проводимой терапии и прогнозу для жизни у пациентов с уже известными генетическими мутациями. Будущие исследования помогут определить оптимальный метод раннего скрининга на СГХС, а ежегодный рост распространенности заболевания будет свидетельствовать в пользу лучшей диагностики, а значит контроля над ситуацией. Авторы не касались медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых событий, однако клинические исследования в данной области также позволят в будущем значимо улучшить прогноз пациентов с СГХС.

Пациенты в представленных клинических случаях дали свое согласие на публикацию информации без раскрытия имен.

Литература/References

- Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(1):9-20. doi:10.1038/s41569-018-0052-6.
- Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(5). doi:10.1007/s11886-017-0848-8.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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):3478-90. doi:10.1093/eurheartj/ehz273.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
- 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.
- Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 SUPPL.):S9. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.452.
- Bobrowska B, Zasada W, Rajtar-Salwa R, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Pol*. 2019;77(4):475-7. doi:10.5603/KP.a2019.0029.
- Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020;37(5):1724-36. doi:10.1007/s12325-020-01285-2.
- Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russ J Cardiol*. 2019;5(7):7-13. (In Russ.) Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиплипидемической терапии (ренессанс). *Российский кардиологический журнал*. 2019;5(7):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
- Vrablik M, Maslová K, Vohnout B, et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:355-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.008.
- Myant NB, Forbes SA, Day IN, Gallagher J. Estimation of the age of the ancestral arginine³⁵⁰⁰→glutamine mutation in human apoB-100. *Genomics*. 1997;45(1):78-87. doi:10.1006/GENO.1997.4898.
- Wenham PR, Henderson BG, Penney MD, et al. Familial ligand-defective apolipoprotein B-100: detection, biochemical features and haplotype analysis of the R3531C mutation in the UK. *Atherosclerosis*. 1997;129(2):185-92. doi:10.1016/S0021-9150(96)06029-7.
- Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2833-42. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.044.
- Saavedra YG, Dufour R, Davignon J, Baass A. PCSK9 R46L, lower LDL, and cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia: a cross-sectional cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2700-5. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304406.
- Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2018;14(3):393-401. (In Russ.) Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):393-401. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
- Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Therapeutic archive*. 2009;81(9):23-8. (In Russ.) Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009;81(9):23-8.
- Hopkins PN. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: Population burden and cascade screening. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):136-43. doi:10.1097/MOL.0000000000000388.
- Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.520.
- Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: Screening strategy based on a meta-analysis. *Br Med J*. 2007;335(7620):599-603. doi:10.1136/bmj.39300.616076.55.
- Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1628-37. doi:10.1056/nejmoa1602777.
- Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35(10):1322-31. doi:10.1016/j.cjca.2019.06.017.
- Cordero A, Facila L, Castro A, et al. Prevalence of clinical features of familial hypercholesterolemia in patients admitted for an acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2018;39(suppl_1). doi:10.1093/eurheartj/ehy566.p6265.
- Neil HAW, Hammond T, Huxley R, et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: Prospective registry study. *Br Med J*. 2000;321(7254):148. doi:10.1136/bmj.321.7254.148.
- Umans-Eckenhausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJJ, et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-8. doi:10.1016/S0140-6736(00)03587-X.
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171-6. doi:10.1016/0002-9149(93)90155-6.
- Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(12):1043-60. doi:10.5551/jat.14621.
- Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1732-40. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.009.
- Ghosh YK, Pradhan E, Ahluwalia HS. Excision of Xanthelasmata — Clamp, shave, and suture. *Int J Dermatol*. 2009;48(2):181-3. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.03900.x.
- Saraju A, Knowles JW. Genetic Testing and Risk Scores: Impact on Familial Hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6. doi:10.3389/fcvm.2019.00005.
- Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):280-90. doi:10.1016/S2213-8587(17)30044-X.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274.
- Trinder M, Li X, DeCastro ML, et al. Risk of Premature Atherosclerotic Disease in Patients With Monogenic Versus Polygenic Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):512-22. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.043.
- Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, et al. Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain. *Atherosclerosis*. 2019;287(June):89-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.905.
- Martin-Campos JM, Plana N, Figueras R, et al. Autosomal dominant hypercholesterolemia in Catalonia: Correspondence between clinical-biochemical and genetic diagnostics in 967 patients studied in a multicenter clinical setting. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1452-62. doi:10.1016/j.jacl.2018.09.002.
- Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical Guidelines for familial hypercholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;1(34):5-43. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;1(34):5-43.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):E1046-E1081. doi:10.1161/CIR.0000000000000624.
- Luirink 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.
- Duell PB, Gidding SS, Andersen RL, et al. Longitudinal low density lipoprotein cholesterol goal achievement and cardiovascular outcomes among adult patients with familial hypercholesterolemia: The CASCADE FH registry. *Atherosclerosis*. 2019;289:85-93. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.007.
- Akiyama LE, Genest J, Chu A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):15-30. doi:10.1016/j.jacl.2018.10.012.



Особенности антикоагуляции при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

Загидуллин Н. Ш., Давтян П. А.

В связи со старением населения и накоплением сопутствующих заболеваний увеличивается распространенность самой частой аритмии — фибрилляции предсердий (ФП). С другой стороны, у 14% популяции определяется хроническая болезнь почек (ХБП). Эти состояния нередко сочетаются вместе и, вызывая протромботический эффект, значительно увеличивают количество неблагоприятных исходов в виде роста тромбоэмболий, инсультов, инфарктов и сердечно-сосудистых смертей. Особенно это касается последних стадий ХБП, так называемой терминальной болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации <29 мл/мин/1,73 м². Ранее основным препаратом для антикоагулянтной терапии сочетания ФП + ХБП служил антагонист витамина К варфарин, однако в последнее десятилетие, по мере нарастания доказательной базы, широко стали применяться прямые пероральные антикоагулянты. В данной статье рассматривается доказательная база каждого из антикоагулянтов при сочетании ФП и ХБП по сравнению с варфарином, в т.ч. в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, прямые пероральные антикоагулянты, варфарин, кровотечения, тромбоэмболии.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании Пфайзер.

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

Загидуллин Н. Ш.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707, Давтян П. А. — ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5972-6418.

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

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТБП — терминальная болезнь почек, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 08.09.2021

Рецензия получена 21.09.2021

Принята к публикации 22.09.2021



Для цитирования: Загидуллин Н. Ш., Давтян П. А. Особенности антикоагуляции при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4676. doi:10.15829/1560-4071-2021-4676

Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Zagidullin N. Sh., Davtyan P. A.

Due to the population aging and the accumulation of concomitant diseases, the prevalence of atrial fibrillation (AF) as the most common arrhythmia is increasing. On the other hand, 14% of the population has chronic kidney disease (CKD). These conditions are often combined with each other causing a prothrombotic effect, which significantly increase the number of unfavorable outcomes such as thromboembolism, stroke, myocardial infarction and cardiovascular death. This is especially true for the last stages of CKD, the so-called end-stage renal disease with a glomerular filtration rate <29 ml/min/1.73 m². Previously, the vitamin K antagonist warfarin was the central drug for anticoagulant therapy of AF + CKD combination, but in the last decade, direct oral anticoagulants became widely used. This article discusses the evidence base for using each of the anticoagulants in patients with AF+CKD combination compared with warfarin, including depending on the severity of glomerular filtration rate decrease.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, direct oral anticoagulants, warfarin, bleeding, thromboembolism.

Relationships and Activities. This study was supported by Pfizer.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Zagidullin N. Sh.* ORCID: 0000-0003-2386-6707, Davtyan P. A. ORCID: 0000-0002-5972-6418.

*Corresponding author:
znaufal@mail.ru

Received: 08.09.2021 **Revision Received:** 21.09.2021 **Accepted:** 22.09.2021

For citation: Zagidullin N. Sh., Davtyan P. A. Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4676. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4676

С процессом старения населения и накоплением возраст-ассоциированных заболеваний в популяции на 2-4% увеличивается частота развития фибрилляции предсердий (ФП) [1] и на 14% хронической болезни почек (ХБП) [2]. Комбинация данных факторов риска (0,4-2,0% в популяции) увеличивает частоту тромбоэмболических осложнений, кровотечений и смертельных исходов, что требует обязательного

назначения антикоагулянтной терапии. Если раньше варфарин был препаратом выбора, то в настоящее время, в связи с появлением прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и накоплением научных данных по их применению, препараты этой группы вошли в клинические рекомендации и широко применяются во всем мире при ФП. Следует отметить, что ПОАК различаются по своим фармакокине-

ческим свойствам и, соответственно, по параметрам эффективности и безопасности. Кроме того, показания к назначению различных ПОАК отличаются в зависимости от стадии ХБП. При развитии терминальной болезни почек (ТБП) необходимо корректировать их дозировки для предотвращения побочных явлений и кровотечений.

В данном обзоре мы рассматриваем возможности антикоагулянтной терапии при наличии у пациентов сочетания ФП и ХБП.

К чему ведёт сочетание ФП и ХБП?

ХБП — повреждение почек, либо снижение их экскреторной функции в течение трех и более месяцев. Данное заболевание определяется у >14% населения [3].

Выделяют следующие стадии ХБП: I (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) >90 мл/мин/1,73 м²), II (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²), IIIa (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²), IIIb (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²), IV (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), V (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) [4].

Последние две стадии относят к терминальной почечной недостаточности (ТПН). При V стадии больные при отсутствии противопоказаний переводятся на гемодиализ и/или им проводится трансплантация почек.

Во всем мире >500 млн человек страдают от ХБП [5], причем, например, в США из 530 тыс. пациентов с ХБП 370 тыс. имеют ТПН и получают программный гемодиализ [3]. ХБП также является ключевым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, и связана с другими важными факторами риска инсульта — сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка и артериальной гипертензией [6]. ФП является не только наиболее частой формой аритмии, но и вызывает большое количество неблагоприятных событий, прежде всего тромбоэмболических осложнений и ишемический инсульт [1].

Частота как ХБП, так и ФП увеличиваются с возрастом, и их сочетание составляет 0,4–2,0% в общей популяции. Soliman EZ, et al. [7] сообщили о распространенности ФП у 25% пациентов с ХБП 70 лет и старше, что вызывает прогрессирование хронической сердечной недостаточности и увеличивает частоту сердечно-сосудистых смертей в данной когорте. В эпидемиологическом исследовании с участием 26917 пациентов в США было продемонстрировано, что ХБП была связана с более высоким риском ФП, причём распространенность ФП у пациентов с I-II, III и IV-V стадиями ХБП в популяции составляла 2,8%, 2,7% и 4,2%, соответственно, по сравнению с 1,0% у пациентов без поражения почек [8]. Интересно, что факт наличия ХБП увеличивает риск возникновения ФП, а ФП, в свою очередь — ХБП.

Распространенность ФП увеличивается по мере ухудшения экскреторной функции почек и приближается к 15% при ТБП, что более чем в 3 раза больше, чем в контрольной группе [9].

ХБП не только связана с увеличением заболеваемости и распространенности ФП, но также с более высоким риском инсульта и системной эмболии [10]. Патогенез такого неблагоприятного сочетания связан с увеличением риска тромбоэмболии посредством различных патофизиологических механизмов: нарушение релаксации и застой крови в предсердиях и ушке левого предсердия; хроническое воспаление, которое вызывает дисфункцию эндотелия; дисфункция тромбоцитов приводит к гиперреактивности тромбоцитов и связана с повышенным уровнем фактора VII и фибриногена; увеличивается прокоагуляционная активность, а фибринолитическая, наоборот, снижается, что приводит к тому, что фибриновый сгусток становится менее восприимчив к фибринолизу [11]. Таким образом, гиперкоагуляция в сочетании с эндотелиальной дисфункцией и застоем в левом предсердии создает протромботический фон, приводящий к высокому риску инсульта и системной эмболии [12].

В поиске лучшего антикоагулянта при ФП и ХБП

Антагонист витамина К варфарин исторически был краеугольным камнем антикоагулянтной терапии пациентов с ХБП [13]. Он продемонстрировал благоприятные эффекты, снижая смертность в данной категории пациентов [14, 15]. У пациентов с ХБП III варфарин приводил к снижению относительного риска ишемического инсульта и системной эмболии на 76% [16]. Несколько других небольших исследований показали снижение частоты инсультов при приеме данного препарата по сравнению с плацебо [11, 14, 17]. Метаанализ, охватывающий 11 когорт пациентов с ХБП с ФП (n=48000), в т.ч. >11 тыс. пациентов, принимающих варфарин, выявил на 30% меньший риск ишемического инсульта и тромбоэмболии среди пациентов с ХБП, кто принимал данный препарат [18].

В то же время использование варфарина имеет ряд недостатков. При ХБП варфарин, в связи с узким терапевтическим диапазоном, требует постоянного мониторинга международного нормализованного отношения и корректировки дозы для поддержания его концентрации в “терапевтическом окне” [6, 19]. Кроме того, продукты, содержащие витамин К, могут вызывать недостаточную антикоагуляцию, а некоторые лекарства, конкурирующие за метаболизм общих ферментов, могут, наоборот, способствовать чрезмерной антикоагуляции [20]. Эти проблемы достоверно увеличивают риск кровотечений. В частности, в ретроспективном исследовании у данных па-

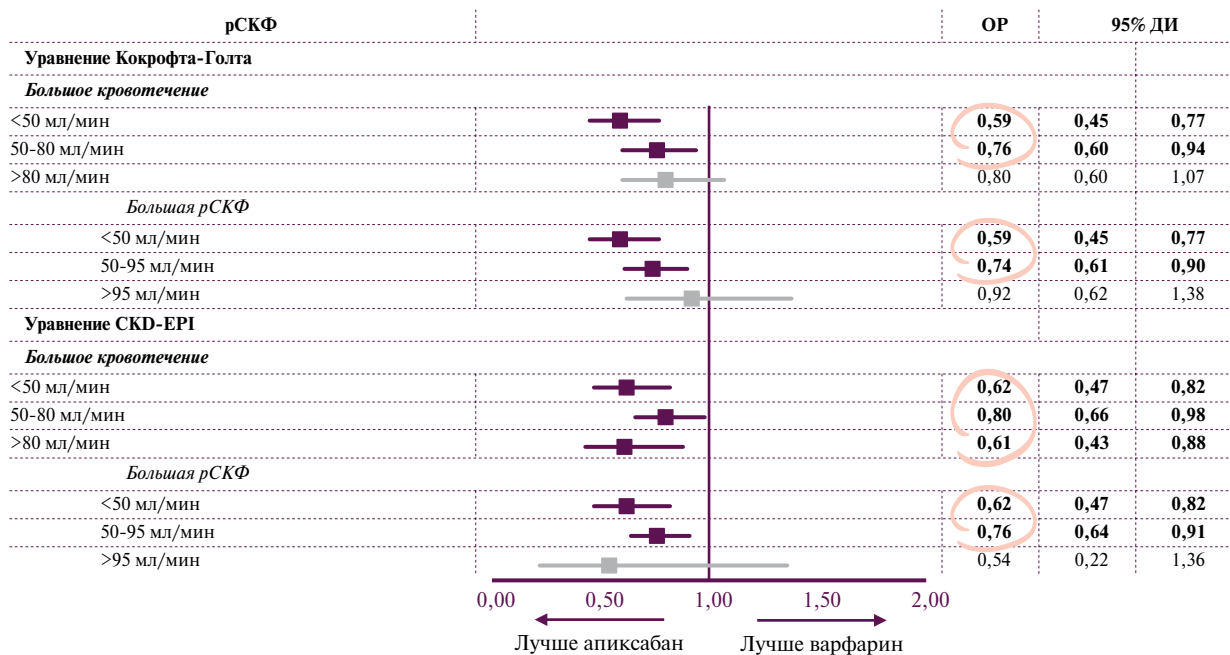


Рис. 1. Эффективность и безопасность апиксана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХБП (по результатам субанализа РКИ ARISTOTLE) [27].
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Относительный риск инсульта/СЭ

Подгруппа (ХБП)	Апиксaban vs ривароксaban			Апиксaban vs дабигатран		
			ОР (95% ДИ)			ОР (95% ДИ)
Нет	■		0,79 (0,70-0,89)	■		0,69 (0,56-0,84)
Да	■		0,84 (0,70-1,00)	■		0,81 (0,58-1,14)

0 1 1,7
 Апиксaban лучше Ривароксaban лучше
 0 1 1,7
 Апиксaban лучше Дабигатран лучше

Относительный риск Большого кровотечения

Подгруппа (ХБП)	Апиксaban vs ривароксaban			Апиксaban vs дабигатран		
			ОР (95% ДИ)			ОР (95% ДИ)
Нет	■		0,52 (0,49-0,56)*	■		0,80 (0,70-0,92)
Да	■		0,61 (0,56-0,67)*	■		0,74 (0,61-0,89)

0 1 1,7
 Апиксaban лучше Ривароксaban лучше
 0 1 1,7
 Апиксaban лучше Дабигатран лучше

Рис. 2. Сопоставление ОР между собой при приеме трех ПОАК (апиксана, ривароксана и дабигатрана) в подгруппах как без, так и с ХБП в отношении риска инсульта/серьезных нежелательных явлений и больших кровотечений в крупном наблюдательном исследовании ARISTOPHANES [30].

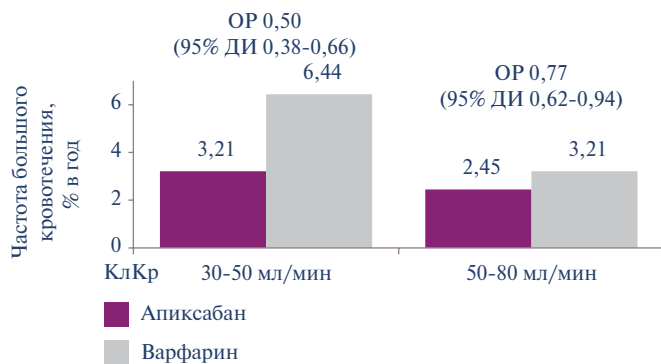
Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СЭ — системные эмболии, ХБП — хроническая болезнь почек.

пациентов варфарином, по сравнению с плацебо, удвоил риск геморрагического инсульта [21].

Поиск оптимальных препаратов для антикоагуляции привел к синтезу ПОАК — дабигатрана, ривароксана, апиксана и эдоксана. Дабигатран является прямым ингибитором тромбина, а остальные — ингибиторами Ха фактора свертывания. Каждый из них уникальным образом влияет на профиль коагуляции как *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, ПОАК в разной степени выводится через почки: дабигатран

примерно в 80%, ривароксан — 33% и апиксан — 26%, что имеет ключевое значение при наличии ХБП. Действительно, апиксан в основном выводится с помощью непочечных механизмов, таких как цитохром P450, из кишечника и желчных путей и меньше всего экскретируется через мочеполовую систему. Данная фармакокинетика апиксана объясняет, почему среди других ПОАК именно его у пациентов с ХБП IV и V стадий можно рассматривать как альтернативу варфарину [22].

Исследование ARISTOTLE

Большое кровотечение — Основная конечная точка безопасности в РКИ RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE

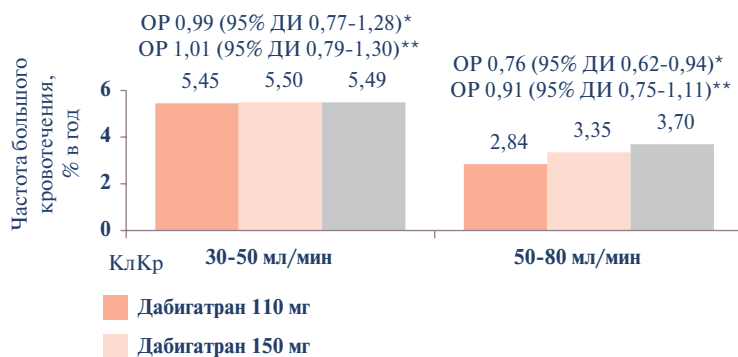
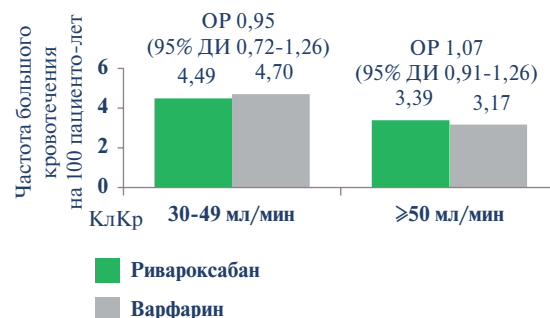
Исследование RE-LY**Исследование ROCKET AF**

Рис. 3. Влияние основных ПОАК на частоту развития больших кровотечений в исследованиях ARISTOTLE (апиксабан), RE-LY (дабигатран) и ROCKET AF (ривароксабан), по сравнению с варфарином.

Примечание: * — дабигатран 110 мг vs варфарин, ** — дабигатран 150 мг vs варфарин.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КИ — клиническое исследование, КлКр — клиренс креатинина, ОР — отношение рисков.

Антикоагуляция при ФП и ХБП I-III стадий

На данный момент отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых ПОАК сравнивались бы напрямую между собой. Поэтому обычно они в РКИ, регистрах и метаанализах у пациентов с неклапанной ФП сравниваются с “золотым стандартом” — варфарином. Так, в РКИ RE-LY с варфарином сравнивался дабигатран в дозировке 150 и 110 мг 2 раза/сут. [23]; в ROCKET-AF — ривароксабан в дозе 20 или 15 мг/сут. [24, 25]; в ARISTOTLE — апиксабан 5 мг или 2,5 мг 2 раза/сут. [26]. В данные РКИ включались пациенты только I-III стадий ХБП, и если в ROCKET, RE-LY критериями исключения был СКФ <30 мл/мин/1,73 м², то в ARISTOTLE <25 мл/мин/1,73 м². В RE-LY в когорте с ХБП дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. не уступал варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии, но имел меньший риск больших кровотечений. Дабигатран в дозировке 150 мг уменьшил риск тромбоэмболии и больших кровотечений, но увеличил частоту желудочно-кишечных и опасных для жизни кровотечений. В ROCKET-AF ривароксабан не уступал варфарину в профилактике инсульта, но был сравним по частоте больших кровоте-

ний. В ARISTOTLE апиксабан превзошел варфарин в профилактике инсульта и тромбоэмболий и показал меньший риск больших кровотечений [27] (рис. 1). В дальнейшем анализ эффективности и безопасности ПОАК у больных с ХБП проводился в большей степени в регистрах, систематических обзорах и метаанализах. В частности, в регистре INSigNT все ПОАК продемонстрировали хороший профиль безопасности и эффективности как у пациентов с ХБП, так и у пациентов без ХБП. У пациентов с ХБП более высокая частота тромбоэмболических событий наблюдалась в группе ривароксабана, в то время как низкая доза дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) показала превышение числа тромбоэмболических событий [28].

В крупном систематическом обзоре Feldberg J, et al. на основе анализа 10 крупных РКИ не было показано существенной разницы между ПОАК и варфарином в снижении частоты инсультов у пациентов с умеренной ХБП, за исключением дабигатрана в дозировке 150 мг и апиксабана, которые были лучше в снижении риска инсульта или других неблагоприятных исходов. У пациентов с умеренной ХБП эдоксабан и апиксабан, по сравнению с варфарином, значительно ограничивали число больших кровоте-

У пациентов с клиренсом креатинина 25-30 мл/мин

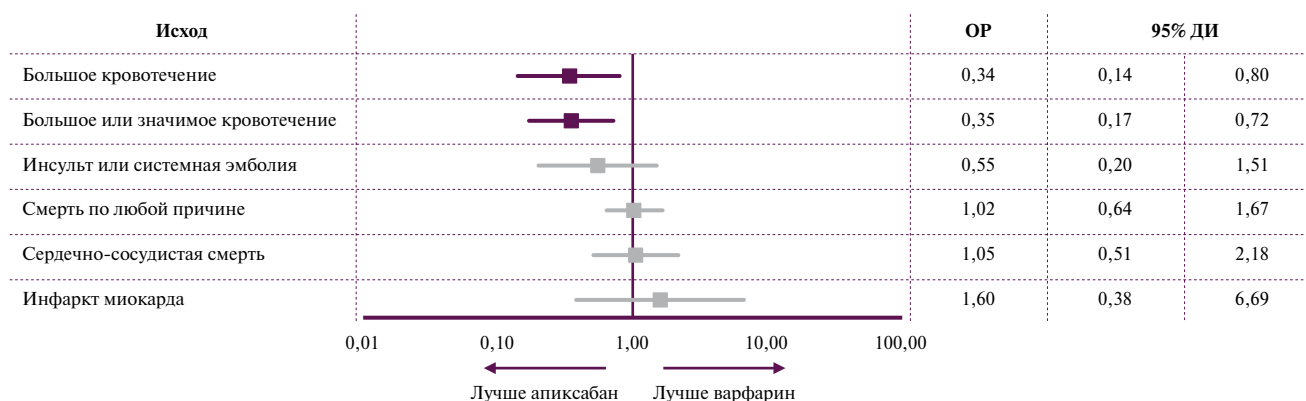


Рис. 4. Превосходство апиксабана перед варфарином по числу кровотечений у больных с ТБП в исследовании Stanifer JW, et al. [35].

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

чений, тогда как ривароксабан и дабигатран таких различий не показали [29].

В масштабном обсервационном исследовании реальной клинической практики ARISTOPHANES сравнивались варфарин, апиксабан, дабигатран и ривароксабан у почти 500 тыс. пациентов в 2013-2015 гг. Апиксабан (отношение рисков (ОР) = 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54-0,69), дабигатран (ОР = 0,80; 95% ДИ 0,68-0,94) и ривароксабан (ОР = 0,75; 95% ДИ 0,69-0,82) ассоциировались с меньшей частотой инсульта или серьезных нежелательных событий по сравнению с варфарином. Апиксабан (ОР = 0,58; 95% ДИ 0,54-0,62) и дабигатран (ОР = 0,73; 95% ДИ 0,66-0,81) показали меньший риск больших кровотечений по сравнению с варфарином, а ривароксабан (ОР = 1,07; 95% ДИ 1,02-1,13) — больший. Несмотря на то, что в данном исследовании ПОАК не сравнивались между собой напрямую, впервые когорты с разными ПОАК сопоставлялись между собой в подгруппах как с ХБП, так и без данной болезни. Было показано, что апиксабан имел определенное преимущество перед ривароксабаном и дабигатраном в обеих подгруппах, как по количеству рисков инсультов и нежелательных серьезных кровотечений, так и больших кровотечений (рис. 2) [30].

В целом можно констатировать, что ПОАК были безопасны для пациентов со средней-легкой формой ХБП, что также подтверждается метаанализами. Частота возникновения тромбоэмболий и кровотечений была значительно ниже при применении ПОАК по сравнению с варфарином (рис. 3). Преимущество ПОАК перед варфарином в долгосрочных регистрах может быть в т.ч. связано и с отсутствием характерного для варфарина усиления кальцификации сосудов [31].

Антикоагуляция при ТБП (IV и V стадии ХБП)

К сожалению, РКИ у пациентов с ФП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² не проводилось, поэтому срав-

нивать ПОАК и варфарин в данной категории пациентов можно только в обсервационных исследованиях, метаанализах и регистрах. В метаанализ Chokesuwattanaskul R, et al. [13] были включены 5 крупных исследований с общим количеством пациентов 43850 с ТБП. Были показаны значительное снижение риска кровотечений при приеме ПОАК (отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% ДИ 0,28-0,6) по сравнению с варфарином и недостоверные различия в профилактике тромбоэмболий (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,23-1,39). Частота любых кровотечений при приеме апиксабана была достоверно меньше, чем варфарина, а частота тромбоэмболических событий между данными группами не различалась. Похожие данные у больных с ТПН и ФП в ретроспективном когортном исследовании получили Siontis KC, et al. (n=25523) [32], где не было показано различий в частоте инсультов или системных эмболий между варфарином и апиксабаном, но последний показал достоверно более низкий риск больших кровотечений. Herndon K, et al. в когорте пациентов ТБП (в т.ч. на диализе) в ретроспективном исследовании за 6 лет проанализировали частоту больших кровотечений, вторичных кровотечений, инсультов, тромбоэмболий у пациентов при приеме апиксабана или варфарина [33]. В итоге достоверная разница в частоте “больших” кровотечений между группами отсутствовала (14% vs 7%, соответственно, p=0,362). В исследовании Jang SM, et al. (n=495) у пациентов с ТПН с ФП данный ПОАК также не увеличивал риск кровотечений при сравнении безопасности и эффективности с варфарином [34], а дабигатран достоверно увеличил частоту тромбоэмболических осложнений, по сравнению с группой апиксабана. В крупном систематическом обзоре по применению антикоагулянтной терапии при ФП и ХБП Feldberg J, et al. у пациентов с плановым гемодиализом не отмечалось существенной разницы в снижении частоты инсультов между

ПОАК и варфарином, однако у диализных пациентов приём ривароксабана и дабигатрана в отличие от апиксабана увеличил частоту кровотечений [29]. Схожие данные были получены и в исследованиях Jang SM, et al. [34] и Stanifer JW, et al. [35] (рис. 4).

Корректировка дозировки ПОАК при ХБП

Поскольку ПОАК выводятся в большей части через почки, то необходимо корректировать дозировки препаратов в зависимости от СКФ. Рекомендации по изменению дозировок ПОАК основаны на данных основных 4-х вышеуказанных РКИ, а также исследований по фармакокинетике [23–26, 36]. Доза дабигатрана 75 мг перорально 2 раза/сут. рекомендуется пациентам с СКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м². Согласно европейским и американским рекомендациям, дабигатран должен назначаться по 150 мг 2 раза/сут. для пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин и 110 мг 2 раза/сут. — от 30 до 49 мл/мин/1,73 м². Рекомендуемая доза ривароксабана для пациентов с ФП с СКФ >50 мл/мин/1,73 м² составляет 20 мг и с СКФ 15 до 50 мл/мин/1,73 м² — 15 мг/сут. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ривароксабан следует назначать больным с СКФ 50 мл/мин/1,73 м² в дозировке 20 мг/сут., при 30 до 49 мл/мин/1,73 м² — 15 мг/сут. Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг перорально 2 раза/сут. и необходимо снижать дозу до 2,5 мг 2 раза/сут. для пациентов при наличии 2 из 3 параметров: возраст >80 лет, вес <60 кг и креатинин сыворотки >133 ммоль/л. Также Европейское медицинское агентство рекомендует снижать дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза/сут. для пациентов с клиренсом креатинина от 15 до 29 мл/мин/1,73 м².

Обсуждение

ФП и ХБП нередко сочетаются друг с другом и являются серьезным вызовом врачебному сообществу. Данная комбинация вызывает протромботический эффект, приводит к прогрессирующему снижению функции почек, увеличивает частоту тромбоэмболий различной локализации, больших кровотечений и смертности, поэтому требует назначения антикоагулянтной терапии. Несмотря на повышенный риск тромбоэмболии, многие пациенты с ХБП не получают пероральную антикоагулянтную терапию, в основном из-за боязни кровотечения, вызванного передозировкой варфарина. Данный препарат исторически назначался весьма широко и до сих пор при всех стадиях ХБП в большинстве рекомендаций остаётся препаратом выбора. Однако значительное неудобство дозирования и поэтому высокий риск кровотечений при его передозировке привели к появлению ПОАК, которые практически не требуют

лабораторного контроля и легко дозируются. В крупных РКИ, а также в метаанализах при сравнении с варфарином было показано, что ПОАК у больных с умеренным снижением СКФ (ХБП I–III) по крайней мере не уступали варфарину в предотвращении тромбоэмболий. Более того, апиксабан по сравнению с варфарином при одинаковой антитромботической активности, показал значимое снижение частоты кровотечений. В рекомендациях Европейского общества кардиологов указывается превосходство имеющихся ПОАК над варфарином с классом доказательности 1A [1].

У больных с ХБП IV–V (ТБП) метаанализы с большим количеством пациентов продемонстрировали, что варфарин и апиксабан предотвращали тромбоэмболии примерно одинаково, а последний был связан со значительно более низким риском кровотечения [27, 32]. Если в европейских и американских рекомендациях 2014г при ФП для данной категории пациентов рекомендовался варфарин, то уже в более поздних — Американской кардиологической ассоциацией (АНА), Американским колледжем кардиологов (ACC) и Обществом ритма сердца (HRS) (2019г) — уже апиксабан [37]. Однако в европейских рекомендациях и аннотации апиксабана указывается IV стадия ХБП. Не случайно в метаанализах Chokesuwattanaskul R, et al. [13] и Godino C, et al. [28] апиксабан был наиболее часто используемым ПОАК при всех стадиях ХБП, что отражает доверие врачей и пациентов к выбору ПОАК при данном сочетании болезней.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- 1) Сочетание ФП и ХБП значительно увеличивает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (тромбоэмболий, кровотечений и сердечно-сосудистых смертей).
- 2) У пациентов с ФП и ХБП антикоагуляция показана при всех степенях ХБП. Для данной цели варфарин является препаратом выбора, однако сложность дозирования и повышение риска кровотечений осложняют применение данного лекарственного препарата. В последних рекомендациях при ФП и ХБП I–III постулируется превосходство ПОАК (апиксабан, ривароксiban, дабигатран, эдоксабан) перед варфарином. При этом апиксабан показал меньшую частоту кровотечений, чем варфарин. При ХБП IV стадии с антикоагулянтной целью помимо варфарина можно использовать апиксабан.
- 3) При наличии ХБП необходимо корректировать дозировку ПОАК для предотвращения кровотечений, согласно имеющимся рекомендациям.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании Пфайзер.

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42:5:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. 2021;24:1-4. doi:10.1159/000516647.
- Health Nlo. (2010) United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, USA.
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572-86. doi:10.1038/ki.2011.223.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125:2649-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084996.
- Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009;20:705-11. doi:10.1681/ASN.2007111207.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027.
- Baber U, Howard VJ, Halperin I, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2011;4:26-32. doi:10.1161/CIRCEP.10.957100.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
- Engelbertz P, Reinecke H. Atrial fibrillation and oral anticoagulation in chronic kidney disease. *J Atrial Fib*. 2012;4:89-100. doi:10.4022/jafib.445.
- Lai HM, Aronow WS, Kalen P, et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009;2:33-7. doi:10.2147/ijnrd.s7781.
- Ng KP, Edwards NC, Lip GY, et al. Atrial fibrillation in CKD: Balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:615-32. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.381.
- Chokesuwattanasakul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:878. doi:10.1111/pace.13394.
- Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;64:2471-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.051.
- Friberg L, Benson L, Lip G. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:297-306. doi:10.1093/eurheartj/ehu139.
- Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2599-604. doi:10.2215/CJN.02400311.
- Jun M, James MT, Ma Z, et al. Alberta Kidney Disease Network. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):734-43. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.018.
- Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2016;149(4):951-9. doi:10.1378/chest.15-1719.
- Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:912-21. doi:10.1681/ASN.2008070802.
- Reardon G, Nelson WW, Patel AA, et al. Warfarin for prevention of thrombosis among long-term care residents with atrial fibrillation: Evidence of continuing low use despite consideration of stroke and bleeding risk. *Drugs Aging*. 2013;30:417-42. doi:10.1007/s40266-013-0067-y.
- Yalamanchili V, Reilly RF. Does the risk exceed the benefit for anticoagulation in end-stage renal disease patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *Semin Dial*. 2011;24:387-8. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00885.x.
- Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7:55-61. doi:10.15420/aer.2017.50.1.
- 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/NEJMoa1300615.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60. doi:10.1001/jamacardio.2016.1170.
- Godino C, Melillo F, Rubino F, et al. INSIGHT investigators. Real-world 2-year outcome of atrial fibrillation treatment with dabigatran, apixaban, and rivaroxaban in patients with and without chronic kidney disease. *Intern Emerg Med*. 2019;14(8):1259-70. doi:10.1007/s11739-019-02100-9.
- Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;1(34(2)):265-77. doi:10.1093/ndt/gyf031.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933-44. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020232.
- Peeters FECM, Dudink EAMP, Kimenai DM, et al. Vitamin K Antagonists, Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, and Vascular Calcification in Patients with Atrial Fibrillation. *TH Open*. 2018;10(2(4)):e391-e398. doi:10.1055/s-0038-1675578.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
- Herndon K, Guidry TJ, Wassell K, Elliott W. Characterizing the Safety Profile of Apixaban Versus Warfarin in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease at a Veterans Affairs Hospital. *Ann Pharmacother*. 2020;54(6):554-60. doi:10.1177/1060028019897053.
- Jang SM, Bahjri K, Tran H. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Patients with Renal Impairment. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(1):30. doi:10.3390/pharmacy8010030.
- Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;28:141(17):1384-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
- Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:162-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.303.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(6):e285.



Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска

Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков Вл. С., Панкова Е. Д., Ленец Е. А., Ткаченко П. Е.

Стратегии общественного здравоохранения по выявлению, профилактике и борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) могут реализовываться на многих уровнях, начиная с индивидуальных поведенческих вмешательств и заканчивая популяционными стратегиями, затрагивающие различные национальные и культурные сообщества. Несмотря на то, что приоритетом первичной профилактики является коррекция артериальной гипертензии и гиперлипидемии, важное значение уделяется влиянию на поведенческие и биологические факторы риска. Модификация диеты, физические упражнения и отказ от табакокурения — это конкретные мероприятия, целенаправленное воздействие на которые позволяет успешно снизить риск ССЗ как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Соблюдение здорового образа жизни может потенциально изменить такие факторы, как избыточная масса тела/ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Целью данного обзора явилось представление и обобщение новых данных по первичной профилактике ССЗ с акцентом на коррекцию поведенческих факторов риска, отраженных в современных рекомендациях.

Ключевые слова: первичная профилактика, факторы риска, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания, курение, физическая активность, диета.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Чулков В. С.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0952-6856, Гаврилова Е. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии терапии, ORCID: 0000-0001-7137-6935, Чулков Вл. С. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1948-8523, Панкова Е. Д. — ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6301-7630; Ленец Е. А. — ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8023-5309; Ткаченко П. Е. — студент 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6482-1794.

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

ЕОК — Европейское общество кардиологов, РКО — Российское кардиологическое общество, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, АСС — Американский колледж кардиологов, АНА — Американская ассоциация сердца.

Рукопись получена 08.01.2021

Рецензия получена 11.02.2021

Принята к публикации 20.08.2021



Для цитирования: Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков Вл. С., Панкова Е. Д., Ленец Е. А., Ткаченко П. Е. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4278. doi:10.15829/1560-4071-2021-4278

Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors

Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Chulkov V. S., Pankova E. D., Lenets E. A., Tkachenko P. E.

Public health strategies for the detection, prevention and treatment of cardiovascular diseases (CVDs) can be implemented at many levels as follows: from individual behavioral alterations to population-based strategies that affect different national and cultural communities. Despite the fact that the priority of primary prevention is treating hypertension and hyperlipidemia, great importance is given to improving behavioral and biological risk factors. Dietary modification, exercise and smoking cessation are specific interventions that can be targeted to reduce CVD risk at both the individual and population levels. Following a healthy lifestyle can potentially change factors such as overweight/obesity, hyperlipidemia, type 2 diabetes, and hypertension. The aim of this review was to present and summarize new data on the primary cardiovascular prevention with a focus on improving behavioral risk factors considered in the current guidelines.

Keywords: primary prevention, risk factors, cardiovascular risk, cardiovascular disease, smoking, physical activity, diet.

Relationships and Activities: none.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Chulkov V. S.* ORCID: 0000-0002-0952-6856, Gavrilova E. S. ORCID: 0000-0001-7137-6935, Chulkov V. S. ORCID: 0000-0002-1948-8523, Pankova E. D. ORCID: 0000-0002-6301-7630, Lenets E. A. ORCID: 0000-0001-8023-5309, Tkachenko P. E. ORCID: 0000-0002-6482-1794.

*Corresponding author:
vschulkov@rambler.ru

Received: 08.01.2021 **Revision Received:** 11.02.2021 **Accepted:** 20.08.2021

For citation: Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Chulkov V. S., Pankova E. D., Lenets E. A., Tkachenko P. E. Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4278. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4278

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно 17,9 млн человек умирает от сосудистых осложнений, что составляет

31% от всех других причин смерти в мире. Более 75% смертей наступает среди населения стран с низким и средним уровнем экономического развития, при этом 85% летальных исходов от ССЗ обусловлены инфарктом миокарда и острым нарушением

мозгового кровообращения [1]. Во многом это связано с неоптимальной реализацией профилактических стратегий и наличием неконтролируемых факторов риска (ФР) ССЗ у большинства взрослых. Возможность идентифицировать лиц, подверженных риску ССЗ, позволяет модифицировать ФР посредством первичной профилактики. Существует ряд факторов, которые влияют на риск развития ССЗ, включая возраст, пол, отягощенный семейный анамнез по ССЗ и этническую принадлежность, которые невозможно изменить. С другой стороны, к факторам, которые влияют на риск ССЗ и могут быть изменены, относят артериальную гипертензию, ожирение, табакокурение, нарушения липидного и углеводного обмена, потребление алкоголя и физическую активность (ФА). Современные рекомендации, направленные на первичную профилактику ССЗ, были рассмотрены Европейским обществом кардиологов (ЕОК), Российским кардиологическим обществом (РКО), Европейским обществом гипертензии и Американской ассоциацией сердца (АНА)/Американским колледжем кардиологов (АСС) [1-4]. Представление и обобщение новых данных по первичной профилактике ССЗ с акцентом на коррекцию поведенческих ФР, отраженных в современных рекомендациях, являются целью данного обзора.

Методы исследования

В обзор вошли современные рекомендации по первичной профилактике ССЗ ЕОК, Европейского общества гипертензии, РКО и АНА/АСС. При поиске информации использовалось содержание этих руководств и анализировалась литература, представленная в данных рекомендациях, а также был выполнен поиск современной литературы за последние 5-7 лет по данной тематике с использованием поисковых запросов ФА, диета, курение, табак, электронная сигарета, алкоголь. Были оценены доказательства влияния изучаемых поведенческих ФР на ССЗ с сопоставлением в различных рекомендациях.

Курение

Курение остается одной из основных причин ССЗ во всем мире. Около 1 млрд человек курит во всем мире, что определяет 12% всех смертей от ССЗ, связанных с употреблением табака [5]. По данным одного из последних обзоров, глобальная распространенность курения составляла 33,5% среди мужчин и 6,8% среди женщин [6]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что курение меньшего количества сигарет в день снижает риск ССЗ, хотя в нескольких исследованиях между курильщиками в настоящее время наблюдалась взаимосвязь доза-ответ между количеством выкуриваемых сигарет в день и частотой ССЗ [7]. Риск ССЗ увеличивается даже у тех, кто является пассивным

курильщиком. После отказа от курения их риск будет эквивалентен таковому у некурящего человека только через 10 лет после прекращения курения [8]. Отказ от курения — это наиболее экономически эффективное вмешательство, которое можно предпринять в рамках первичной профилактики для снижения риска ССЗ. Следовательно, абсолютно все руководства рекомендуют отказ от курения [1-4]. Фармакотерапия, включающая заместительную никотиновую терапию и бупроприон (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина), помогает бросить курить примерно на 80% больше людей по сравнению с плацебо. Варениклин (частичный агонист никотина) удваивает шанс воздержания, а более ранние опасения относительно возможной связи между его назначением и серьезными нервно-психическими расстройствами были опровергнуты [9]. В недавнем Кохрановском обзоре было обнаружено, что усиление поведенческой поддержки в качестве дополнения к фармакотерапии для прекращения курения, вероятно, увеличивает шансы на успех на 10-20% по сравнению с незначительной поведенческой поддержкой или ее отсутствием [10]. Имеющиеся данные о применении электронных сигарет свидетельствуют о том, что они в меньшей степени оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, хотя при их употреблении все еще остается риск ССЗ, который опосредуется путем влияния на воспаление, агрегацию тромбоцитов и возникновение аритмий [11-14]. Несмотря на это, применение электронных сигарет не рекомендуется, поскольку отсутствуют данные о безопасности или пользе данного метода.

Таким образом, очевидно, что существует обеспокоенность по поводу риска для некурящих, но для активных курильщиков сигарет переход на электронные сигареты может быть полезной стратегией в снижении рисков ССЗ, что было показано в недавнем рандомизированном клиническом исследовании, где данная стратегия превосходила заместительную никотиновую терапию в долгосрочной перспективе по отказу от курения [15].

Алкоголь

В настоящее время остаются споры относительно предполагаемой пользы умеренного употребления алкоголя на риск возникновения ССЗ, несмотря на противоречивые доказательства связи его употребления с сердечно-сосудистым риском. Так, исследования, проведенные в Великобритании, продемонстрировали повышение риска ССЗ на фоне употребления алкоголя [16, 17]. В то же время в метаанализе 2017г было показано, что профиль риска ССЗ значительно ниже у исследованных с носительством SNP-полиморфизма алкогольдегидрогеназы, который предрасполагает к потреблению меньшего

количества алкоголя [18]. ЕОК, несмотря на то, что цитирует данный метаанализ, в своих рекомендациях не регламентирует безопасные дозы алкоголя [6]. АНА рекомендует 1 или 1-2 стандартные дозы/день (стандартная доза — это такое количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт) для женщин и мужчин, соответственно, хотя доказательства предполагаемого кардиопротективного эффекта, вероятно, возникают при меньших ежедневных дозах [19]. В последние годы используется понятие “злоупотребление алкоголем”, которое определяется как потребление >21 стандартных доз в нед. или 7 доз в день для мужчин и >14 стандартных доз в нед. или 5 доз в день для женщин [20]. Эта мера отражает уровень потребления этанола, при котором значительно нарушаются психомоторные и когнитивные функции. Кроме того, было показано, что злоупотребление алкоголем ассоциировано с увеличением риска смертности [21].

Диета

Существует большое количество наблюдательных и эпидемиологических исследований, демонстрирующих влияние изменения в диете на снижение заболеваемости и смертности от ССЗ [21-23]. Средиземноморская диета состоит из большого количества свежего оливкового масла первого холодного отжима; овощей (особенно листовая зелень), фруктов, цельнозерновых, орехов и бобовых; умеренного потребления рыбы, нежирного мяса, нежирных молочных продуктов, птицы, вина; и низкого потребления красного мяса и сладостей. Взрослые, соблюдающие средиземноморскую диету, имеют более низкий риск смертности по сравнению с таковыми, придерживающимися стандартной западной диеты [24]. Диеты, богатые сахаром и рафинированными углеводами, транс- и насыщенные жиры, натрий, углеводы и мясные продукты (гамбургеры, хот-доги, мясные деликатесы) связаны с повышенным риском ССЗ [21, 23]. Различия рекомендаций касаются ограничений транс-жиров: в соответствии с Российскими и Европейскими рекомендациями их содержание в рационе питания должно составлять <1%, тогда как в Американских рекомендациях подчеркивается полный отказ от их употребления [1, 2].

В исследовании PREDIMED люди с высоким риском ССЗ имели более низкую частоту сердечно-сосудистых событий при назначении средиземноморской диеты с добавлением оливкового масла первого холодного отжима или орехов по сравнению с теми, кто придерживается диеты с низким содержанием жиров [25].

Диета DASH (диетические подходы к остановке гипертензии) аналогична, но акцент делается на низкое потребление натрия и транс-жиров, а также по-

требление калия, кальция, магния, клетчатки и увеличение белка. Это приводит к снижению артериального давления и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Натрий и липидный профиль тесно коррелируют с их ограничением и простой заменой жиров [26].

В исследовании EVADE CAD (эффекты веганства по сравнению с рекомендациями АНА при ишемической болезни сердца) веганская диета снижает воспаление больше, чем диета АНА [27].

ЕОК рекомендует диету с низким содержанием насыщенных жиров с акцентом на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу как основу питания для профилактики ССЗ. Кроме того, эксперты советуют воздерживаться от алкоголя и сладких напитков с приверженностью к средиземноморской диете [2].

Рекомендации Американского кардиологического общества в 2019г были обновлены и теперь больше соответствуют рекомендациям ЕОК. Ранее рекомендуемая DASH диета теперь не входит в рекомендации, поскольку было обнаружено, что потребление молочных продуктов связано с увеличением показателей смертности от ССЗ по сравнению с растительным белком [21]. Теперь рекомендуется средиземноморская диета в сочетании с повышенным содержанием орехов, овощей, бобовых, фруктов и нежирного растительного или животного белка (желательно рыба) [1].

Учитывая дополнительный риск, связанный с пищевыми привычками, клиницисты должны консультировать людей по поводу возможных неблагоприятных последствий и рекомендовать по возможности модификацию диеты. Главная идея, которую врачи должны передавать пациентам с высоким риском ССЗ — это выбор здоровой диеты, которая подразумевает потребление овощей, фруктов, орехов, цельного зерна, нежирного растительного или животного белка и рыбы. Также важно минимизировать потребление транс-жиров, красного мяса, рафинированных углеводов и сладких напитков.

Физическая активность

Физические упражнения рекомендуются для снижения риска ССЗ [28, 29]. ФА снижает системное воспаление и, как следствие, риск ССЗ. Существует обратная зависимость доза-реакция между уровнем ФА (от умеренной — не <150 мин в нед. по 30 мин 5 дней в нед. до высокой — не <75 мин в нед. по 15 мин 5 дней в нед.) и сердечно-сосудистыми событиями и смертельными исходами [30, 31]. ЕОК рекомендует комбинацию аэробных и силовых упражнений, рекомендуется не <150 мин средней интенсивности или не <75 мин аэробных упражнений высокой интенсивности плюс не <2 тренировок по укреплению мышц в нед. [2]. АНА рекомендует ФА для снижения

Таблица 1

Рекомендации по немедикаментозной коррекции поведенческих ФР

Рекомендации [ссылки]	Класс*	Уровень*
Профилактическое консультирование, основанное на когнитивно-поведенческих методах, рекомендуется для оздоровления образа жизни [3, 37, 41].	I	A
Рекомендуется мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов (психолог, диетолог и др.) [3, 39, 41].	I	A
Рекомендуется отказ от потребления всех видов табачных изделий, включая избежание пассивного курения [1, 2, 3, 38].	I	B
Здоровое питание рекомендуется как основа и важнейший компонент профилактики ССЗ [1, 2, 3, 39].	I	B
Рекомендуется регулярно проводить оценку и консультирование пациентов в плане физических нагрузок, чтобы стимулировать физическую активность и в случае необходимости поддерживать увеличение ее объема с течением времени [1, 2, 3, 40].	I	B

Примечание: * — подробная классификация рекомендаций и уровней доказательности в рекомендациях представлена в таблице 2.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Классификация рекомендаций и уровни доказательности в рекомендациях

Класс	
Класс I	Рекомендуемое вмешательство и/или терапия несомненно полезны и эффективны
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство скорее всего полезно и эффективно
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство не получило убедительных данных своей эффективности и не сопровождается очевидной пользой
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства и/или терапии не подтверждены в исследованиях и даже может принести вред
Уровень	
Уровень A	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований
Уровень B	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень C	Рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, на отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи

артериального давления и атерогенного холестерина — 3–4 сеанса умеренных и интенсивных упражнений продолжительностью 40 мин [1]. Более короткие по продолжительности упражнения, возможно, имеют такую же ценность (например, тренировки по 10 мин или более) [3, 5]. Дополнительное снижение риска ССЗ происходит у тех, кто достигает более высокого уровня аэробной ФА (>300 мин в нед. аэробной ФА умеренной интенсивности или 150 мин в нед. аэробной ФА высокой интенсивности) [32]. Следует проявлять осторожность, рекомендуя очень высокие уровни ФА, поскольку может произойти снижение дополнительных преимуществ. Хотя, по-видимому, не существует нижнего предела количества ФА, следует приложить все усилия для содействия достижению минимального рекомендуемого объема ФА всеми взрослыми.

Немедикаментозная коррекция поведенческих ФР

Повседневные привычки оказывают значительное влияние на риск ССЗ в целом и ишемической болезни сердца в частности. Было доказано, что регулярная ФА, правильное питание, контроль веса и отказ от курения значительно снижают риск ССЗ [33, 34]. В больших когортных исследованиях было продемонстрировано снижение риска ССЗ более чем на 80% и сахарного диабета 2 типа более чем на 90% у лиц, которые соблюдали рекомендации по здоровому об-

разу жизни [35]. Несмотря на неопровержимые доказательства того, что образ жизни влияет на ССЗ, большинство людей не придерживается таких рекомендаций. Коррекция поведенческих ФР должна проводиться у всех лиц в группах повышенного риска. Профилактическое консультирование, основанное на когнитивно-поведенческих методах (комплексная форма психотерапии, сочетающая в себе когнитивную терапию с поведенческой терапией и представляющая собой краткосрочное, сфокусированное на навыках лечение, направленное на изменение неадаптивных эмоциональных реакций при помощи изменения мыслей, изменения поведения пациента либо изменения того и другого), эффективно в отношении коррекции поведенческих ФР и формирования здорового образа жизни [36–40]. Систематизация рекомендаций по немедикаментозной коррекции поведенческих ФР представлена в таблице 1.

В нашей стране с целью воздействия на поведенческие ФР в рамках приоритетного проекта “Формирование здорового образа жизни” проводится комплекс мер законодательного и информационно-коммуникационного характера. Одной из задач проекта является контроль приверженности населения здоровому образу жизни как инструменту эффективности профилактических мероприятий [41]. Первые результаты показали, что удовлетворительная приверженность здоровому образу жизни имеется у каждого третьего мужчины и у каждой второй женщины.

Поскольку индекс приверженности здорового образа жизни рассчитывается на основе наличия/отсутствия ФР у человека, следовательно, для его повышения необходимо снижение распространенности ФР в популяции [42].

Заключение

Несмотря на то, что доказательства, лежащие в основе изменения образа жизни для первичной профилактики ССЗ, развиваются медленно по сравнению с фармакотерапией, именно соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни оказывает существенное влияние на снижение риска и рекомендуется в качестве вмешательства первой линии. За последние годы изменились рекомендации по использованию электронных сигарет, применение

которых в настоящее время кажется предпочтительнее табакокурения, но все же негативно влияет на сердечно-сосудистые риски. Пересмотрены позиции в отношении соблюдения средиземноморской диеты в противовес диете DASH, негативные стороны последней были показаны в сравнении с растительной диетой. Кроме того, не существует однозначной рекомендации по безопасному употреблению алкоголя. Выполнение современных рекомендаций по изменению образа жизни оказывает значимое влияние на снижение сердечно-сосудистого риска и рекомендуется в качестве вмешательства первой линии.

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

Литература/References

- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *JACC*. 2019;74:e177-232. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.010.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Boytsov SA, Pogossova NV. Cardiovascular Prevention 2017. National Recommendations. *Russ J Cardiol*. 2018;(6):7-122 (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Stewart J, Addy K, Campbell S, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: Updated review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020;9:2048004020949326. doi:10.1177/2048004020949326.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855.
- Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette smoking, smoking cessation, and long-term risk of 3 major atherosclerotic diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):498-507. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.049.
- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387:2507-20. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
- Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Datab Syst Rev*. 2019;6:1465-858. doi:10.1002/14651858.
- Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: a focus on inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:1175-91. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0358.
- Hom S, Chen L, Wang T, et al. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets*. 2016;27:694-702. doi:10.3109/09537104.2016.1158403.
- Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, et al. Impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on platelet function. *Am J Cardiol*. 2018;122:1477-81. doi:10.1016/j.amjcard.2018.07.029.
- Mohebbani RS, Bhetharatana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute E-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *JAHA*. 2017;6:e006579. doi:10.1161/JAHA.117.006579.
- Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. Randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019;380:629-37. doi:10.1007/s11606-020-06408-7.
- Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017;356:j909. doi:10.1136/bmj.j909.
- Mukamal K, Lazo M. Alcohol and cardiovascular disease. *BMJ*. 2017;356:j1340. doi:10.1136/bmj.j1340.
- Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164. doi:10.1136/bmj.g4164.
- Licaj I, Sandin S, Skeie G, et al. Alcohol consumption over time and mortality in the Swedish women's lifestyle and health cohort. *BMJ Open*. 2016;6:e012862. doi:10.1136/bmjopen-2016-012862.
- Horvat P, Stefler D, Murphy M, et al. Alcohol, pattern of drinking and all-cause mortality in Russia, Belarus and Hungary: a retrospective indirect cohort study based on mortality of relatives. *Addiction*. 2018;113(7):1252-63. doi:10.1111/add.14189.
- Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, et al. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1603-12. doi:10.1093/ije/dyy030.
- Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in US adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:411-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.047.
- Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3:e419-28. doi:10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
- Tsygankova DP, Krivoshepova KE, Barbarash OL. The Mediterranean diet cardioprotective effects in different countries. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):207-11. (In Russ.). Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Средиземноморская диета: кардиопротективные эффекты в различных странах. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):207-11. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-207-211.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389.
- Suri S, Kumar V, Kumar S, et al. DASH Dietary Pattern: A Treatment for Non-communicable Diseases. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(2):108-14. doi:10.2174/1573402115666191007144608.
- Shah B, Newman JD, Woolf K, et al. Anti-inflammatory effects of a vegan diet versus the American Heart Association-recommended diet in coronary artery disease trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e011367. doi:10.1161/JAHA.118.011367.
- Rueggsegger GN, Booth FW. Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a029694. doi:10.1101/cshperspect.a029694.
- Krivoshepova KE, Tsygankova DP, Barbarash OL. Physical inactivity as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):14-20. (In Russ.). Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Барбараш О.Л. Низкая физическая активность как фактор сердечно-сосудистой и общей смертности. *Системная Гипертензия*. 2018;15(3):14-20. doi:10.26442/2075-082X_2018.3.14-20.
- Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016;388:1302-10. doi:10.1016/S0140-6736(16)30370-1.

31. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002495. doi:10.1161/JAHA.115.002495.
32. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018. <https://health.gov/our-work/physical-activity/current-guidelines/scientific-report> (Jun 18, 2021).
33. Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VIS, et al. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. *Arterial Hypertension.* 2020;26(4):371-82. (In Russ.). Чулков В.С., Ленец Е.А., Чулков Вл.С. и др. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(4):371-82. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382.
34. 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.
35. Rippe JM. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease. *Am J Lifestyle Med.* 2018;13(2):204-12. doi:10.1177/1559827618812395.
36. Frost H, Campbell P, Maxwell M, et al. Effectiveness of Motivational Interviewing on adult behaviour change in health and social care settings: A systematic review of reviews. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0204890. doi:10.1371/journal.pone.0204890.
37. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(25):3332-65. doi:10.1007/s40292-018-0278-8.
38. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2020;324(20):2069-75. doi:10.1001/jama.2020.21749.
39. Cleven L, Krell-Roesch J, Nigg CR, et al. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. *BMC Public Health.* 2020;20:726. doi:10.1186/s12889-020-08715-4.
40. Babb S, Malarcher A, Schauer G, et al. Quitting Smoking Among Adults — United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;65:1457-64. doi:10.15585/mmwr.mm6552a1.
41. Passport of the priority project "Formation of a healthy lifestyle" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and priority projects (protocol No. 8 of July 26, 2017)). (In Russ.) Паспорт приоритетного проекта "Формирование здорового образа жизни" (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам (протокол от 26 июля 2017г N 8)). Система ГАРАНТ: URL: <http://base.garant.ru/71748614/#ixzz6z1tGXlgH> (18 июня 2021).
42. Larina VN, Mkrtychev DS, Kuznetsova VA, et al. Possible Approaches to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(5):831-41. (In Russ.). Ларина В.Н., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А. и др. Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(5):831-41. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-12.

Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы

Мещеряков Ю. В.^{1,2,3}, Губарева И. В.¹, Губарева Е. Ю.¹, Алексеева А. Ю.⁴

Данная обзорная статья посвящена роли активации симпатической нервной системы (СНС) и значению определения концентрации нового биомаркера-производного хромогранина А катестатина (CST) для оценки прогноза больных с сердечной недостаточностью. В статье детально проанализированы работы, посвященные метаболизму маркера, его роли в клинических состояниях, сопровождающихся избыточной продукцией катехоламинов, в т.ч. способность компенсировать негативные последствия воздействия СНС на сердечно-сосудистую систему. Также в работе представлены основные положения исследований пациентов с сердечной недостаточностью, показана корреляционная зависимость уровня CST от функционального класса и стадии заболевания, возможности и потенциальные преимущества оценки маркера в дополнение к традиционным подходам у лиц, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гиперсимпатикотония, катехоламины, катестатин, биомаркеры, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; ²ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва; ³GMS clinic, Москва; ⁴ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Мещеряков Ю. В.* — аспирант кафедры внутренних болезней, врач-ординатор кардиолог, врач-терапевт, клинический фармаколог, ORCID: 0000-0002-1650-1411, Губарева И. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Губарева Е. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Алексеева А. Ю. — ординатор кафедры нервных болезней ИПО, ORCID: 0000-0002-3361-9155.

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

ИМ — инфаркт миокарда, КТТ — смерть от всех причин, НЭ — норэпинефрин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CST — катестатин, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 28.04.2021

Рецензия получена 04.05.2021

Принята к публикации 29.07.2021



Для цитирования: Мещеряков Ю. В., Губарева И. В., Губарева Е. Ю., Алексеева А. Ю. Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4492. doi:10.15829/1560-4071-2021-4492

Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review

Meshcheryakov Yu. V.^{1,2,3}, Gubareva I. V.¹, Gubareva E. Yu.¹, Alekseeva A. Yu.⁴

The current literature review covers the role of sympathetic nervous system activation (SNS) and the significance of a new biomarker catestatin (CST), which is a chromogranin A-derived peptide, for assessing prognosis of patients with heart failure (HF). This review details the works devoted to CST metabolism and its role in clinical conditions with excessive catecholamine production, including the ability to counterbalance the adverse effects of SNS on cardiovascular system. The paper also presents the central results of studies on HF patients and shows the correlation of the CST level with HF functional class and stage. In addition, particular attention is paid on the possibilities and potential benefits of assessing the CST in addition to conventional management of patients hospitalized due to acute decompensated heart failure.

Keywords: heart failure, hypersympathicotonia, catecholamines, catestatin, biomarkers, risk stratification.

¹Samara State Medical University, Samara; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³GMS clinic, Moscow; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Relationships and Activities: none.

Meshcheryakov Yu. V.* ORCID: 0000-0002-1650-1411, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Alekseeva A. Yu. ORCID: 0000-0002-3361-9155.

*Corresponding author: mesheryakov.yuri@gmail.com

Received: 28.04.2021 **Revision Received:** 04.05.2021 **Accepted:** 29.07.2021

For citation: Meshcheryakov Yu. V., Gubareva I. V., Gubareva E. Yu., Alekseeva A. Yu. Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4492. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4492

Сердечная недостаточность (СН) — глобальная медицинская и социально-экономическая проблема. Увеличение средней продолжительности жизни населения закономерно сопровождается ростом числа больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, для большинства из которых развитие СН — ожидаемый исход. Как следствие, распространенность СН все больше приобретает характер не-

инфекционной пандемии. Так, по данным регистра Global Health Data Exchange, распространённость СН уже превышает 64 млн случаев (8,52 на 1 тыс. жителей), что соответствует 9,91 млн лет, утраченных из-за инвалидности и 346,17 млрд USD расходов [1, 2]. Однако, несмотря на достижения в терапии СН последних десятилетий, широкого внедрения в клиническую практику имплантируемых устройств и по-

явления препаратов с принципиально новыми механизмами действия, выживаемость больных в течение первых 5 лет с момента постановки диагноза СН не превышает 50% [3–6]. По данным российских эпидемиологических исследований, к 2014г распространенность хронической СН (ХСН) достигла 10,2% [7] с отчетливой тенденцией роста числа таких больных. Введенные в большинстве стран мира ограничения, вызванные новой коронавирусной инфекцией, также отрицательно сказались на качестве медицинских мероприятий. Так, например, по данным King's College Hospital London, число госпитализаций больных с СН в период пандемии вынужденно снизилось, что привело к поступлению больных в более тяжелом состоянии и с более выраженными проявлениями СН [8].

СН представляет собой многокомпонентный клинический синдром, гемодинамическим последствием которого является неспособность сердца обеспечивать необходимые метаболические потребности и перфузию органов и тканей вследствие развития структурных и/или функциональных нарушений, ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления [9]. Активация нейрогормональных систем в ответ на снижение насосной функции поддерживает кратковременный период сердечной компенсации. Постепенно, за счет повышенной активности симпатической нервной системы (СНС), обеспечивающей повышение уровня циркулирующих катехоламинов, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), явления декомпенсации усугубляются [10]. Хроническая перегрузка СНС и активация РААС способствуют электрическому и структурному ремоделированию миокарда с развитием гипертрофии и фиброза [11], что объясняет успех лекарственных средств, обладающих модулирующим эффектом на СНС и РААС [12].

Проявления СН неспецифичны и часто могут быть вызваны сразу несколькими конкомитантными патологиями. Данная особенность часто приводит к несвоевременной диагностике и отсроченному старту/эскалации терапии, негативным клиническим исходам, дополнительным госпитализациям и увеличению затрат. Клинико-инструментальные факторы риска, в т.ч. функциональный класс СН, показатели общепринятых лабораторных исследований, низкая фракция выброса левого желудочка обладают недостаточной самостоятельной прогностической способностью для выявления пациентов с наихудшим прогнозом [13, 14]. Упомянутые выше нейрогормональные сигнальные каскады и патологические процессы ремоделирования предвосхищают возникновение симптоматической желудочковой дисфункции [15]. В этом контексте оценка уровня лабораторных биомаркеров, в т.ч. с включением сразу нескольких

маркеров в общую аналитическую панель, позволяет существенно упростить процесс определения риска, а также создает представление об основных патофизиологических механизмах, которые реализуются у пациентов с острой и с ХСН [16]. В настоящее время одним из наиболее перспективных маркеров является катестатин (CST) — супрессор и ингибитор высвобождения катехоламинов, отражающий повышенную активность СНС при СН, и действующий как компенсаторный негативный регулятор метаболизма катехоламинов, в то время как более высокие уровни CST являются независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН [17].

Целью настоящего обзора является анализ современных представлений о роли симпатической активации в развитии и декомпенсации СН и диагностико-прогностических возможностей CST.

Гиперактивация СНС у пациентов с СН

Хроническая избыточная активность СНС — один из ключевых патофизиологических механизмов, реализующихся у пациентов с СН. В острой фазе повышенная активность СНС компенсирует снижение сократительной способности миокарда, однако в долгосрочной перспективе она становится основным движущим механизмом сердечной дисфункции, поскольку способствует дезадаптивной гипертрофии сердца и гибели клеток [18, 19]. Три десятилетия назад Swedberg K, et al. (1984) показали, что пациенты с ХСН имеют значительно более высокие концентрации норэпинефрина (НЭ) в артериальных и коронарных синусах по сравнению с пациентами без ХСН, в то время как чистый выброс НЭ в миокарде у пациентов с ХСН был примерно в 20 раз выше, чем у пациентов без ХСН [20]. Данное наблюдение нашло подтверждение в исследованиях на пациентах с ХСН, у которых плазменные уровни НЭ и дофамина были значительно выше по сравнению с пациентами без ХСН, что является отражением повышенной симпатической активности у таких пациентов [21]. Активация норадренергических нейронов в головном мозге также может быть механизмом генерализованного симпато-возбуждающего ответа, наблюдаемого при СН [22, 23]. Было показано, что РААС является основным регулятором активности СНС в головном мозге через рецептор ангиотензина II типа 1 [24]. Кроме того, исторические исследования показали, что 24-часовая экскреция с мочой катехоламинов и их О-метилированных метаболитов была значительно выше у пациентов с застойной СН и отражала функциональную тяжесть заболевания, оцениваемую по классу Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [25, 26].

Избыточная продукция катехоламинов (“spillover”) токсична для миокарда, способствует старению

и воспалению кардиомиоцитов, усиливает регуляцию пути супрессора опухоли p53, продукцию молекул адгезии эндотелиальными клетками и макрофагами и опосредованно приводит к дисфункции кардиомиоцитов [27]. Также раннее на пациентах с феохромоцитомами и параганглионарными образованиями было показано, что хроническое персистирующее воздействие катехоламинов приводит к интерстициальному фиброзу, апоптозу миоцитов, снижению сократительной способности ввиду развития структурной дезорганизации, а также негативно влияет на чувствительность и функцию сердечных β -адренорецепторов [28].

Катестатин

CST представляет собой пептид из 21 аминокислотного фрагмента, который образуется в результате посттрансляционного расщепления гормона-предшественника хромогранина А. Основной функцией пептида, идентифицированного в 1997г Sushil K. Mahata, является отрицательная регуляция высвобождения катехоламинов через механизм неконкурентного и обратимого антагонизма в отношении нейрональных никотиновых холинергических рецепторов (nAChR) [29]. CST секретируется нейроэндокринными тканями и нервными окончаниями, а также широко представлен в секреторных гранулах клеток кожи, органов чувств и миокарда. Его наиболее важным физиологическим эффектом является аутокринное воздействие на хромоаффинные клетки в мозговом веществе надпочечников и адренергических нейронах, посредством которого он модулирует выброс катехоламинов (в первую очередь норадреналина). Кроме того, CST является мощным регулятором артериального давления, поскольку способен оказывать прямое сосудорасширяющее действие, активирует высвобождение гистамина из тучных клеток и стимулирует выработку NO в эндотелиальных клетках [30].

В хромоаффинных клетках за счет активации ионотропных нейрональных никотиновых холинергических рецепторов (nAChR) увеличивается проникновение Na^+ в клетку, что дополнительно деполяризует клеточную мембрану и обеспечивает активацию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов и последующее проникновение Ca^{2+} внутрь клеток, что приводит к мобилизации хромоаффинных гранул и экзоцитозу нейрогормонов, нейропептидов и катехоламинов. Секретированный в ходе экзоцитоза за пределы клетки хромогранина претерпевает внеклеточный посттрансляционный протеолитический процессинг с высвобождением нескольких биоактивных пептидов и CST, которые связывают nACh-рецепторы хромоаффинных клеток аутокринным способом, таким образом противодействуя действию ACh на периферии [31-33]. В работах Mahapatra NR, et al.

(2006) было показано, что CST также ингибирует никотин-индуцированное высвобождение нескольких ко-трансммиттеров из хромоаффинных гранул — нейропептида Y, аденозинтрифосфокиназы, хромогранинов и катехоламинов, указывая, таким образом, на огромный потенциал маркера в регуляции трансмиссии нейропептидов [34].

Среди других установленных эффектов CST на сердечно-сосудистую функцию выделяют способность CST подавлять бета-адренергическую активацию, стимуляцию ангиогенеза и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, снижение тромбогенности эндотелиальных клеток, подавление атеросклероза и воспаления, а также способность оказывать кардиопротекторное и противоапоптотическое действие, что было недавно продемонстрировано на модели реперфузионного повреждения кардиомиоцитов крыс [30]. CST также активирует β_2 -ARs-PI3K-eNOs-NO сигнальный путь в эндотелиальных клетках эндокарда, играющий роль в ремоделировании миокарда [35]. В недавно опубликованном исследовании Alam MJ, et al. (2020) было продемонстрировано, что CST оказывает прямое и независимое ингибирующее действие на норадреналин-индуцированную гипертрофию в культивируемых H9c2 сердечных миоцитах, и что он участвует в регуляции большого числа фетальных генов, вовлеченных в процесс гипертрофии миокарда [36]. Кроме того, CST притупляет стимулирующие эффекты норадреналина и других митогенных сигналов на β_1 и β_2 адренергические рецепторы, тем самым указывая на способность CST оказывать прямое модулирующее действие на адренергическую передачу на рецепторном уровне. Аналогично, в модели сердца крысы CST активировал β_2 и β_3 адренергические рецепторы, тем самым повышая активность эндотелиальной синтазы оксида азота и, следовательно, повышая уровень циклического гуанилмонофосфата (цГМФ) и фосфодиэстеразы типа 2 [37].

Хроническое введение экзогенного CST положительно влияет на вегетативную функцию, сокращает продолжительность интервала QT и продолжительность потенциала действия, а также снижает частоту экспериментально индуцированных желудочковых аритмий на крысиной модели инфаркта миокарда (ИМ) [38]. В подтверждение данного наблюдения, на крысиной модели гиперadrenergической гипертензии с аблированным геном *ChgA* на электрокардиограмме были выявлены значительно более длинные интервалы QT, увеличенные амплитуды R-зубцов, а также увеличение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя с переменным QT, демонстрируя зависимость повышенной аритмогенности от низкого циркулирующего уровня CST [39]. Данные доклинические наблюдения нашли подтверждение в клинических работах — повышенный уровень CST

был независимым предиктором злокачественных нарушений ритма у пациентов с ИМ [40]. Поначалу это наблюдение может показаться нелогичным, однако оно может быть объяснено тем, что уровни CST отражают компенсаторную реакцию на повышенную активность СНС и избыточный выброс катехоламинов. Таким образом, циркулирующие уровни CST, вероятно, “отражают” биологический оборот катехоламинов и выраженность активности СНС. Наконец, кардиопротекторные эффекты CST, вероятно, подавляются избыточной активацией СНС в условиях ИМ или декомпенсации СН, даже несмотря на относительно высокие уровни циркулирующего CST.

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, в которых изучалась роль CST в СН. В исследовании Zhu D, et al. (2011) была продемонстрирована зависимость уровня CST от стадии болезни. Так, плазменный уровень CST постепенно снижался по мере прогрессирования от стадии А до стадии С. Существенные различия между уровнями CST у групп пациентов “стадия А” и “стадия В” позволили выделить пороговое значение CST 19,73 нг/мл как обеспечивающее чувствительность 90% и специфичность 50,9% для выявления пациентов стадии В [41]. Данное наблюдение имеет клиническое значение, поскольку стадия В предполагает наличие бессимптомной структурной перестройки миокарда. Таким образом, низкий уровень CST может применяться в качестве индикатора структурной перестройки миокарда у бессимптомных пациентов с СН.

В исследовании Liu L, et al. (2013), проведенном в схожих условиях, плазменные уровни CST были выше у пациентов с СН по сравнению с контрольными испытуемыми и положительно коррелировали с классом ХСН по NYHA. Кроме того, этиология СН (систолическая или нет) и класс NYHA являлись предикторами плазменного уровня CST, в то время как мозговой натрийуретический пептид превзошел CST с точки зрения выявления умеренной-тяжелой СН, а добавление CST к мозговому натрийуретическому пептиду не улучшило диагностическую точность [42].

В недавно опубликованном исследовании Woowies L, et al. (2020) оценивалась диагностическая полезность оценки концентраций CST в плазме крови в качестве предиктора комбинированной конечной точки, включающей в себя случаи незапланированной госпитализации и смерти от всех причин (КТТ) у гемодинамически стабильных пациентов с декомпенсацией ХСН с сохраненной фракцией выброса в период двухлетнего наблюдения после госпитализации. В исследование были включены 52 пациента с ХСН II-III классов по NYHA и группа контроля из 24 здоровых добровольцев. Важной особенностью исследования было проведение оценки вариабельности мар-

кера до и после проведенного кардиопульмонального нагрузочного тестирования. Данная особенность дизайна исследования следует из предположения, что благодаря ответным компенсаторным механизмам (а именно, гиперактивации СНС или РААС), концентрационные изменения CST в ответ на физическую нагрузку у больных СН и соматически здоровых лиц могут быть разными. За 12- и 24-мес. периоды наблюдения было зафиксировано 6 и 11 достижений КТТ, соответственно. Пациенты, достигшие КТТ в течение 24-мес. наблюдения, характеризовались статистически значимо более низкими уровнями CST, как до физической нагрузки, так и после суб- и максимальной физической нагрузки. После эргоспирометрии в группе КТТ наблюдалось явное снижение концентрации CST, а ROC-анализ и построенные кривые Каплана-Мейера показали, что одновременная оценка N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и CST после нагрузочного тестирования позволяет идентифицировать пациентов-кандидатов на более агрессивное лечение ХСН с более тяжелым течением заболевания [43].

В исследовании CATSTAT-HF, проведенном Borovac JA, et al. (2019), было показано, что пациентам с острой декомпенсацией СН характерны более высокие уровни CST в сыворотке крови, если они принадлежат к более высокому функциональному классу NYHA, в то время как циркулирующие уровни CST были значительно выше у пациентов с ишемической этиологией заболевания, что, вероятно, отражает повышенную нейрогуморальную активацию СНС у таких пациентов (в исследовании — пациенты с ИМ в анамнезе) [44]. В том же исследовании было выявлено, что уровни CST не различались по фенотипам фракции выброса левого желудочка, в то время как уровни CST независимо коррелировали с классом NYHA, отношением окружности талии к окружности бедер (“waist-to-hip ratio”), гликированным гемоглобином, холестерином липопротеидов низкой плотности, холестерином не-липопротеидов низкой плотности, высокочувствительным сердечным тропонином I и частотой сердечных сокращений при поступлении и в покое. Также исследование CATSTAT-HF показало, что уровни CST у умерших за период наблюдения пациентов значительно выше по сравнению с выжившими. Исследователи предполагают, что это может быть связано с повышенной склонностью к возникновению желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смертью у пациентов с повышенным уровнем CST во время госпитализации. В исследовании Pei Z, et al. (2014) показано, что у пациентов с острым ИМ CST является независимым предиктором злокачественных аритмий во время госпитализации, а частота злокачественных аритмий тесно связана с повышением уровня CST [40].

Заключение

Согласно современным представлениям, СН — это многокомпонентный клинический синдром, естественное развитие которого приводит к дисфункции и патологическому ремоделированию миокарда. Помимо известных большинству практикующих клиницистов натрийуретических пептидов, в настоящее время идентифицированы сразу несколько молекул-биомаркеров, которые потенциально способны открыть дополнительные возможности в диагностике, классификации, прогнозировании, а также мониторинге эффективности терапии больных с СН. С позиций определения симпатической нагрузки у больных СН представляется перспективной оценка производных хромогранина А, в особенности CST. Более того, мы полагаем, что в будущем центральное место в диагностике таких пациентов займет панельная маркерная

диагностика, в частности, включающая в себя одно-временную оценку нового маркера CST в сочетании с натрийуретическим пептидом, тропонинами, высокочувствительным С-реактивным белком, sST2 и другими клинко-инструментальными показателями. Так, CST, по-видимому, является надежным маркером активности СНС, а его высокие значения у пациентов с СН отражают тяжесть заболевания. Однако, несмотря на положительные результаты отдельных исследований, клиническая полезность оценки уровня CST как отдельно, так и в рамках многомаркерного подхода требует подтверждения в более крупных проспективных клинических исследованиях.

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

Литература/References

- Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020;5(Ci):15. doi:10.21037/amj.2020.03.03.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
- Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):239-48. doi:10.1093/eurjhf/hfq002.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational research programme: The heart failure Pilot survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
- Elias A, Agbarieh R, Saliba W, et al. SOFA score and short-term mortality in acute decompensated heart failure. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-77967-2.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Bromage DI, Cannatà A, Rind IA, et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):978-84. doi:10.1002/ejhf.1925.
- 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.
- Bencivenga L, Liccardo D, Napolitano C, et al. β -Adrenergic Receptor Signaling and Heart Failure: From Bench to Bedside. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):409-19. doi:10.1016/j.hfc.2019.02.009.
- Tripodikiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015.
- O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*. 2018;11(5):e004446. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13. doi:10.1093/eurheartj/ehs337.
- Benbarkat H, Addetia K, Eisenberg MJ, et al. Application of the Seattle heart failure model in patients >80 years of age enrolled in a tertiary care heart failure clinic. *Am J Cardiol*. 2012;110(11):1663-6. doi:10.1016/j.amjcard.2012.07.034.
- Gaggini HK, Jr JJJ. *Biochimica et Biophysica Acta Biomarkers and diagnostics in heart failure*. BBA — Mol Basis Dis. 2013. doi:10.1016/j.bbadis.2012.12.014.
- Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res*. 2018;123(5):614-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
- Peng F, Chu S, Ding W, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides*. 2016;86:112-7. doi:10.1016/j.peptides.2016.10.007.
- Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114(11):1815-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.
- Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol*. 2012;59(2):117-22. doi:10.1016/j.jcc.2011.12.006.
- Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, et al. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):783-6. doi:10.1016/S0002-9149(84)80208-8.
- Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med*. 1985;78(3):455-60. doi:10.1016/0002-9343(85)90338-9.
- Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):570-8. doi:10.1016/0735-1097(94)90738-2.
- Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, et al. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation*. 2002;105(9):1031-3. doi:10.1161/hc0902.105724.
- Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, et al. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol — Heart Circ Physiol*. 2009;297(5). doi:10.1152/ajpheart.00073.2009.
- Mäurer W, Tschada R, Manthey J, et al. Catecholamines in Patients with Heart Failure. Edited by W. Delius, E. Gerlach, H. Grobecker, and W. Kübler. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1981. doi:10.1007/978-3-642-68321-3_22.
- Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med*. 1965;39(3):442-51. doi:10.1016/0002-9343(65)90211-1.
- Katsuomi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Catecholamine-induced senescence of endothelial cells and bone marrow cells promotes cardiac dysfunction in mice. *Int Heart J*. 2018;59(4):837-44. doi:10.1536/ihj.17-313.
- Santos JR, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res*. 2019;51(7):458-69. doi:10.1055/a-0669-9556.
- Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release: A discrete chromogranin A fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*. 1997;100(6):1623-33. doi:10.1172/JCI119686.
- Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol*. 2020;12(8):373-408. doi:10.4330/wjcv.12.8.373.
- Fung MM, Salem RM, Mehtani P, et al. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(5):278-87. doi:10.3109/10641960903265246.
- Kennedy BP, Mahata SK, O'Connor DT, Ziegler MG. Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo. *Peptides*. 1998;19(7):1241-8. doi:10.1016/s0196-9781(98)00086-2.

33. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, et al. Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol*. 2017;154:37-61. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
34. Mahapatra NR, Mahata M, Mahata SK, O'Connor DT. The chromogranin A fragment catestatin: Specificity, potency and mechanism to inhibit exocytotic secretion of multiple catecholamine storage vesicle co-transmitters. *J Hypertens*. 2006;24(5):895-904. doi:10.1097/01.hjh.0000222760.99852.e0.
35. Liu R, Sun NL, Yang SN, Guo JQ. Catestatin could ameliorate proliferating changes of target organs in spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(11):2157-62. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20120757.
36. Alam MJ, Gupta R, Mahapatra NR, Goswami SK. Catestatin reverses the hypertrophic effects of norepinephrine in H9c2 cardiac myoblasts by modulating the adrenergic signaling. *Mol Cell Biochem*. 2020;464(1-2):205-19. doi:10.1007/s11010-019-03661-1.
37. Angelone T, Quintieri AM, Pasqua T, et al. Phosphodiesterase type-2 and NO-dependent S-nitrosylation mediate the cardioinhibition of the antihypertensive catestatin. *Am J Physiol — Hear Circ Physiol*. 2012;302(2). doi:10.1152/ajpheart.00491.2011.
38. Wang D, Liu T, Shi S, et al. Chronic Administration of Catestatin Improves Autonomic Function and Exerts Cardioprotective Effects in Myocardial Infarction Rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(6):526-35. doi:10.1177/1074248416628676.
39. Dev NB, Mir SA, Gayen JR, et al. Cardiac electrical activity in a genomically "humanized" chromogranin A monogenic mouse model with hyperadrenergic hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(5):483-93. doi:10.1007/s12265-014-9563-7.
40. Pei Z, Ma D, Ji L, et al. Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. *Peptides*. 2014;55:131-5. doi:10.1016/j.peptides.2014.02.016.
41. Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers*. 2011;16(8):691-7. doi:10.3109/1354750X.2011.629058.
42. Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides*. 2013;46:20-5. doi:10.1016/j.peptides.2013.05.003.
43. Woowiec L, Rogowicz D, Banach J, et al. Catestatin as a New Prognostic Marker in Stable Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Dis Markers*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/8847211.
44. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med*. 2019;8(8):1132. doi:10.3390/jcm8081132.

Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Драпкина О. М.¹, Концевая А. В.¹, Кравченко А. Я.², Будневский А. В.², Токмачев Р. Е.², Черник Т. А.²

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патология, которая охватывает >37 млн человек в мире. Несмотря на внедрение в практику новых лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в лечении пациентов с ХСН, продолжительность жизни этих больных растёт медленными темпами. При этом недостаточный эффект нейрогормональных блокаторов для лечения пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ), которая преобладает в общей структуре ХСН, указывает на существенную роль неустановленных патологических процессов в развитии данной формы заболевания. В рамках изучения патогенеза ХСНсФВ в последние годы активно изучается роль кардиального фиброза, вероятными биомаркерами которого являются интерлейкин (ИЛ) 33 и стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2 (ST2). В данном литературном обзоре рассматриваются влияние взаимодействия ИЛ-33/ST2 как биомаркера кардиального фиброза на течение ХСН и возможности его практического применения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, ST2, ИЛ-33.

Отношения и деятельность: нет.

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ²ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Кравченко А. Я. — д.м.н.,

профессор, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0297-1735, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Токмачев Р. Е. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6379-4635, Черник Т. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ch01@mail.ru

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИЛ — интерлейкин, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, LVAD — искусственный левый желудочек сердца, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2.

Рукопись получена 28.05.2021

Рецензия получена 30.07.2021

Принята к публикации 14.09.2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Концевая А. В., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Токмачев Р. Е., Черник Т. А. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4530. doi:10.15829/1560-4071-2021-4530

Biomarkers ST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure

Drapkina O. M.¹, Kontsevaya A. V.¹, Kravchenko A. Ya.², Budnevskiy A. V.², Tokmachev R. E.², Chernik T. A.²

Chronic heart failure (CHF) is a pathology that affects more than 37 million people worldwide. Despite the introduction of new drugs into practice, that have proven their effectiveness in the treatment of patients with CHF, the life expectancy of these patients is growing at a slow pace. At the same time, the insufficient effect of neurohormonal blockers for the treatment of patients with CHF with preserved ejection fraction (CHFpEF), which prevails in the general structure of CHF, indicates a significant role of unidentified pathological processes in the development of this form of the disease. In recent years, the role of cardiac fibrosis has been actively studied within the framework of the investigation of the pathogenesis of CHFpEF, the probable biomarkers of which are interleukin (IL) 33 and suppression of tumorigenicity 2 (ST2). This literature review examines the influence of the IL-33/ST2 interaction as a biomarker of cardiac fibrosis on the course of CHF and the possibilities of its practical application.

Keywords: heart failure, biomarkers, ST2, IL-33.

Relationships and Activities: none.

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Kravchenko A. Ya. ORCID: 0000-0003-0297-1735, Budnevskiy A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Tokmachev R. E. ORCID: 0000-0001-6379-4635, Chernik T. A. ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Corresponding author: ch01@mail.ru

Received: 28.05.2021 **Revision Received:** 30.07.2021 **Accepted:** 14.09.2021

For citation: Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kravchenko A. Ya., Budnevskiy A. V., Tokmachev R. E., Chernik T. A. Biomarkers ST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4530. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4530

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патология, которая охватывает >37,7 млн человек в мире [1]. Кроме повсеместной широкой рас-

пространённости, ХСН можно охарактеризовать как патологию, связанную с большими экономическими потерями из-за инвалидизирующего характера за-

болевания, высокой смертности пациентов, а также частой потребности в их госпитализации [2, 3].

Несмотря на внедрение в практику новых лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в лечении пациентов с ХСН, таких как бета-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, продолжительность жизни больных растет медленными темпами. Так, в период с 2000 по 2012гг в Великобритании абсолютная 5-летняя выживаемость при ХСН увеличилась всего на 7,2% [4].

Достигнутые успехи в терапии ХСН стали возможными, в т.ч. благодаря накоплению знаний о патофизиологических процессах, лежащих в её основе. Широкое распространение получила нейрогормональная теория, объяснившая преимущественно течение ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Однако недостаточный эффект нейрогормональных блокаторов для лечения пациентов с ХСН с сохранённой ФВ (ХСНсФВ), которая преобладает в общей структуре ХСН, указывает на существенную роль других патологических процессов в развитии данной формы заболевания [5]. Ожидаемая доля пациентов с ХСНсФВ на данный момент составляет 65% [6].

Помимо классической нейрогормональной теории патогенеза ХСН, была выдвинута теория хронического субклинического воспаления [7]. Было установлено, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов являются предикторами неблагоприятного течения ХСН вне зависимости от степени сохранности ФВ [8, 9]. Но и этот подход не позволяет исчерпывающе охарактеризовать процессы, лежащие в основе формирования ХСНсФВ. В последние годы активно изучается роль кардиального фиброза в развитии данной формы ХСН.

Кардиальный фиброз характеризуется интерстициальным накоплением белков фиброзного внеклеточного матрикса, включая коллагены, что приводит к изменению механических свойств сердечной ткани [10]. Исходом этого процесса является формирование диастолической и систолической дисфункций, которые в конечном итоге приводят к возникновению ХСН.

Перспективными биомаркерами для оценки указанных патологических процессов в сердечной мышце являются интерлейкин (ИЛ)-33 и стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2 (ST2).

Цель данного обзора — рассмотреть роль ИЛ-33, ST2 и их взаимодействия как биомаркеров кардиального воспаления и фиброза при ХСН.

Методология поиска источников

Поиск источников литературы проводился в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, Science Direct, РИНЦ. Охват поиска включал статьи, опубли-

кованные с 1989г по 2021г. Рассматривались англоязычные и русскоязычные источники. Поиск проводился по следующим ключевым словам: “сердечная недостаточность”, “биомаркеры”, “ST2”, “ИЛ-33”, “heart failure”, “biomarkers”, “IL-33” и их парным комбинациям.

Интерлейкин 33 и его функциональные свойства

В настоящее время активно изучается роль ИЛ-33 и ST2 в патогенезе ряда хронических заболеваний, в т.ч. ХСН. ИЛ-33 был впервые описан в 1999г как белок DVS27, сверхэкспрессируемый при вазоспазме, вызванном субарахноидальным кровоизлиянием на модели собак [11]. В этом исследовании было выдвинуто предположение, что ген *DVS27* кодирует ядерный белок, который может быть связан с воспалением. Позже, в 2003г, этот белок был охарактеризован на молекулярном уровне как ядерный фактор, экспрессируемый клетками эндотелия одного из типов венул [12]. Эндотелиальные клетки оказались способными к аномальной активации лимфоцитов, способствуя тем самым усилению и поддержанию хронического воспаления.

Schmitz J, et al. (2005) идентифицировали ИЛ-33 у человека и мыши, определили его принадлежность семейству ИЛ-1 и изучили его свойства [13]. Было установлено, что ИЛ-33, подобно другим членам данного семейства, продуцируется в форме предшественника и может расщепляться каспазами. Очищенный ИЛ-33 *in vitro* или *in vivo* стимулировал выработку Th2-ассоциированных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13). Существенная экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ИЛ-33 была зафиксирована в гладкомышечных клетках, фибробластах и эпителиальных клетках бронхов и бронхиол. В этой же работе было установлено сродство к ИЛ-33 рецептора ИЛ-1 — ST2, ранее считавшегося орфанным (*прим. авт.*: орфанный рецептор — рецептор, лиганд которого ещё не найден).

ИЛ-33 существует в двух формах: полноразмерный белок (fIL-33) и зрелый (mIL-33). Полноразмерная форма осуществляет регуляцию синтеза РНК в ядре клетки, зрелая форма служит внеклеточным цитокином после высвобождения в ответ на воспаление или некроз. ИЛ-33 пассивно высвобождается из поврежденных клеток в качестве тканевого барьерного компонента в ответ на воспалительные стимулы или повреждение клеток. Обе формы способны связываться и передавать сигналы через свой рецептор ST2. При этом mIL-33 имеет сродство к рецептору и биоактивность в 10 раз выше, чем fIL-33 [14].

Воспалительная микросреда может усугублять связанные с заболеванием функции ИЛ-33 за счет образования его высокоактивных зрелых форм. Было показано, что нейтрофильные сериновые протеазы, такие как катепсин G и эластаза, которые секрети-

Таблица 1

Основные исследования связи ИЛ-33/ST2 и ХСН

Автор	Страна, год	Исследуемые популяции, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты	Номер источника
Скворцов А. А.	2017г, Россия	Когортное исследование (n=159), средний период наблюдения 295,3 дня	Недостаточное снижение sST2 за период госпитализации из-за декомпенсации ХСН является предиктором неблагоприятных исходов (RR =6,755).	22
Гракова Е. В.	2019г, Россия	Когортное исследование (n=35), средний период наблюдения 12 мес.	При ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка sST2 позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятные события (ОШ =2,14).	28
Ky B	2012г, США	Когортное исследование (n=1141), средний период наблюдения 2,8 лет	При повышении ST2 повышен риск смерти/трансплантации сердца при ХСН. Риск неблагоприятных исходов выше при ХСН неишемической этиологии (RR =1,7), чем при ишемической ХСН (RR =1,3).	29
Gaggin HK	2013г, США	Когортное исследование (n=151), средний период наблюдения 10 мес.	Исходно низкий уровень ST2 с высокой дозой ББ обеспечивал низкий риск сердечно-сосудистых событий при сравнении с исходно высоким уровнем ST2 и высокой дозой ББ (ОШ =2,5).	31
Anand IS	2014г, США	Когортное исследование (n=5010), средний период наблюдения 23 мес.	Нарастание вероятности неблагоприятных исходов возникает при sST2 >33,2 нг/мл, низкий уровень не влияет на прогноз. Терапия валсартаном снижает ST2.	33
Bayes-Genis A	2014г, Испания	Когортное исследование (n=891), средний период наблюдения 33,4 мес.	Повышенный уровень sST2 — предиктор смерти от всех причин у пациентов с ХСН (RR =1,040). Снижение sST2 в периферической крови уменьшает вероятность неблагоприятных исходов.	34
Nah EH	2020г, Южная Корея	Поперечное исследование (n=41806)	Не было обнаружено связи между уровнем sST2 и субклинической дисфункцией сердца.	35
Firouzabadi N	2020г, Иран	Поперечное исследование (n=66)	Отсутствовала разница между уровнями sST2 между пациентами с ХСН и здоровой группой контроля. Терапия карведилолом не влияла на уровень sST2.	36
Tseng CCS	2018г, Нидерланды	Ретроспективное исследование (n=38)	Уровни sST2 были значительно выше у данной группы пациентов непосредственно перед имплантацией LVAD и существенно снизились во время поддержки LVAD. sST2 может быть использован в качестве биомаркера для мониторинга результатов терапии.	37
Tseng CCS	2018г, Нидерланды	Поперечное исследование (n=38)	Наблюдалась выраженная активация ИЛ-33/ST2 сигнального пути в миокарде пациентов с тяжелой ХСН. При этом не наблюдалось корреляции между уровнем sST2 периферической крови и выраженностью кардиального фиброза.	38
Pascual-Figal DA	2009г, Испания	Ретроспективное исследование (n=99)	Повышенный уровень sST2 — фактор риска ВСС у амбулаторных пациентов с легкой или умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка.	42

Сокращения: ББ — бета-блокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ОШ — отношение шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, LVAD — искусственный левый желудочек сердца, RR — относительный риск, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2.

руются во время воспаления, регулируют активность ИЛ-33, расщепляя fIL-33 до биологически высоко-активных зрелых форм *in vivo* [15]. Регулирование биоактивности ИЛ-33 с помощью сериновых протеаз нейтрофилов может быть особенно важным при стерильном нейтрофильном воспалении, которое, как считается, вносит вклад в патогенез ряда острых и хронических заболеваний. В этой же работе было установлено, что расщепление каспазой-1 приводит к инактивации ИЛ-33, а не к активации, как было принято считать ранее.

ST2 и его функциональные свойства

Рецептор ST2 был выделен на 10 лет раньше, чем его лиганд — ИЛ-33 [16]. Tominaga S (1989) сообщил о клоне комплементарной ДНК, который кодирует

белок, очень сходный по последовательности с членами суперсемейства иммуноглобулинов. ST2 преимущественно экспрессируется иммунными клетками, участвующими во врожденном иммунитете, включая тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, естественные клетки-киллеры (NK-клетки). Кроме того, ST2 экспрессируется клетками, участвующими в адаптивном иммунитете, такими как CD4⁺, CD8⁺ и T-регуляторные клетки [17].

ST2 в своей трансмембранной форме экспрессируется главным образом на тучных клетках и клетках Th2 и связан с их важными функциями. Кроме трансмембранной формы, посредством альтернативного процессинга происходит формирование растворимой формы.

У человека существует четыре изоформы ST2, две из которых можно назвать основными: трансмембранная — ST2L и растворимая — sST2. Все четыре изоформы образуются из одного транскрипта, для каждой из которых существует уникальный промотор, определяющий результат транскрипции. ИЛ-33 передает сигналы и запускает реакции через рецептор ST2L. Растворимая изоформа sST2 действует как рецептор-ловушка для свободного ИЛ-33, предотвращая передачу сигналов ST2/ИЛ-33 [18].

Связь ИЛ-33/ST2

Особенности взаимодействия ИЛ-33 и ST2 изучали Sanada S, et al. (2007). Ими было установлено, что ИЛ-33 представляет собой белок, индуцируемый биомеханическими триггерами и синтезируемый преимущественно сердечными фибробластами. Он является антагонистом ангиотензина II и фенилэфрина, что делает его способным подавлять гипертрофию миокарда. Авторы эксперимента создавали у мышей перегрузку миокарда давлением, при этом у части животных была заблокирована передача сигнала ИЛ-33/ST2. В этой группе наблюдали более выраженную гипертрофию и дилатацию левого желудочка, более выраженный фиброз и снижение выживаемости по сравнению с контрольной группой. По-видимому, взаимодействие ИЛ-33/ST2 активно на фоне перегрузки давлением. Кроме того, лечение рекомбинантным ИЛ-33 уменьшало гипертрофию и фиброз и улучшало выживаемость в контрольной группе, но не у особей с заблокированной передачей сигнала ИЛ-33/ST2. Это позволило отнести взаимодействие ИЛ-33/ST2 к механически активируемой кардиопротекторной паракринной системе [19]. В этом же исследовании было определено, что введение sST2 дозозависимо снижало антигипертрофический эффект ИЛ-33, что позволило рассматривать его как рецептор-ловушку.

В ряде клинических исследований была показана связь повышенного уровня sST2 и заболеваний, характеризующихся фиброзом [20, 21]. Оба типа клеток — кардиомиоциты и фибробласты — ответственны за синтез ИЛ-33 и sST2, а уровни их экспрессии увеличиваются в ответ на миокардиальный стресс. Эта подтверждается тем, что неоднократно фиксировались высокие концентрации sST2 у пациентов с инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью, коррелировавшие с параметрами величины инфаркта, сердечной дисфункции, гемодинамических и нейрогормональных нарушений [22, 23]. В связи с этим имеются основания считать, что sST2 является биомаркером неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [24].

Имеющиеся данные о взаимодействии ИЛ-33/ST2 показали, что оно вовлечено во множество био-

логических процессов, таких как развитие и регуляция иммунного ответа, восстановление нормального гомеостаза тканей путем поддержания процесса заживления ран [25]. Однако сигнальный путь ИЛ-33/ST2 может также приводить к потере баланса между процессами системного воспаления и регенерации тканей. В конечном итоге это приводит к ремоделированию, что является признаком фиброза.

Кроме данных об антифибротических и антигипертрофических эффектах, были получены сведения о влиянии ИЛ-33 на снижение апоптоза кардиомиоцитов [26]. ИЛ-33 дозозависимо снижал долю погибших вследствие гипоксии кардиомиоцитов. Его защитные свойства нейтрализовались при добавлении sST2, при этом сам sST2 не индуцировал апоптоз независимо от его выраженности, что подтверждало гипотезу о рецепторе-ловушке. Дополнительное антиапоптотическое свойство ИЛ-33 заключается в снижении уровня каспазы-3, активация которой играет одну из ключевых ролей в процессе апоптоза, и активации антиапоптотических факторов, таких как нуклеарный фактор κ B (NF- κ B).

Более подробно процесс воздействия ИЛ-33 на фибробласты рассмотрели в своём эксперименте Zhu J и Carver W (2012) [27]. Они изолировали сердечные фибробласты крыс, которые затем инкубировали с различными концентрациями ИЛ-33, основываясь на ранее опубликованных сведениях. В течение 24 ч было зафиксировано значительное снижение миграционной способности сердечных фибробластов крыс после использования более высоких концентраций ИЛ-33. При этом ИЛ-33 не повлиял на экспрессию большинства интерстициальных коллагенов (I и III типа) при воздействии на изолированные сердечные фибробласты крыс.

Связь ИЛ-33/ST2 и ХСН

Имеются сведения о том, что повышенные уровни sST2 ассоциируются с неблагоприятными исходами при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. и при ХСН [28]. Прогностическое значение растворимой формы ST2 было изучено Ку В, et al. (2012) [29], обследовавшими когорту из 1141 пациента с ХСН различной этиологии. Уровень ST2 определялся однократно. Было установлено, у пациентов с повышенным уровнем ST2 ХСН протекала более тяжело, и был также увеличен риск смерти или трансплантации сердца. Риск неблагоприятных исходов, связанный с повышением уровня ST2, оказался более выраженным у пациентов с неишемической этиологией ХСН (скорректированный относительный риск = 1,7; 95% доверительный интервал 1,4–2,0; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами с ишемическими причинами ХСН (скорректированный относительный риск = 1,3; 95% доверительный интервал 1,0–1,6; $p = 0,024$). Кроме того, совместное применение ST2

с N-терминальным предшественником натрийуретического пептида в модели было более эффективным инструментом для определения прогноза, чем использование данных биомаркеров в отдельности.

Так как повышение sST2 указывает на процессы ремоделирования миокарда, то возникает вопрос, изменяется ли этот параметр при применении антиремоделирующей терапии у пациентов с ХСН, а именно ББ, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Имеются данные, что увеличение дозы ББ напрямую связано с последующим снижением sST2 и изменением индексов ремоделирования желудочков [30]. Предпринимались попытки более подробной оценки зависимости уровней sST2 от дозировки ББ и их влияния на прогноз. В исследовании Gaggin HK, et al. (2013) оценивали исходные значения sST2 и конечную достигнутую дозировку ББ. Средняя частота сердечно-сосудистых событий была самой низкой для пациентов с низкими исходными значениями sST2, которые получали высокие дозы ББ. Промежуточный результат был получен у пациентов с низкими значениями sST2, у которых титрование ББ не было доведено до высоких доз, и пациентов с повышенными значениями sST2, получавших высокие дозы ББ. Самая высокая частота сердечно-сосудистых событий наблюдалась у участников исследования с высокими исходными концентрациями sST2, получающих низкие дозы ББ. Возраст, пол, скорость клубочковой фильтрации и уровни N-терминального предшественника натрийуретического пептида не влияли на результаты определения прогноза [31]. Фактически, пациенты с самым высоким риском последующих сердечно-сосудистых событий были идентифицированы по повышенному исходному значению sST2, но максимальный контроль риска не был полностью реализован у тех, кто не получал достаточной дозы ББ. В этом же исследовании не было обнаружено взаимосвязи между терапией АМКР и значениями sST2. Однако в более ранних исследованиях было доказано снижение степени фиброза и улучшение сердечной функции, а следовательно, благоприятное влияние на прогноз при применении АМКР [32].

Anand IS, et al. (2014) изучали прогностическое значение изменений уровня sST2 под действием терапии валсартаном. Было получено, что выраженное нарастание вероятности неблагоприятных исходов начиналось с уровня sST2, превышающего 33,2 нг/мл. Исходные значения sST2 были выше у мужчин, чем у женщин, но при этом взаимосвязь между уровнем sST2 и исходами для пациентов обоих полов была одинакова. Отмечено, что в группе валсартана по сравнению с группой плацебо были более низкие значения sST2. Важным результатом исследования также является то, что повышение уровня указанно-

го биомаркера в крови приводило к увеличению вероятности сердечно-сосудистых событий, тогда как его снижение не влияло на прогноз [33].

Однако имеются наблюдения и об обратных эффектах, в которых снижение sST2 в периферической крови указывало на снижение вероятности неблагоприятных исходов, что свидетельствует о недостаточной изученности данной проблемы [34].

Неэффективность использования ST2 для определения субклинической дисфункции сердца у здоровых пациентов с нормальными результатами эхокардиографии была определена в исследовании Nah EH, et al. [35]. Авторы объясняют это вариабельностью причин незначительного повышения ST2 в организме, следовательно, анализ уровня рассматриваемого биомаркера у здорового человека крайне затруднителен. Подобные результаты были получены при исследовании небольшой группы пациентов с ранними формами ХСН (n=44) и отсутствием анамнеза декомпенсаций состояния [36]. Кроме того, все пациенты с ХСН были разделены на тех, кто получал ББ (карведилол), и тех, кто не получал ББ из-за наличия противопоказаний (n=19). По результатам исследования не было выявлено связи между кардиопротективным эффектом карведилола и уровнями ИЛ-33 и sST2 в сыворотке.

Tseng CCS, et al. (2016) оценили уровни sST2 у пациентов в терминальной стадии ХСН, а затем повторили исследование после имплантации искусственного левого желудочка сердца (LVAD). Уровни sST2 были значительно выше у данной группы пациентов непосредственно перед имплантацией LVAD (медиана 74,2 нг/мл) и существенно снизились во время поддержки LVAD до 29,5 нг/мл ($p < 0,001$). Большинство пациентов достигло нормализации уровня sST2 спустя 3 мес. после имплантации LVAD. Исходный уровень sST2 не коррелировал ни с одним из протестированных клинических факторов (пол, этиология и продолжительность ХСН, функция правого желудочка и почек), что, по всей видимости, может быть объяснено степенью фиброза миокарда. Авторы сделали вывод о возможности использования sST2 в качестве биомаркера для мониторинга результатов терапии [37].

В более позднем исследовании Tseng CCS, et al. (2018) поставили задачу определить взаимосвязи между фиброзом и передачей сигналов ИЛ-33/ST2 у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью непосредственно перед имплантацией LVAD. Это было необходимо для прогнозирования обратного ремоделирования миокарда и в конечном итоге выявления пациентов, у которых может произойти восстановление сердечной функции после имплантации LVAD. Уровень мПНК sST2 сильно и положительно коррелировал с гистологической выраженностью фиброза ($r=0,43$, $p=0,001$) и уровнем мПНК

трансформирующего ростового фактора бета-1 миокарда ($r=0,54$, $p=0,001$) — профибротической сигнальной молекулой. Сильные корреляции были также обнаружены между уровнями мРНК миокардиального ИЛ-33 и степенью фиброза ($r=0,46$, $p=0,007$) и профибротическими сигнальными белками фактора роста соединительной ткани и трансформирующего ростового фактора бета-1 ($r=0,81$, $p<0,001$ и $r=0,84$, $p<0,001$, соответственно). Однако значимой корреляции между степенью сердечного фиброза и уровнями sST2 в плазме при этом обнаружено не было ($r=-0,19$, $p=0,264$) [38]. Полученные в данном исследовании результаты могут трактоваться двояко. Во-первых, отсутствие связи фиброза с растворимым ST2 в плазме свидетельствует о том, что уровни циркуляции в большей степени связаны с иными факторами, но не фиброзом сердца. Другое объяснение того, что sST2 в плазме и фиброз не коррелировали, может заключаться в том, что общий плохой статус пациентов с терминальной стадией ХСН является основным определяющим фактором уровней sST2. Возможно, у пациентов с менее тяжелой сердечной недостаточностью и без сопутствующих заболеваний, влияющих на ST2, уровни sST2 в плазме могут больше соответствовать степени сердечного фиброза.

Взаимосвязь уровней sST2 и вероятности внезапной сердечной смерти при ХСН

Предпринималась попытка определить, может ли sST2 применяться для идентификации пациентов с риском внезапной сердечной смерти (ВСС). На данный момент для этих целей принято опираться на ФВ левого желудочка, продолжительность комплекса QRS на электрокардиограмме и наличие неустойчивой желудочковой тахикардии [39]. Тем не менее механизм ВСС остаётся неясным, и необходимы дополнительные диагностические тесты для замены или дополнения существующих в настоящее время инструментов для лучшего прогнозирования этого осложнения у пациентов с ХСН. Ранее было обна-

ружено, что концентрация sST2 позволяет прогнозировать уровень смертности при остром коронарном синдроме [40], а также при долгосрочном наблюдении за пациентами после приступа острой сердечной недостаточности [41].

Результаты исследования Pascual-Figal DA, et al. (2009) показали, что повышенный сывороточный уровень sST2 был прогностическим фактором ВСС у амбулаторных пациентов с легкой или умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка. Прогностическая ценность sST2 не зависела от других клинических переменных и, что важно, предоставляла дополнительную информацию при наличии данных об уровне N-терминального предшественника натрийуретического пептида. Независимыми предикторами летального исхода выступали также диаметр левого предсердия и скорость клубочковой фильтрации [42].

Заключение

К настоящему моменту имеющиеся данные указывают на то, что взаимодействие ИЛ-33/ST2 в определенной степени связано с кардиальным фиброзом и хроническим субклиническим воспалением. sST2 можно рассматривать в качестве прогностического биомаркера у пациентов с ХСН II-III функционального класса и использовать для контроля эффективности антиремоделлирующей терапии, в т.ч. инвазивного лечения у пациентов с тяжелой ХСН. Для групп риска среди здорового населения и пациентов с начальными и терминальными формами ХСН результаты исследований прогностического значения sST2 неоднозначны, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований и определения границ эффективного использования указанных биомаркеров.

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

Литература/References

1. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368-78. doi:10.1038/nrcardio.2016.25.
2. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
3. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who Has Advanced Heart Failure? Definition and Epidemiology. *Congest Heart Fail*. 2011;17(4):160-8. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00246.x.
4. Taylor C, Ordóñez-Mena JM, Roalke AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019;364:I223. doi:10.1136/bmj.I223.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399-410. doi:10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25.2.
7. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(9):106-10. (In Russ.) Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический Архив*. 2016;88(9):106-10. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
8. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116:1254-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
9. Provotorov VM, Budnevsky AV, Semenkova GG, Shishkina SV. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2015;93(2):5-9. (In Russ.) Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенова Г.Г., Шишкина С.В. Провоспалительные цитокины при сочетании с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая Медицина*. 2015;93(2):5-9.
10. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res*. 2011;89:265-72.
11. Onda H, Kasuya H, Takakura K, et al. Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Cerebr Blood Flow Met*. 1999;19:1279-88. doi:10.1097/00004647-199911000-00013.

12. Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol*. 2003;163:69-79. doi:10.1016/S0002-9440(10)63631-0.
13. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479-90. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
14. Li D, Guabiraba R, Besnard AG, et al. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1422.e11-32. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.011.
15. Lefrancais E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl AcadSci USA*. 2012;109:1673-8. doi:10.1073/pnas.1115884109.
16. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. 1989;258:301-4.
17. Carrasco GT, Morales RA, Pérez F, et al. Alarmin[†] immunologists: IL-33 as a putative target for modulating T cell-dependent responses. *Front Immunol*. 2015;6:232. doi:10.3389/fimmu.2015.00232.
18. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:475. doi:10.3389/fimmu.2017.00475.
19. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538-49. doi:10.1172/JCI30634.
20. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S, et al. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2003;124(4):1206-14. doi:10.1378/chest.124.4.1206.
21. Andersson C, Preis SR, Beiser A, et al. Associations of circulating growth differentiation factor-15 and ST2 concentrations with subclinical vascular brain injury and incident stroke. *Stroke*. 2015;46(9):2568-75. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009026.
22. Skvortsov AA, Protasov VN, Narusov OYu, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(1):48-58. (In Russ.) Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления опухоленности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48-58. doi:10.18565/cardio.2017.1.48-58.
23. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome — There is Meat on the Bone. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270.
24. McCarthy CP, Januzzi Jr. Soluble ST2 in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14:41-8. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.005.
25. Ueha S, Shand FHW, Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis. *Front Immunol*. 2012;3:71. doi:10.3389/fimmu.2012.00071.
26. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2:684-91. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240.
27. Zhu J, Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. *Cytokine*. 2012;58:368-79. doi:10.1016/j.cyto.2012.02.008.
28. Grakova EV, Kopieva KV, Teplyakov AT, et al. Clinical use of the new biomarker ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic genesis: an exercise test. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):12-8. (In Russ.) Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т. и др. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):12-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-12-18.
29. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4:180-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
30. Huang WP, Zheng X, He L, et al. Role of Soluble ST2 Levels and Beta-Blockers Dosage on Cardiovascular Events of Patients with Unselected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chin Med J (engl)*. 2018;131(11):1282-8. doi:10.4103/0366-6999.232819.
31. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and β -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6:1206-13. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
32. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:243-50.
33. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7:418-26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
34. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:32-8.
35. Nah EH, Cho S, Kim S, et al. Reference interval and the role of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) in subclinical cardiac dysfunction at health checkups. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(11):e23461. doi:10.1002/jcla.23461.
36. Firozabadi N, Dashti M, Dehshahri A, et al. Biomarkers of IL-33 and sST2 and Lack of Association with Carvedilol Therapy in Heart Failure. *Clin Pharmacol*. 2020;12:53-8. doi:10.2147/CPAA.S256290.
37. Tseng CCS, Huibers MM, Gaykema L, et al. Soluble ST2 levels in end-stage heart failure and during LVAD support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(4S Abstract Supplement Issue):S12. doi:10.1016/j.healun.2016.01.035.
38. Tseng CCS, Huibers MM, Kuik J, et al. The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-fibrotic Remodeling of the Myocardium. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(1):15-21. doi:10.1007/s12265-017-9775-8.
39. Ponikwowski 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
40. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1936-44.
41. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1458-65.
42. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. 2009;54(23):2174-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041.



Роль исследований реальной клинической практики в доказательной кардиологии

Павлова Т. В.

Внедрение принципов доказательной медицины в практическое здравоохранение дает врачам возможность использовать в своей повседневной практике терапевтические подходы, которые доказали свою эффективность в специально спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях. При этом необходимо оценивать возможность использования лекарственного препарата у конкретного пациента в соответствии с дизайном проведенных клинических испытаний и строго следовать инструкции по его применению. Решения о выборе препарата должны основываться на критическом подходе к качеству имеющихся данных эффективности и безопасности, полученных в популяции, наиболее приближенной к пациенту. Кроме того, врачам следует регулярно проводить анализ доступной научной информации, обращая особое внимание на ее качество. Преимущества, недостатки, ограничения и методологические сложности, связанные с наблюдательными исследованиями, должны тщательно анализироваться при интерпретации их результатов. При этом соответствие итогов исследований реальной клинической практики выводам регистрационных испытаний свидетельствует о высокой воспроизводимости терапевтического эффекта лекарственного препарата.

Ключевые слова: клинические исследования, реальная клиническая практика, прямые оральные антикоагулянты.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке ОА "Байер" (PP-M_RIV-RU-0051-1).

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0003-3301-1577.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ptvsam63@mail.ru

АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, ДМ — доказательная медицина, КИ — клиническое исследование, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 13.08.2021

Рецензия получена 18.08.2021

Принята к публикации 05.09.2021



Для цитирования: Павлова Т. В. Роль исследований реальной клинической практики в доказательной кардиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4636. doi:10.15829/1560-4071-2021-4636

Role of real-world evidence studies in cardiology

Pavlova T. V.

The introduction of evidence-based medicine into practical healthcare provides physicians with the opportunity to use treatment approaches, which have been proven to be effective in randomized controlled trials. In this case, it is necessary to consider using the medication in a particular patient in accordance with the design of clinical trials and strictly follow the instructions. Drugs should be critically selected with focus on quality of available efficacy and safety data obtained in the population closest to a patient. In addition, clinicians should regularly review the available data with particular regard to its quality. The advantages, disadvantages, limitations and methodological problems of observational studies should be carefully considered during the interpretation of results. At the same time, the compliance of the results of real-world evidence studies with registration trial data indicates a high reproducibility of medication effects.

Keywords: clinical trials, routine clinical practice, direct oral anticoagulants.

Relationships and Activities. This publication was supported by OA Bayer (PP-M_RIV-RU-0051-1).

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577.

Corresponding author: ptvsam63@mail.ru

Received: 13.08.2021 **Revision Received:** 18.08.2021 **Accepted:** 05.09.2021

For citation: Pavlova T. V. Role of real-world evidence studies in cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4636. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4636

Современная кардиология в значительной степени является точной наукой, и выбор тактики ведения пациента должен базироваться на знании результатов исследований, проведенных с использованием основополагающих принципов доказательной медицины (ДМ). Недостаточная информированность врачей о современных подходах к обследованию и лечению пациентов негативно отражается на их состоянии и долгосрочном прогнозе. Кардиология как наука, основанная на доказательствах, в настоящее время развивается наиболее активно, опережая другие

области медицины, и все достижения, полученные с использованием данной научной стратегии, должны применяться в реальной клинической практике.

Понятие "доказательная медицина" было предложено в 1990г учеными из университета McMaster University (г. Торонто, Канада) и означает технологию сбора, анализа, обобщения и интерпретации медицинской информации, позволяющей принимать научно доказанные решения относительно профилактики, диагностики и терапии различных заболеваний [1]. Однако попытки научного обоснования

процесса лечения предпринимались достаточно давно, и датой рождения ДМ большинство исследователей считают 1830г, когда французский врач Пьер Луи (Pierre Louis) усомнился в эффективности кровопускания при лечении острой пневмонии и на основе клинических наблюдений доказал, что данный вид вмешательства оказывает лишь незначительный эффект [2]. В результате использование кровопускания, применявшегося на протяжении столетий, было постепенно прекращено. К этому времени были разработаны и основные принципы статистической обработки биологических данных, а Жюль Гавар (Jules Gavarret) в 1840г первым применил их в медицине. Он подчеркивал, что вывод о преимуществе одного метода лечения перед другим должен вытекать из результатов, полученных в процессе наблюдения за достаточным количеством пациентов, лечившихся по сравниваемым методикам, при этом различие в эффективности должно превышать определенную пороговую величину, которая зависит от числа наблюдений [2]. Таким образом, Ж. Гавар фактически разработал статистический метод, на котором до настоящего времени основывается ДМ.

Конец XIXв и начало XXв отмечены активным развитием научного подхода к экспериментальному подтверждению исходной исследовательской гипотезы. Работы К. Бернара (1813-1878), И. М. Сеченова (1829-1905), И. П. Павлова (1849-1936) свидетельствуют об изучении различных физиологических и метаболических процессов посредством тщательно спланированных экспериментов на животных. В медицинских клиниках стали открываться исследовательские лаборатории, в которых врачи могли проводить параклинические испытания. В 1898г И. Фибигер (1867-1928) выполнил работу, в ходе которой сравнивались результаты лечения дифтерии в двух группах больных — получавших и не получавших терапевтическую сыворотку. В то время данная работа осталась незамеченной, однако сейчас историки считают ее первым примером сравнительного испытания в медицине. И только еще через 50 лет (1948г) были опубликованы результаты контролируемого исследования, посвященного изучению эффекта стрептомицина у больных туберкулезом, которое соответствовало методологическим стандартам рандомизации и статистического анализа, действующим в настоящее время [3].

Середина XXв ознаменовалась появлением целого ряда новых методов лечения различных заболеваний, разработчики которых обычно обосновывали целесообразность их внедрения только тем, что эффективность нового метода вытекает из существующих знаний о патогенезе болезни. Однако впоследствии было показано, что часть этих методов лечения бесполезна, а некоторые из них даже опасны. Самые драматичные последствия были зарегистрированы

для вещества талидомид — небарбитуратного седативного средства, которое в конце 1950-х годов вывела на рынок Западной Германии компания Chemie Grünenthal. Данный препарат наиболее широко применялся у беременных женщин в качестве противорвотного средства при утренней тошноте, и объем его продаж измерялся тоннами — только за 1960г было продано 14,6 тонн талидомида. По различным подсчетам, данное лекарственное средство стало причиной тяжелых аномалий внутриутробного развития у 8-12 тыс. детей, при этом 40% младенцев умерли в течение первого года жизни. Кроме того, было зафиксировано и увеличение числа выкидышей. Разработчики талидомида вывели его в широкую клиническую практику, выполнив исследования лишь на лабораторных животных (мышях). Однако последующие испытания установили, что реакция на лекарственные средства у различных видов животных проявляется по-разному. Например, мыши оказались менее чувствительны к талидомиду, чем приматы или кролики [4-6].

История с талидомидом серьезно повлияла на отношение к тестированию лекарств. Фармацевтические компании начали изучать действие препаратов *in vitro*, а также увеличили число видов животных для проверки влияния лекарственных субстанций на организм. Кроме того, была окончательно установлена необходимость следующего этапа тестирования — оценки эффективности и безопасности препаратов у людей в специально спланированных клинических исследованиях (КИ) с включением достаточного числа пациентов. Контролируемые испытания с применением рандомизации приобрели статус “золотого стандарта” исследований, посвященных оценке действия терапевтических вмешательств. В последние годы многие методологические аспекты проведения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) значительно усовершенствовались, и в первую очередь это относится к методам статистического анализа полученных данных.

В настоящее время процесс создания и изучения лекарственных средств представляет собой длительный многоступенчатый процесс. На начальных этапах разработки проводятся так называемые доклинические исследования — химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие испытания *in vitro* и/или на лабораторных животных. Целью этих этапов является получение данных об эффективности и безопасности препаратов, однако они не дают достоверной информации о действии изучаемых субстанций в организме человека, т.к. фармакокинетические характеристики и реакция органов и систем на лекарства у лабораторных животных и человека отличаются. Поэтому следующим обязательным этапом изучения препарата является проведение клини-

ческих испытаний у человека, которые длятся, как правило, в течение нескольких лет. Выделяют четыре основные фазы клинического исследования:

- Фаза I — первые испытания лекарственного средства на людях, как правило — на здоровых добровольцах, при этом их число составляет несколько десятков. Эта фаза оценивает фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, переносимость, безопасность, наличие терапевтического действия, а иногда и первоначальные показатели эффективности у людей.

- Фаза II изучает эффективность и безопасность препарата у пациентов с конкретным заболеванием без сопутствующей патологии, а также определяет терапевтический уровень дозирования. На данном этапе количество пациентов исчисляется, как правило, сотнями.

- Фаза III — клинические испытания проводятся, как правило, в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран на больших группах пациентов (тысячи испытуемых) различного возраста, с разнообразной сопутствующей патологией. Исследования фазы III являются рандомизированными контролируемыми, и в них изучаются все аспекты лечения, включая оценку показателя риск/польза. По их итогам часто принимается решение о регистрации или отказе в регистрации лекарственного препарата, вследствие чего РКИ III фазы нередко называют “регистрационными”. Кроме того, на основании результатов РКИ III фазы создается инструкция по применению конкретного лекарственного препарата, а также могут быть изменены клинические рекомендации по ведению пациентов соответствующего профиля.

- Фаза IV — клинические исследования, которые проводятся уже после внедрения препарата в широкую клиническую практику. Испытания этой фазы также называют “постмаркетинговыми”, и они преследуют несколько целей — дополнительное изучение препаратов в популяциях пациентов, малопредставленных в рандомизированных исследованиях; определение распространенности и особенностей течения заболевания, демонстрация пользы нового препарата с точки зрения экономики здравоохранения; выявление ранее неизвестных побочных эффектов и факторов риска, которые могут послужить гипотезой для проведения последующих РКИ; оценка соответствия лечения в реальной практике клиническим рекомендациям. Соответственно, безопасность и эффективность лекарственного средства могут периодически пересматриваться на основании новых клинических данных по его пострегистрационному применению [7].

Обязательным требованием к проведению любого КИ является соблюдение основополагающих этических принципов Хельсинкской Декларации, Правил GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая Клиническая Практика) и действующих нормативных требований [8]. Неуклонно должен соблюдаться принцип приоритета прав, безопасности и здоровья испытуемого над интересами науки и общества. Испытуемый может быть включен в КИ только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами исследования, а также прекратить участие в клиническом исследовании в любой момент, отзывав свое согласие.

На различных этапах изучения лекарственных препаратов применяются КИ различных дизайнов — для III фазы используются, как правило, РКИ, в то время как для IV фазы — наблюдательные КИ, среди которых выделяют когортные исследования, исследования случай-контроль, кросссекционные исследования. Регистрационные и постмаркетинговые испытания имеют различные цели, используют разные подходы к формированию групп пациентов и методы статистической обработки полученных данных и, следовательно, характеризуются различной степенью доказанности полученных результатов. Для визуализации роли КИ различного дизайна в ДМ используется пирамида доказательств (рис. 1), из которой следует, что в настоящее время инструментом получения максимальной степени доказательств считается РКИ, т.к. реальную эффективность лечения можно оценить только при использовании рандомизации [9]. Данная процедура обеспечивает равномерное распределение пациентов на группы вмешательства и контроля по известным параметрам и, следовательно, позволяет минимизировать влияние вмешивающихся факторов и систематические ошибки. В итоге вследствие рандомизации проис-



Рис. 1. Пирамида достоверности доказательств клинических исследований.

Примечание: адаптировано из [9].

Сокращение: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

ходит сравнение сопоставимых по основным клиническим характеристикам групп больных, которые имеют известные различия лишь по факту приема изучаемого препарата. Кроме того, заслепление назначенного лечения, которое, как правило, используется в дизайне РКИ, снижает предвзятость при последующем анализе данных. Таким образом, РКИ устанавливают наличие причинно-следственных связей между применяемым препаратом и развитием исходов. Однако у РКИ есть и ряд недостатков — например, они не позволяют выявить отсроченные и редкие побочные эффекты изучаемых препаратов и установить последствия их длительного использования. Кроме того, в РКИ редко включается >10 тыс. человек, а их длительность обычно составляет <5 лет. РКИ могут значительно различаться между собой по качеству вследствие различий по мощности, выбору препарата сравнения, оценки исходов, использования различных статистических методов расчета, определения первичных и вторичных конечных точек, общего протокола исследования. Также необходимо помнить, что результаты конкретного РКИ применимы к тем больным, которые наиболее приближены по характеристикам к пациентам, принимавшим в нем участие, а экстраполяция итогов РКИ на более широкую популяцию пациентов имеет ограничения с точки зрения ДМ.

Следовательно, необходимо дальнейшее изучение лекарственных препаратов в повседневной клинической практике с целью дополнения недостающих данных об их эффективности и безопасности. Грамотно спланированные наблюдательные КИ имеют большое значение для клинической медицины, т.к. включают многочисленную и репрезентативную, т.е. соответствующую реальной клинической практике и разнородную по своим характеристикам, популяцию пациентов, оценивают широкий спектр клинических исходов и действие препарата в редких подгруппах пациентов, которые обычно исключаются из РКИ и позволяют выявить дополнительные эффекты исследуемого препарата, неотмеченные в РКИ, но имеющие потенциально важное клиническое значение. Тем не менее наблюдательные исследования имеют существенные методологические ограничения для сравнения стратегий лечения. Кроме того, они имеют разную степень внутренней валидности вследствие исходных различий в источниках данных, базовых характеристиках пациентов, в методологии исследования и алгоритмах оценки исходов. Отсутствие рандомизации может приводить к наличию систематических различий между группами как по известным, так и по неизвестным параметрам. Таким образом, все перечисленные выше обстоятельства могут оказывать существенное влияние на результаты КИ и сопровождаться возникновением систематических ошибок. Важно отметить,

что исследования реальной клинической практики не могут подменять собой результаты РКИ при принятии решений о назначении тех или иных препаратов и не имеют силы опровергать или подтверждать данные РКИ.

В первую очередь необходимо обращать внимание на такую характеристику дизайна КИ, как тип наблюдения за пациентами — проспективный или ретроспективный (исторический), т.к. этот параметр является важнейшим фактором, влияющим на степень доказанности результатов. Среди исследований реальной клинической практики наиболее высоким уровнем доказанности обладают проспективные наблюдательные исследования. Пациенты последовательно набираются в сравниваемые группы в соответствии с критериями, изложенными в протоколе конкретного КИ. Далее группы наблюдаются в течение определенного времени, после чего фиксируются исходы, которые наступают после включения пациентов в исследование. Заранее планируются алгоритмы оценки переменных и конечных точек, а также статистические подходы к выявлению и анализу полученных данных, что обеспечивает надежность полученных результатов. Все это делает результаты наиболее точными и приближает их качество к РКИ. Ретроспективный дизайн допускает возможность применения различных методов статистической обработки, которые выбраны уже после наступления исходов и окончания набора данных, что значительно снижает достоверность полученных результатов.

Однако в реальной клинической практике наиболее распространены ретроспективные наблюдательные исследования, анализы баз данных и регистры, которые позволяют изучить большие популяции в различные, в т.ч. и очень длительные, сроки. Тем не менее значительным недостатком таких исследований является наличие выраженных смещающих факторов. Например, в настоящее время широко распространены наблюдательные КИ, которые представляют собой анализ баз данных страховых заявок. Однако информация такого рода не является наблюдением за пациентом или историей его болезни, содержащей необходимые клинические данные. Страховые заявки — это финансовые документы, которые подаются в страховую компанию для получения денежного возмещения за полученные пациентом лекарственные препараты. Для этих документов характерны ошибки в кодировании, влияние «человеческого фактора», пропуски важных данных о пациенте при заполнении. Кроме того, исказить результаты итогового анализа могут такие факторы, как различия в режиме назначения лекарственных средств в инструкции по применению, предпочтения конкретного врача при назначении препаратов, сопутствующие заболевания пациентов и многое другое. В такой ситуации вычленив действие кон-

Таблица 1

Достоинства и недостатки различных дизайнов с точки зрения ДМ

№	Дизайн	Достоинства	Недостатки
1	Рандомизированные контролируемые исследования	- Минимизация влияния различий в базовых характеристиках пациентов и снижение риска систематической ошибки при получении результатов - Контроль над вмешательством - Контроль над конечными точками - Непредвзятый анализ данных	- Сложность выполнения - Внешняя валидность - Большие финансовые затраты - Ограниченный размер выборки - Небольшой период наблюдения
2	Проспективные наблюдательные исследования	- Устанавливает взаимосвязь событий - Оценивает несколько результатов - Контроль за отбором пациентов - Контроль за изучаемыми параметрами и конечными точками	- Требуется большая выборка - Высокая стоимость - Кропотливость - Непригодно для редких исходов - Риск смещения
3	Ретроспективные наблюдательные исследования	- Отслеживает последовательность событий - Оценивает несколько результатов - Менее дорого и менее продолжительно (в сравнении с проспективным)	- Необходим большой размер выборки - Меньший контроль над отбором пациентов - Недостаточно корректное и полное измерение параметров, в т.ч. ключевых переменных - Риск значительного смещения
4	Серия случаев	- Представляет практический интерес - Не требует финансовых затрат	- Отсутствие группы сравнения - Невозможно установить риск, распространенность, заболеваемость

кретного лекарственного препарата представляется возможным далеко не всегда. По сравнению с проспективными наблюдательными КИ, ретроспективные КИ имеют больший риск систематических ошибок. И даже использование различных статистических методик “псевдорандомизаций”, а также использование многочисленных выборок пациентов не может нивелировать эти недостатки. Именно поэтому ретроспективные наблюдательные КИ имеют низкий уровень доказательности в клинических рекомендациях и не могут быть основанием для принятия решения при выборе терапии (рис. 1).

Определенный интерес, безусловно, представляют и описательные исследования — т.е. представление клинического случая или серии случаев. Как правило, такие работы публикуются, когда врач-исследователь встречается с одним или несколькими редкими примерами какого-либо заболевания или состояния. При этом данные исследования представляют в основном практический, а не научный интерес. Сильные и слабые стороны КИ различного дизайна представлены в таблице 1.

Проследить весь спектр КИ с позиций ДМ можно на примере изучения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), многолетний опыт применения которых позволил накопить большой объем данных о возможностях их использования в различных клинических ситуациях. В настоящее время ПОАК используются по целому ряду показаний — профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при проведении ортопедических хирургических вмешательств, профилактика инсульта и системных ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), лечение тромбоза глубоких вен и/или

тромбоэмболии легочной артерии и профилактики их рецидива, а для ривароксабана одобрен еще ряд показаний — профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома; 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 или заболеванием периферических артерий.

И перед регистрацией каждого из этих показаний были проведены как доклинические исследования, так и РКИ I-III фаз. Например, одобрение использования ПОАК дабигатрана этексилата, апиксабана и ривароксабана у пациентов с ФП было получено после успешного окончания РКИ III фазы RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET AF, соответственно [10-12]. Тем не менее эти РКИ имеют между собой важные различия, касающиеся дизайна, определения конечных точек, характеристик пациентов. Так, популяция больных, включенных в исследование ROCKET AF, характеризовалась наиболее высоким риском ТЭО и кровотечений, а также была наиболее “возрастной” и коморбидной, в то время как пациенты, включенные в РКИ RE-LY и ARISTOTLE, были менее тяжелыми. Этот момент является чрезвычайно важным, т.к. именно характеристики популяции пациентов и определяют степень внешней валидности исследования [13], и в дальнейшем, по итогам проведения регистра РЕКВАЗА, было показано, что популяция РКИ ROCKET AF в наибольшей мере соответствует среднестатистическим характеристикам российской популяции больных

с ФП [14]. Кроме того, в РКИ RE-LY не использовалось ослепление при сравнении дабигатрана этексилата и антагониста витамина К (АВК) варфарина, в то время как РКИ ROCKET AF и ARISTOTLE применялся двойной слепой метод, который является привычным стандартом для РКИ.

Еще одним примером значимых различий в дизайне вышеназванных РКИ было то, что в РКИ ROCKET AF пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) (клиренс креатинина <50 мл/мин) исходно выделялись в отдельную группу и получали ривароксабан в сниженной дозировке — 15 мг/сут., в то время как в РКИ RE-LY и ARISTOTLE наличие у пациента ХБП не являлось определяющим в выборе дозировки. Так, в РКИ RE-LY больные рандомизировались в группы приема дабигатрана этексилата в дозах 110 мг 2 раза/сут. или 150 мг 2 раза/сут. в соотношении 1:1, без учета почечной функции. В РКИ ARISTOTLE для снижения дозы апиксабана необходимо было наличие у больного двух критериев из следующих трех: уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль, масса тела ≤ 60 кг, возраст ≥ 80 лет [9]. Таким образом, только ривароксабан изучался в проспективно изученной сниженной (почечной) дозе в РКИ у пациентов с ФП и ХБП, а полученные результаты по его эффективности и безопасности позволили одобрить к применению сниженную дозировку. Представленные данные еще раз подтверждают тот факт, что прямое сравнение результатов различных РКИ с ПОАК невозможно и, соответственно, не может служить основанием для вывода о преимуществах какого-либо из ПОАК.

Ранее уже было указано, что результаты конкретного РКИ могут быть применимы только для той популяции пациентов, которая в нем изучалась, и простое распространение данных, полученных в РКИ, на более широкий контингент больных не является корректным. Соответственно, изучение ПОАК в повседневной клинической практике продолжается с 2010г, что позволяет дополнить знания об их эффективности и безопасности. С этих позиций значительную доказательную базу у пациентов с ФП имеет ривароксабан, с которым выполнено большее количество наблюдательных проспективных КИ. Примером грамотно спланированного и проведенного наблюдательного КИ является исследование XANTUS POOLED с участием 11121 пациента из 47 стран мира [15]. Наблюдение проводилось с интервалами ~ 3 мес. в течение 1 года. Первичной конечной точкой являлись сообщения о нежелательных явлениях (с отдельным учетом серьезных), включающих и частоту больших кровотечений по определению Международного общества по тромбозу и гемостазу, а также общую смертность. В качестве вторичных конечных точек рассматривали ТЭО и небольшие кровотечения. Сообщения о неблагоприятных исходах

оценивались централизованно специально созданным независимым комитетом специалистов. Кроме того, проводился выборочный аудит качества оценки и первичных данных. Средняя длительность лечения составила 329 сут., и за этот срок у 96,1% больных не развился ни один из исходов: большие кровотечения, инсульт, системные эмболии или смерть. Достаточно низкой была и частота больших кровотечений (1,7 на 100 человеко-лет), включая желудочно-кишечные (0,7 на 100 человеко-лет) и внутричерепные (0,4 на 100 человеко-лет). Низкой была и частота инсульта (0,9 на 100 человеко-лет), включая ишемический (0,2%) и геморрагический (0,6%). В целом умерло 187 человек (1,9 на 100 человеко-лет), преимущественно вследствие декомпенсации сердечной недостаточности и злокачественных новообразований.

В итоге частота неблагоприятных исходов и различных осложнений в КИ XANTUS была сопоставима с такими же показателями в РКИ ROCKET-AF, при этом частота ишемического инсульта, больших кровотечений (в первую очередь — желудочно-кишечных) оказалась ниже. Однако прямое сравнение этих результатов невозможно, т.к. популяции этих исследований значительно отличались — в КИ XANTUS пациенты имели в целом более низкий риск неблагоприятных событий. Кроме того, различными были и подходы к учету неблагоприятных исходов. Однако очевидно, что основные показатели безопасности и эффективности ривароксабана при ФП в повседневной врачебной практике не противоречат итогам РКИ ROCKET AF, ставшего основанием для одобрения препарата к широкому практическому использованию.

КИ SAFIR-AC — еще один пример крупного проспективного наблюдательного КИ, выполненного в достаточно специфичной группе пациентов с ФП — в возрасте 80 лет и старше (средний возраст: 86,0 лет; включая 23% пациентов в возрасте 90 лет и старше) [16]. Ценность этого исследования заключается в том, что ранее безопасность антикоагулянтной терапии в РКИ ПОАК у гериатрических пациентов была изучена недостаточно: в рандомизированных регистрационных исследованиях пациентов старше 80 лет было всего $\sim 15\%$, пациентов старше 90 лет $< 1\%$, и появление отдельно спланированного наблюдательного исследования высокого качества позволяет дополнить данные РКИ по малопредставленной популяции пациентов старческого возраста. На сегодняшний день это единственное проспективное исследование безопасности ПОАК у пациентов гериатрической возрастной группы, и подобные данные отсутствуют у других ПОАК. Исследование SAFIR AC проводилось в 33 гериатрических центрах Франции и включало 995 пациентов, получавших ривароксабан, и 908 пациентов, получавших АВК. Длительность наблюдения составила 1 год. Целью

данного КИ была оценка риска развития кровотечений на фоне приема ривароксабана в сравнении с АВК. По сравнению с АВК в группе ривароксабана риск большого кровотечения был ниже на 47% (отношение рисков (ОР) 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-0,75), также была выявлена тенденция к снижению риска внутримозгового кровоизлияния на 52% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,18-0,82), смертельных кровотечений на 58% (ОР 0,42; ДИ 0,18-0,99), при сопоставимом риске ишемического инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ 0,32-1,80) и смерти от любых причин (ОР 1,05; 95% ДИ 0,82-1,34) с тенденцией к снижению риска.

Заключение

Внедрение принципов ДМ в практическое здравоохранение дает врачам возможность использовать в своей повседневной практике терапевтические подходы, которые доказали свою эффективность в специально спланированных РКИ. При этом необходимо оценивать возможность использования

лекарственного препарата у конкретного пациента в соответствии с дизайном проведенных КИ и строго следовать инструкции по его применению. Решения о выборе препарата должны основываться на критическом подходе к качеству имеющихся данных эффективности и безопасности, полученных в популяции, наиболее приближенной к пациенту. Кроме того, врачам следует регулярно проводить анализ доступной научной информации, обращая особое внимание на ее качество. Преимущества, недостатки, ограничения и методологические сложности, связанные с наблюдательными исследованиями, должны тщательно анализироваться при интерпретации их результатов. При этом соответствие итогов исследований реальной клинической практики выводам регистрационных испытаний свидетельствует о высокой воспроизводимости терапевтического эффекта лекарственного препарата.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке ОА “Байер” (PP-M_RIV-RU-0051-1).

Литература/References

1. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian J Urol.* 2011;27(4):487-9. doi:10.4103/0970-1591.91438.
2. Huth EJ. Jules Gavarret's Principes Generaux de Statistique Medicale. *J R Soc Med.* 2008;101(4):205-12. doi:10.1258/jrsm.2008.081008.
3. STREPTOMYCIN treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 1948;2(4582):769-82.
4. Rehman W, Arfons LM, Lazarus HM. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Ther Adv Hematol.* 2011;2(5):291-308. doi:10.1177/2040620711413165.
5. Rajkumar SV. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(7):899-903. doi:10.4065/79.7.899.
6. Kozulina I, Danilov A, Andrianov V. History, Epidemiology and Clinical Characteristic of Adverse Events. *J Pharmacovigil.* 2018;6(4):1000268. doi:10.4172/2329-68871000268.
7. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med.* 2011;123(5):194-204. doi:10.3810/pgm.2011.09.2475.
8. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. doi:10.1001/jama.2013.281053.
9. Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation.* 2008;118(16):1675-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721357.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
13. Arutyunov GP, Arkhipov MV, Bakalov SA, et al. The place and significance of observational studies of PLA in patients with non-valvular atrial fibrillation from the standpoint of evidence-based medicine. *Heart: a magazine for practicing doctors.* 2016;15(6):441-7. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов С.А. и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательстве. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2016;15(6):441-7. doi:10.18087/rhj.2016.6.2297.
14. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
15. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:141-53. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
16. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart.* 2021;107(17):1376-82. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.



Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения

Черепанова Н.А.^{1,2,3}, Дупляков Д.В.^{1,2}

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является тяжелой и недостаточно диагностируемой патологией, которая приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и в дальнейшем к летальному исходу. В статье рассмотрены основные принципы динамического наблюдения после эпизода тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с целью своевременного выявления ХТЭЛГ. Описаны патогенетические процессы и факторы риска развития данного осложнения, приведены диагностические критерии. Подчеркивается роль ранней диагностики ХТЭЛГ, которая может иметь важное значение в отношении дальнейших исходов. Детально представлена современная стратегия наблюдения за пациентами после ТЭЛА, в которой ключевая роль отводится эхокардиографии — основному методу скрининга. Поэтапный диагностический алгоритм ХТЭЛГ включает в себя комплексный анализ состояния пациента: оценку клинического состояния, измерение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, выполнение кардиопульмонального нагрузочного тестирования, проведение визуализирующих диагностических процедур — вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, ангиопульмонографии и в завершение катетеризации правых отделов сердца.

В статье приведен обзор современных возможностей лечения. ХТЭЛГ — это уникальная форма легочной гипертензии, поскольку она является потенциально излечимой с помощью хирургического вмешательства — легочной тромбэндартерэктомии. Для пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ рекомендована медикаментозная терапия. В настоящее время единственным препаратом с высоким классом доказательности в отношении данной группы пациентов является риоцигуат. Положительное влияние на переносимость физических нагрузок, функциональный класс, гемодинамические показатели было показано в исследованиях CHEST-1, 2. Благоприятный профиль безопасности препарата был также продемонстрирован и в рамках длительного наблюдения в условиях реальной клинической практики, регистре EXPERT. Наличие различных опций в ведении пациентов, развитие мультимодальной стратегии лечения позволяет оказывать качественную помощь пациентам с ХТЭЛГ, и именно быстрая и точная диагностика имеет решающее значение в вопросе своевременно начатого лечения.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, динамическое наблюдение, алгоритм диагностики, эхокардиография, риоцигуат, мультимодальная стратегия лечения.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО “Байер”, PP-ADE-RU-0153-1.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ³ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина, Самара, Россия.

Черепанова Н.А.* — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, кардиолог отделения диализа № 1, кардиолог консультативно-реабилитационного отделения, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 63cherepanova@mail.ru

БАП — баллонная ангиопластика, ДИ — доверительный интервал, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЦГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ЭхоКГ — эхокардиография, NO — оксид азота, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 14.07.2021

Рецензия получена 01.08.2021

Принята к публикации 11.08.2021



Для цитирования: Черепанова Н.А., Дупляков Д.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4588. doi:10.15829/1560-4071-2021-4588

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after an acute pulmonary embolism: fundamental concepts of diagnosis and review of current treatment options

Cherepanova N.A.^{1,2,3}, Duplyakov D.V.^{1,2}

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a severe and underdiagnosed disorder that leads to right ventricular failure and, subsequently, to death. The article discusses the fundamental concepts of monitoring patients after a pulmonary embolism (PE) in order to timely detect CTEPH. The pathogenetic processes, risk factors and diagnostic criteria of this complication are described. The role of early diagnosis of CTEPH, which may be important in relation to further outcomes, is emphasized. A modern strategy for monitoring patients after PE is presented in detail, where echocardiography plays a key role. The stepwise diagnostic algorithm for CTEPH includes a comprehensive analysis of the patient's condition: assessment of clinical status, identification of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels, cardiopulmonary exercise testing, imaging diagnostic procedures (ventilation/perfusion lung scanning, pulmonary angiography) and, finally, right heart catheterization.

The article provides an overview of modern treatment options. CTEPH is a unique type of pulmonary hypertension because it is potentially curable with surgery —

pulmonary thromboendarterectomy. For patients with inoperable or persistent/recurrent CTEPH, medication therapy is recommended. Currently, the only drug with a high class of evidence for this group of patients is riociguat. A positive effect on exercise tolerance, functional class, and hemodynamic parameters has been shown in the CHEST-1,2 studies. The favorable safety profile of the drug was also demonstrated in the long-term follow-up in routine clinical practice (EXPERT registry). The presence of various options in the management of patients and development of a multimodal therapy makes it possible to provide high-quality care to patients with CTEPH, and, namely, fast and accurate diagnosis plays a key role in timely treatment.

Keywords: pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, monitoring, diagnostic algorithm, echocardiography, riociguat, multimodal therapy.

Relationships and Activities. This paper was supported by Bayer, PP-ADE-RU-0153-1.

*Corresponding author:
63cherepanova@mail.ru

¹Samara State Medical University, Samara; ²V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia.

Cherepanova N.A.* ORCID: 0000-0002-7704-0866, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

Received: 14.07.2021 **Revision Received:** 01.08.2021 **Accepted:** 11.08.2021

For citation: Cherepanova N.A., Duplyakov D.V. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after an acute pulmonary embolism: fundamental concepts of diagnosis and review of current treatment options. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4588. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4588

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — распространенная и прогностически весьма неблагоприятная патология, представляющая собой окклюзию легочной артерии (ЛА) или ее ветвей тромботическими массами [1-3]. Заболеваемость ТЭЛА варьирует от 35 до 83 случаев на 100 тыс. населения [4, 5]. Это наиболее распространенная причина кардиоваскулярной смертности после инфаркта миокарда и инсульта и ведущая потенциально предотвратимая причина смерти у пациентов в стационаре [6]. Анализ базы данных пациентов в США показал, что госпитальная смертность при немассивной ТЭЛА и своевременно начатой терапии составляет 2,7%, а при массивной превышает 40% [7]. По данным регистра СИРЕНА госпитальная смертность от ТЭЛА в российских стационарах составляет 9,9% [8].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является грозным и, к сожалению, недостаточно диагностируемым осложнением ТЭЛА [9]. Частота развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА, составляет от 0,1 до 11,8% [10], а по некоторым данным этот показатель может превышать 14% [11]. Свой вклад в проблему диагностики вносит ошибочная классификация заболевания, нередко ХТЭЛГ при первом проявлении может быть определена как острая ТЭЛА [12, 13]. Проведенный Gall H, et al. анализ публикаций и баз данных свидетельствует о недостаточной выявляемости ХТЭЛГ как в США, так и в Европе, а разработанная ими модель прогнозирует дальнейший рост распространенности данной патологии в ближайшее десятилетие [14]. В Российской Федерации от тяжелой ХТЭЛГ в течение 5 лет умирает 10-15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [15]. Поэтому стратегия наблюдения за пациентами после ТЭЛА должна обеспечивать не только предотвращение рецидивов и уменьшение летальных исходов, но и раннее обнаружение ХТЭЛГ [1].

Критерии постановки диагноза ХТЭЛГ и особенности патогенеза

ХТЭЛГ — это тяжелая патология, при которой наблюдается хроническая обструкция крупных/средних ветвей ЛА и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, что в дальнейшем приводит к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА

с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [15-18].

Критериями постановки диагноза ХТЭЛГ являются:

— наличие прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС): среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт.ст., величина ЛСС > 3 Ед Вуда;

— выявление хронических/организованных тромбов/эмболов в ЛА эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные ЛА) по данным ангиографии при компьютерной томографии (КТ) или селективной ангиопульмонографии; как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких;

— эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не < 3 мес. [16].

Согласно классификации ХТЭЛГ относится к 4 группе ЛГ [15, 16] и характеризуется наличием патологически организованного тромбоэмболического материала и ремоделированием сосудов, инициированным или потенцированным сочетанием дефектного ангиогенеза, нарушения фибринолиза и эндотелиальной дисфункцией. Эти изменения приводят к ЛГ и в конечном счете к правожелудочковой недостаточности [19]. В патогенезе заболевания в дополнение к механической обструкции проксимальных артерий (основных, долевых, сегментарных) у пациентов развивается микроваскулопатия: утолщение и ремоделирование сосудов легочного микроциркуляторного русла, эксцентрический фиброз интимы, пролиферация фибромышечных клеток интимы и плексиформные поражения [20]. Эта микроваскулопатия наблюдается не только в участках легких, расположенных дистальнее окклюзированных ЛА, но также и в неокклюзированных ЛА. В редких случаях может наблюдаться дистальный тромбоз [18].

Существенную роль в патофизиологии ХТЭЛГ играет метаболический путь оксид азота (NO) — растворимая гуанилатциклаза (pGC) — циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). NO, продуцируемый эндотелием сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и рост гладкомышечных клеток, а также посредством активации pGC участвует в синтезе цГМФ, вещества, влияющего на расслабление глад-



Рис. 1. ФР развития ХТЭЛГ (адаптировано из [1]).

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

кой мускулатуры [20]. Однако у пациентов с ХТЭЛГ наблюдается снижение уровня эндогенного NO [21]. Таким образом, ремоделирование сосудов при ХТЭЛГ может быть обусловлено дисфункцией антипролиферативных механизмов, включая нарушение метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ [20]. Также у пациентов с ХТЭЛГ регистрируется повышение уровней эндотелина-1, ангиопоэтина-1, фактора роста эндотелия А, что также, вероятно, вносит свой вклад в развитие микроангиопатии [22, 23].

Факторы риска развития ХТЭЛГ

Зачастую ХТЭЛГ развивается после перенесенного острого эпизода ТЭЛА. Согласно международному регистру 75% пациентов с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ имели задокументированный случай ТЭЛА в анамнезе [24]. Предрасполагающими факторами для развития осложнения считаются: ТЭЛА в анамнезе, крупный дефект перфузии при остром эпизоде ТЭЛА, молодой возраст, ТЭЛА в отсутствие провоцирующих факторов и др. [24, 25]. Если при остром эпизоде ТЭЛА систолическое давление в ЛА >50 мм рт.ст., то, по данным наблюдений, спустя 12 мес. ХТЭЛГ развивается чаще [26]. Современные концепции также рассматривают другие факторы риска (ФР) ХТЭЛГ (рис. 1).

Следует заметить, что развитие ХТЭЛГ возможно даже на фоне качественной антикоагулянтной

терапии. Европейское исследование показало, что адекватная антикоагулянтная терапия, которую получали пациенты после эпизода острой ТЭЛА, не предотвратила у них случаев развития ХТЭЛГ в последующие 2 года [27]. В современной литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о каких-либо различиях в частоте развития ХТЭЛГ у пациентов с венозной тромбоэмболией, получавших терапию антагонистами витамина К и новыми пероральными антикоагулянтами, однако тщательных исследований не проводилось [9].

Стратегия наблюдения за пациентами после ТЭЛА и диагностические обследования

Ранняя диагностика ХТЭЛГ может иметь важное значение в отношении дальнейших исходов [9]. Однако существует ряд причин, которые затрудняют своевременное выявление патологии, одна из них — неспецифичность симптомов ХТЭЛГ. У большинства больных в первые месяцы после эпизода ТЭЛА можно наблюдать стабильный мало- или даже бессимптомный период [1, 28]. В этом случае заболевание будет заподозрено позднее и уже, к сожалению, в запущенной стадии. Одышка, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружение, синкопальные состояния, кашель и кровохарканье, характерные для ХТЭЛГ, могут быть симптомами множества других заболеваний. Физикальные признаки,

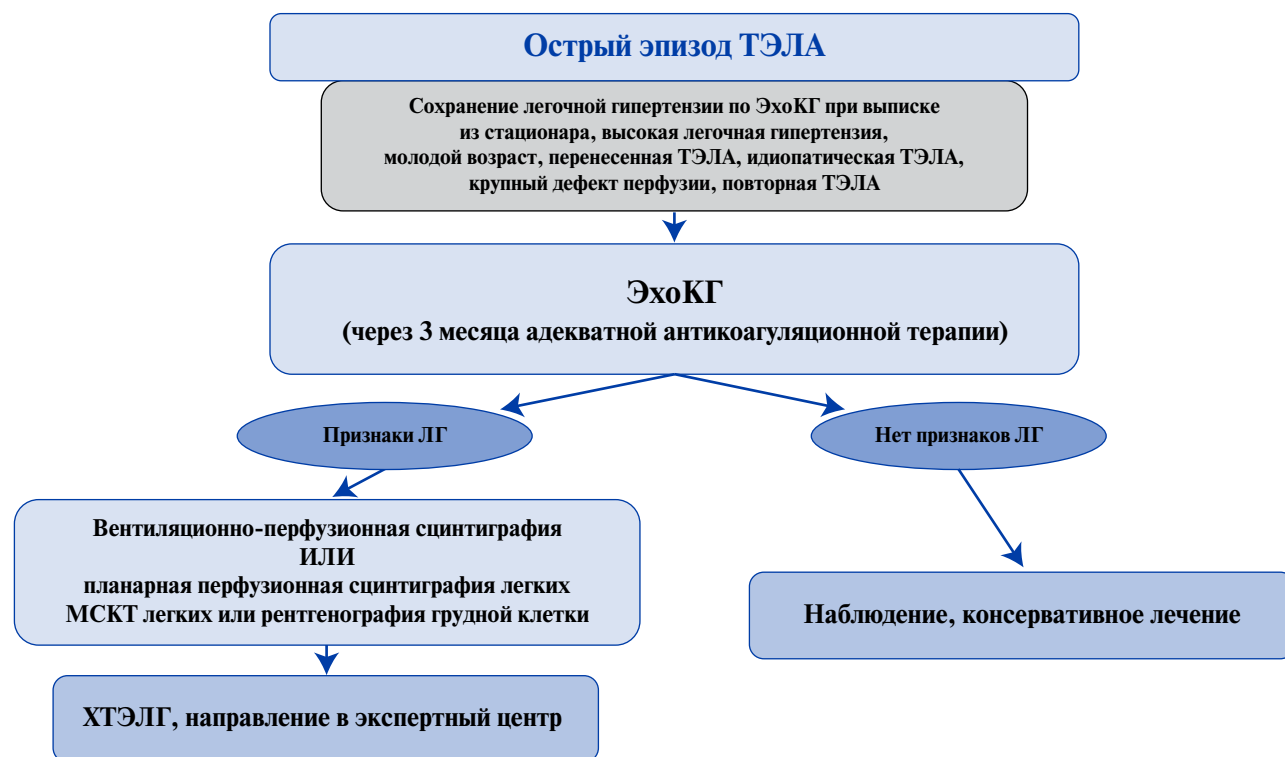


Рис. 2. Алгоритм наблюдения после острого эпизода ТЭЛА (адаптировано из [1]).

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, МСКТ — многосрезовая компьютерная томография легких, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 1

Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ (адаптировано из [15])

Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/с)	Наличие иных ЭхоКГ признаков легочной гипертензии	ЭхоКГ вероятность легочной гипертензии
≤2,8 или не поддается измерению	Нет	Низкая
≤2,8 или не поддается измерению	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	
2,9-3,4	Да	Высокая
>3,4	Не требуется	
А: Желудочки	В: ЛА	С: НПВ и ПП
Отношение базального диаметра ПЖ/ЛЖ >1,0	Время ускорения оттока из ПЖ <105 м/с	Диаметр НПВ >21 мм с уменьшенным инспираторным коллапсом
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Ранняя диастолическая скорость легочной регургитации >2,2 м/с	Площадь ПП >18 см ²
	Диаметр ЛА >25 мм	

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ЭхоКГ — эхокардиографический.

такие как отеки нижних конечностей, гепатомегалия, набухание шейных вен, акроцианоз, появляются при возникновении правожелудочковой недостаточности, что опять же свидетельствует о поздней стадии заболевания [15].

Скрининговым инструментом диагностики выступает эхокардиография (ЭхоКГ), метод, позволяющий выявить ключевой признак ХТЭЛГ — наличие ЛГ [17, 29]. С точки зрения эффективной диагности-

ки оптимальное время для направления к специалисту — через 3 мес. стабильной антикоагулянтной терапии после эпизода острой ТЭЛА [1]. Обследование в более короткие сроки может потребоваться пациентам при наличии выраженной симптоматики или ухудшении состояния [9]. В повседневной практике ХТЭЛГ диагностируется спустя 14-24 мес. с момента появления симптомов [30]. Более длительная задержка в диагностике коррелирует с более высоким

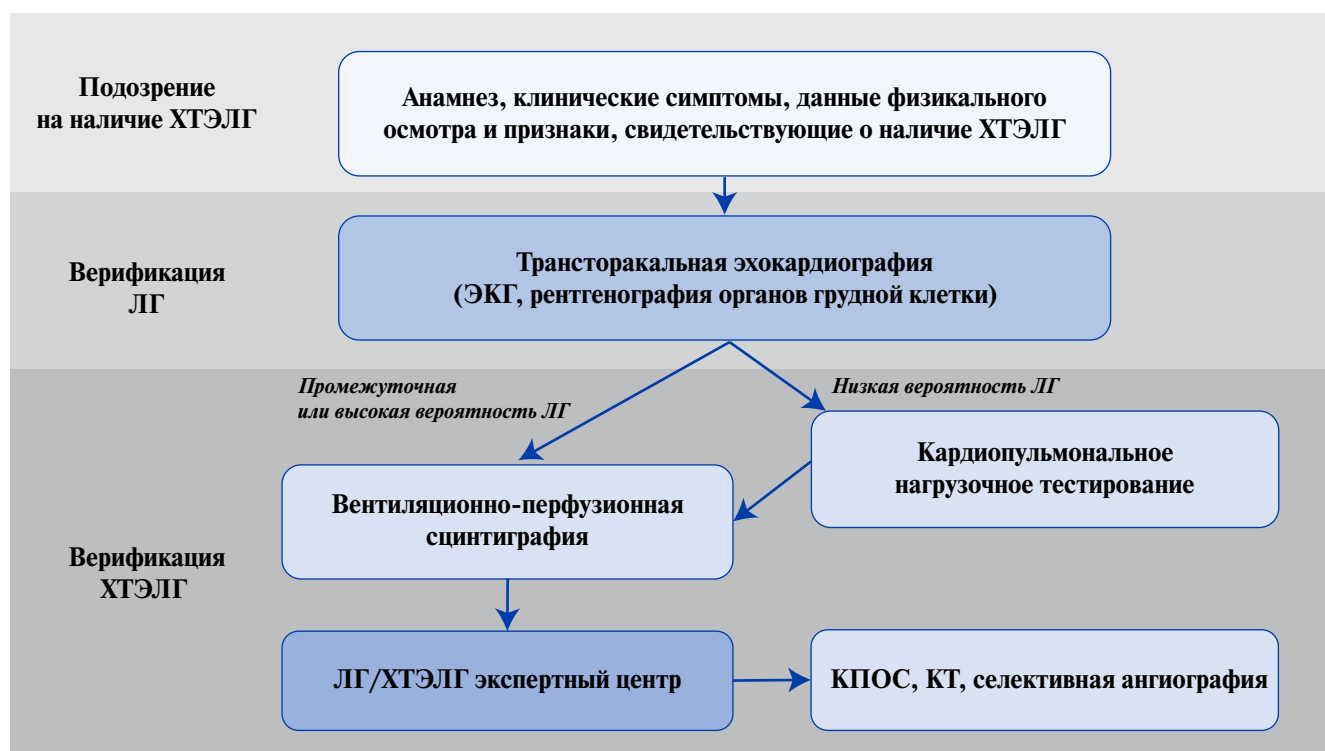


Рис. 3. Этапы диагностики ХТЭЛГ (адаптировано из [33]).

Сокращения: КТ — компьютерная томография, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛГ — легочная гипертензия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиография.

давлением в ЛА в момент постановки диагноза и повышенным риском смерти [31]. Это подчеркивает необходимость своевременной диагностики ХТЭЛГ.

Наличие у пациентов таких ФР ХТЭЛГ, как: молодой возраст, перенесенная ранее ТЭЛА, идиопатическая ТЭЛА, крупный дефект перфузии, сохраняется ЛГ при выписке из стационара, — указывает на необходимость активного диагностического поиска у таких пациентов [32]. Целесообразно приглашать их на осмотр через 3–6 мес. с выполнением ЭхоКГ, чтобы не пропустить формирование ХТЭЛГ (рис. 2) [1].

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ предполагает поэтапную верификацию диагноза (рис. 3) [33]. У пациентов с персистирующей или впервые возникшей, в т.ч. необъяснимой, одышкой после ТЭЛА ключевым моментом диагностики является проведение ЭхоКГ. При оценке вероятности ЛГ в первую очередь учитывается пиковая скорость трикуспидальной регургитации, а также наличие дополнительных признаков: дилатация правого предсердия и правого желудочка (ПЖ), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки с ее смещением в систолу в сторону ПЖ, диаметр ЛА, нижней полой вены, а также ряд других показателей (табл. 1) [15].

В случае выявления низкой или промежуточной вероятности ХТЭЛГ рекомендована комплексная оценка состояния пациента. Важно учесть наличие ФР, оценить уровень N-терминального фрагмента

предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [1], концентрация которого отражает наличие и тяжесть заболевания [34]. Рекомендовано проведение кардиопульмонального нагрузочного тестирования. В совокупности эти дополнительные данные позволят определить дальнейшую тактику ведения пациента [1].

Пациентам с высокой вероятностью ЛГ рекомендовано сразу проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, диагностической процедуры, которая обладает высокой чувствительностью (90–100%) и специфичностью (94–100%). У пациентов с ХТЭЛГ, как правило, выявляются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах при отсутствии вентиляционных дефектов. Учитывая техническую недоступность выполнения данной процедуры в условиях большинства российских стационаров, рекомендовано проведение рентгенографии грудной клетки или многосрезовой КТ легких совместно с планарной перфузионной сцинтиграфией легких [17].

В дальнейшем пациентам рекомендовано проведение КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием и ангиопульмонографии для определения локализации организованных тромботических масс [17].

И в завершение диагностического алгоритма пациентам с подозрением на ХТЭЛГ рекомендовано проведение КПОС. Данная процедура является “зо-

лотым стандартом” диагностики и позволяет верифицировать диагноз, а также определить тактику лечения. КПОС должна проводиться в условиях экспертного центра ввиду сложности выполнения и потенциальных рисков для пациента, связанных с процедурой [16].

Современные возможности лечения ХТЭЛГ. Мультимодальный подход

Как указывалось выше, ранняя диагностика ХТЭЛГ — это насущная необходимость, позволяющая начать своевременное лечение. ХТЭЛГ — это уникальная форма ЛГ, поскольку она является единственной потенциально излечимой с помощью хирургического вмешательства [35]. Каждый пациент с верифицированной ХТЭЛГ должен быть оценен мультидисциплинарной командой специалистов на предмет возможности выполнения легочной тромбэндартерэктомии [16]. По данным анализа международного регистра по ХТЭЛГ, 3-летняя выживаемость у пациентов после оперативного вмешательства составила 89%, и 70% у тех, кто не получил хирургического лечения [36].

Если пациент признан неоперабельным на основании решения специалистов из двух экспертных центров, либо у пациента выявлена персистирующая/рецидивирующая ХТЭЛГ, то в таком случае рекомендована терапия легочными вазодилататорами [15, 17]. В настоящее время единственным препаратом с высоким классом доказательности в отношении данной группы пациентов является риоцигуат — стимулятор рГЦ [15]. Препарат обладает двойным механизмом действия: сенсibiliзирует фермент рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO. Благодаря которому увеличивается синтез молекулы цГМФ, вещества, которое играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление [37].

Профиль эффективности и безопасности препарата был изучен в ходе международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы, CHEST-1. Среди пациентов, включенных в исследование (n=261), были пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ (72%) и с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения (28%). Через 16 нед. терапии был зафиксирован положительный результат по первичной конечной точке. Риоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок, прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) в группе риоцигуата составил 46 м (95% доверительный интервал (ДИ): 25-67; P<0,001) по сравнению с группой плацебо. Позитивный результат также наблюдался по ряду вторичных конечных

точек: снижение ЛСС -246 дин·с·см⁻⁵ (95% ДИ: от -303 до -190; P<0,001), снижение уровня NT-proBNP -444 пг/мл (95% ДИ: от -843 до -45; P<0,001), улучшение функционального класса (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (P=0,003). В исследовании был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности риоцигуата [38].

Долговременное лечение пациентов с ХТЭЛГ оценивалось в исследовании CHEST-2, включившем 237 пациентов, завершивших исследование CHEST-1. В ходе наблюдения за пациентами в течение 1 года было выявлено, что улучшения показателей Т6МХ, ФК по Всемирной организации здравоохранения, которые наблюдались в конце исследования CHEST-1, в целом сохранялись. Большинство пациентов (90%) получали риоцигуат в максимальной дозировке через 1 год терапии, при этом изменение дозировки наблюдалось нечасто, что свидетельствует в пользу переносимости препарата при длительном применении. Однолетняя выживаемость пациентов составила 97% [39].

Благоприятный профиль безопасности препарата был продемонстрирован и при длительном наблюдении в условиях реальной клинической практики за пациентами с ХТЭЛГ. По результатам анализа финальных данных регистра EXPERT новых сигналов безопасности риоцигуата выявлено не было [40].

Важной опцией лечения у пациентов с ХТЭЛГ является выполнение баллонной ангиопластики (БАП) ЛА [15, 41]. Появляется всё больше данных, демонстрирующих положительный эффект сочетанного применения медикаментозной терапии и хирургического лечения [9].

Японские специалисты в своем исследовании показали, что применение риоцигуата в качестве бридж-терапии при БАП ЛА у пациентов с “тяжелой” неоперабельной ХТЭЛГ может приводить к лучшим исходам. После проведения БАП ЛА только в группе риоцигуата наблюдалось достоверное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида. Было также отмечено, что на фоне терапии риоцигуатом потребовалось значительно меньше сессий БАП ЛА и количества контраста для достижения среднего давления в ЛА <25 мм рт.ст., по сравнению с группой без медикаментозной терапии [42]. Благоприятный результат был показан в исследовании Wiedenroth CB, et al., которые изучали комбинированное лечение риоцигуатом и БАП ЛА у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Мультимодальная стратегия привела к улучшению ряда гемодинамических показателей, у большинства пациентов (94,4%) отмечалось улучшение ФК [43].

Заключение

ХТЭЛГ является единственной потенциально излечимой формой ЛГ. Диагностическая насторожен-

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

Адемпас®
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риюцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риюцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФД-5 (такими как sildenafil, tadalafil, vardenafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риюцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновремен-

ный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска ирригации из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемия, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир),

в связи с выраженным увеличением экспозиции риюцигата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риюцигата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП1-002639. Актуальная версия инструкции от 23.09.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®.

Материал для специалистов здравоохранения.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия;

РЛГ – растворимая гуанилатциклоаза.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

Р02/МАА

PP-ADE-RLJ-0075-1 от 07 октября 2020 года

ность в отношении пациентов, перенесших ТЭЛА, позволит своевременно выявить грозное осложнение, что может иметь важное значение в отношении дальнейших исходов. У симптоматических пациентов с типичными ФР и клиническими данными, указывающими на хроническое тромбоэмболическое сосудистое заболевание, необходима тщательная клиническая оценка и проведение ряда диагностических процедур для подтверждения или исключения ХТЭЛГ.

Современные терапевтические и хирургические возможности, развитие мультимодальной стратегии лечения позволяют оказать помощь пациентам с ХТЭЛГ. Таким образом, важно не упустить драгоценное время, ведь именно быстрая и точная диагностика является залогом начала своевременного лечения.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО “Байер”, PP-ADE-RU-0153-1.

Литература/References

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Tarson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1037-52. doi:10.1056/NEJMr072753.
- Jiménez D, de Miguel-Diez J, Guisarro R, et al.; RIETE Investigators. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- Lehnert P, Lange T, Müller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118:539-46. doi:10.1160/TH17-08-0531.
- Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kiriynko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologiya*. 2015;9(4):2-52 (In Russ.) Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4):2-52.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:370-2.
- Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150:35-45. doi:10.1016/j.chest.2016.02.638.
- Erlkh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
- Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. doi:10.1183/13993003.02828-2020.
- Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1040-51. doi:10.1111/jth.14016.
- Zhang M, Wang N, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4751-63. doi:10.21037/jtd.2018.07.106.
- Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112:598-605. doi:10.1160/TH13-07-0538.
- Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1602522. doi:10.1183/13993003.02522-2016.
- Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160121. doi:10.1183/16000617.0121-2016.
- Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical recommendations. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ministry of Health of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26:4683. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. 2020 Клинические рекомендации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26:4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683 (В печати).
- Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018.
- Dorfmüller P, Günther S, Ghigna M-R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44:1275-88.
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160112. doi:10.1183/16000617.0112-2016.
- Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313.
- Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006;70:1058-63.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):83-91. doi:10.1160/TH13-02-0097.
- Konstantinides CV, Torbicki A, Giancarlo Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-80. doi:10.1093/eurheartj/ehn310.
- Boon GJAM, van Rein N, Bogaard HJ, et al. Quality of initial anticoagulant treatment and risk of CTEPH after acute pulmonary embolism. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232354. doi:10.1371/journal.pone.0232354. Erratum in: *PLoS One*. 2020;15(6):e0234298.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016.
- 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.
- Ende-Verhaar YM, van den Hout WB, Bogaard H-J, et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018;16:2168-74. doi:10.1111/jth.14266.
- Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801687. doi:10.1183/13993003.01687-2018.
- Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskie arkhiv*. 2016;88(9):90-101. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101. doi:10.17116/terarkh201688990-101.
- Wilens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69-78. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079.
- Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S81-3. doi:10.1016/j.cardfail.2005.04.019.

-
35. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160108. doi:10.1183/16000617.0108-2016.
 36. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016;133:859-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
 37. Instructions for the medical use of the drug Adempas® (LP-002639) (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас® (ЛП-002639) Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcc1261c-9c93-4a15-ada6-b72604f247fd&t=.
 38. 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.
 39. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):372-80. doi:10.1016/S2213-2600(16)30022-4.
 40. Ghofrani HA, Gomez Sanchez MA, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med.* 2020;178:106220. doi:10.1016/j.rmed.2020.106220.
 41. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160119. doi:10.1183/16000617.0119-2016.
 42. Ueda J, Ogo T, Asano R, et al. P2597 Riociguat as a bridge therapy for balloon pulmonary angioplasty in patients with severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Heart Journal.* 2017;38(Issue suppl_1):ehx502.P2597. doi:10.1093/eurheartj/ehx502.P2597.
 43. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Miriam SD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation.* 2018;8(3):2045894018783996. doi:10.1177/2045894018783996.



Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы

Виллеальде С.В.¹, Соловьева А.Е.¹, Звартау Н.Э.¹, Авдонина Н.Г.¹, Яковлев А.Н.¹, Ситникова М.Ю.¹, Федотов П.А.¹, Лопатин Ю.М.^{2,3}, Галевич А.С.⁴, Дупляков Д.В.^{5,6}, Фомин И.В.⁷, Шляхто Е.В.¹

Масштаб проблемы сердечной недостаточности определяет приоритет задачи по разработке и внедрению оптимальной модели оказания медицинской помощи данной группе пациентов. В статье описаны ключевые компоненты медицинской помощи при сердечной недостаточности (преемственность, маршрутизация пациентов, образовательные мероприятия) и приведены примеры документов, протоколов, чек-листов, которые могут быть использованы в реальной клинической практике специалистами медицинских организаций в регионах Российской Федерации.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, организация медицинской помощи, преемственность, критерии качества, управление сердечно-сосудистыми рисками

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ³Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград; ⁴Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁵ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ⁶ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара; ⁷ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

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, Соловьева А.Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Звартау Н.Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Авдонина Н.Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Яковлев А.Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии

Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Ситникова М.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Федотов П.А. — к.м.н., зав. научно-исследовательской лаборатории высоко-технологических методов лечения хронической сердечной недостаточности, с.н.с. НИО сердечной недостаточности, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Лопатин Ю.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИНМФ, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Галевич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Фомин И.В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор института терапии, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

АД — артериальное давление, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 22.06.2021

Принята к публикации 08.07.2021



Для цитирования: Виллеальде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э., Авдонина Н.Г., Яковлев А.Н., Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Лопатин Ю.М., Галевич А.С., Дупляков Д.В., Фомин И.В., Шляхто Е.В. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4558. doi:10.15829/1560-4071-2021-4558

Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials

Villevalde S.V.¹, Soloveva A.E.¹, Zvartau N.E.¹, Avdonina N.G.¹, Yakovlev A.N.¹, Sitnikova M.Yu.¹, Fedotov P.A.¹, Lopatin Yu.M.^{2,3}, Galyavich A.S.⁴, Duplyakov D.V.^{5,6}, Fomin I.V.⁷, Shlyakho E.V.¹

The extent of the problem of heart failure determines the priority of the intention of developing and implementing an optimal model of medical care for this group of patients. The article describes the key components of the heart failure medical care (continuity, patient routing, educational activities) and provides examples of documents, protocols, checklists that can be used in real clinical practice by specialists in medical organizations in the regions of the Russian Federation.

Keywords: heart failure, organization of medical care, transitional care, quality indicators, cardiovascular risk management.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Volgograd State Medical University, Volgograd; ³Volgograd Regional Clinical Cardiology Center,

Volgograd; ⁴Kazan State Medical University, Kazan; ⁵Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁶Samara State Medical University, Samara; ⁷Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

*Corresponding author:
villevalde_sv@almazovcentre.ru

Received: 22.06.2021 Accepted: 08.07.2021

Villevalde S.V.* ORCID: 0000-0001-7652-2962, Soloveva A.E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Avdonina N.G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Sitnikova M.Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Fedotov P.A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Lopatin Yu.M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Fomin I.V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Shlyakho E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

For citation: Villevalde S.V., Soloveva A.E., Zvartau N.E., Avdonina N.G., Yakovlev A.N., Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A., Lopatin Yu.M., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Fomin I.V., Shlyakho E.V. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4558. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4558

Сердечная недостаточность (СН) является актуальной медицинской и экономической проблемой, широко распространена, характеризуется преждевременной утратой трудоспособности, частыми госпитализациями, низким качеством жизни пациентов, высокой смертностью и финансовой нагрузкой на систему здравоохранения [1]. С появлением эффективных методов лечения большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ростом накопленной заболеваемости СН в популяции ожидается рост социально-экономического бремени данного синдрома для государства.

Высокую значимость приобретает организация системы оказания медицинской помощи пациентам с СН. Недавно опубликованные позиционные документы Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [2] и Американского общества по сердечной недостаточности [3] описывают основные принципы специализированной медицинской помощи при хронической СН. С учетом демографических и территориальных (климатических, транспортных) особенностей Российской Федерации (РФ) и ее субъектов, обоснован поиск оптимальной модели для каждого региона. В представленном документе суммировано мнение авторов об оптимальной для РФ модели оказания помощи пациентам с ССЗ высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), включая популяцию пациентов с СН. Обозначены ключевые компоненты медицинской помощи пациентам с СН (преимущество, маршрутизация пациентов, образовательные мероприятия), приведены примеры нормативных документов, протоколов, которые могут быть использованы в медицинских организациях субъектов РФ.

Система управления ССР

Подробно предпосылки к организации, основные уровни системы и целевые группы пациентов были описаны ранее [4]. Органами управления здравоохранением каждого субъекта РФ в целях своевременной стратификации пациентов по риску, выявления пациентов с ССЗ и высоким риском осложнений и неблагоприятных исходов и оказания им медицинской помощи создается региональная система управления ССР, объединяющая на основе информационных

технологий организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с болезнями системы кровообращения (включая кардиологические кабинеты и отделения). На базе медицинских организаций третьего уровня субъектов РФ создаются Центры управления ССР для организационно-методической, консультативной поддержки медицинских организаций первого и второго уровней в сложных случаях, в т.ч. с применением телемедицинских и информационных технологий; организационно-методической поддержки регистров пациентов с болезнями системы кровообращения, анализа качества медицинской помощи пациентам групп высокого ССР на уровне субъекта РФ во взаимодействии с федеральными медицинскими учреждениями и Национальными медицинскими исследовательскими центрами.

Организация оказания медицинской помощи взрослым пациентам с СН

СН представляет собой гетерогенный синдром и может затрагивать пациентов любого возраста. Тем не менее, на сегодняшний день СН чаще диагностируется у пожилых и коморбидных пациентов, доля которых в структуре населения всего мира увеличивается [5]. Пациенты с СН характеризуются высокой потребностью в многопрофильной медицинской помощи и социальной поддержке, в то же время являясь группой, потенциально чувствительной к погрешностям в качестве ведения на любом из этапов оказания медицинской помощи, что может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами.

Наибольшему риску неблагоприятных событий подвержены пациенты, госпитализированные с декомпенсацией СН, по сравнению с пациентами со стабильной хронической СН [6], и пациенты с высоким функциональным классом (ФК) СН по сравнению с низким. Уровень риска зависит от множества факторов, в т.ч. времени после госпитализации, ее длительности и суммарного количества госпитализаций, коморбидных состояний и показателей гемодинамики [7, 8]. Риск смерти от всех причин в течение первых 30 дней после выписки в 6,18 раза выше, в период первых 3 мес. — в 4,39 раза выше и за 3-6 мес. — в 3,54 раза выше по сравнению с пациентами, которые не нуждались в госпитализации. Далее

риск смерти снижается, однако остается в 1,93 раза выше в течение 2 лет после госпитализации [7]. Аналогично наибольший риск повторной госпитализации наблюдается в течение первых 30 дней после выписки [8].

Наибольшие значения риска неблагоприятных исходов в первые недели после выписки послужили основанием для условного обозначения данного периода как “уязвимого” [9, 10], что подчеркивает высокую вероятность ухудшения клинического течения СН и критическую важность правильной организации медицинской помощи в этот период. Многократные попытки использования краткосрочных стратегий лечения острой декомпенсации СН не оправдали надежд на снижение риска неблагоприятных исходов после выписки [11], оставляя возможности улучшения долгосрочных исходов оптимальной медикаментозной терапии [12, 13]. Чрезвычайно важно внедрение локальных протоколов внутрибольничной маршрутизации, мониторинга состояния и ведения пациента с СН, критериев для выписки, обучение пациентов и их родственников, преемственность медицинской помощи с организацией раннего (3–7 сут.) телефонного звонка или амбулаторного визита с контролем лабораторных параметров на 7–14 сут. после выписки.

Учитывая, что траектория течения СН распространяется от факторов риска до терминальной стадии заболевания, только формирование целостного подхода к организации помощи пациентам с ССЗ может обеспечить всесторонний контроль над заболеваемостью и смертностью от СН. Стратегия снижения глобального бремени СН должна распространяться не только на популяцию с подтвержденным диагнозом СН, но и на пациентов с высоким риском ее развития. Для пациентов с СН важным является смещение акцентов в организации медицинской помощи в сторону 1) профилактики развития СН, 2) организации бесшовной модели оказания медицинской помощи при диагностированной СН с обеспечением преемственности между госпитальным и амбулаторным этапами, а также специалистами различного профиля, и 3) создания сети специализированных центров лечения СН для своевременного оказания высоко-

технологичной медицинской помощи, имплантации сердечных электронных устройств, устройств вспомогательной поддержки кровообращения или трансплантации сердца [2, 14–17]. Реализация всех трех элементов возможна в рамках формирования в каждом регионе системы управления ССР и адаптации ее ключевых компонентов к региональным особенностям [4, 17].

Целесообразной является подготовка на базе высших учебных заведений и медицинских колледжей специалистов в области СН [18] и организации медицинской помощи в рамках системы управления ССР. Необходимо межрегиональное взаимодействие с формированием сети учреждений, оказывающих помощь пациентам с СН и другими заболеваниями с высоким ССР (networking) для координации помощи, обмена опытом, лучшими практиками, усиления научного потенциала отрасли.

Словарь использованных терминов:

Тяжелая СН (терминальная) — наличие тяжелых симптомов и/или признаков СН в покое, повторных госпитализаций, несмотря на доказанную болезнь-модифицирующую терапию, рефрактерность или непереносимость доказанной болезнь-модифицирующей терапии, требующие рассмотрения трансплантации сердца, механической поддержки кровообращения или паллиативной помощи [19].

Доказанная болезнь-модифицирующая терапия — лекарственные средства, продемонстрировавшие снижение риска смерти и повторных госпитализаций с СН:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II/ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы неприлизина;
- Бета-адреноблокаторы;
- Альдостерона антагонисты;
- Ингибиторы натрий-глюкозного-котранспортера 2 типа.

Оптимальная медикаментозная терапия — использование доказанной болезнь-модифицирующей терапии, оттитрованной до максимально переносимых пациентом доз [20].

Литература/References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–56. doi:10.1002/ehf.1858.
2. Seferović PM, Piepoli MF, Lopatin Y, et al.; Heart Failure Association Board of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Quality of Care Centres Programme: design and accreditation document. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):763–4. doi:10.1002/ehf.1784.
3. Greene SJ, Adusumalli S, Albert NM, et al.; Heart Failure Society of America Quality of Care Committee. Building a Heart Failure Clinic: A Practical Guide from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2021;27(1):2–19. doi:10.1016/j.cardfail.2020.10.008.
4. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):69–82. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартан Н. Э., Виллеальде С. В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):69–82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>, дата обращения 11.02.2021 (11 Feb 2021).
6. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808–17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
7. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al.; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.

8. Chamberlain AM, Dunlay SM, Gerber Y, et al. Burden and Timing of Hospitalizations in Heart Failure: A Community Study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):184-92. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.009.
9. Lopatin Y, Rosano GMC. Treatment of patients in the vulnerable phase (at discharge or early after discharge). *International Cardiovascular Forum Journal.* 2017;10:37-40. doi:10.17987/icfj.v10i0.444.
10. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):220-9. doi:10.1038/nrcardio.2015.14.
11. Hamo CE, Butler J, Gheorghide M, Chioncel O. The bumpy road to drug development for acute heart failure. *Eur. Heart J. Suppl.* 2016;18:G19-G32. doi:10.1093/eurheartj/suw045.
12. Fiuzat M, Ezekowitz J, Alemayehu W, et al. Assessment of Limitations to Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure From the GUIDE-IT Trial: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):757-64. doi:10.1001/jamacardio.2020.0640.
13. Fomin IV, Kraiem N, Polyakov DS, et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? *Kardiologiya.* 2018;58(3S):55-63. (In Russ.) Фомин И. В., Краием Н., Поляков Д. С. и др. Понятие стабильности течения ХСН — приемлемо ли оно для российской практики? *Кардиология.* 2018;58(3S):55-63. doi:10.18087/cardio.2356.
14. Chapman B, DeVore AD, Mentz RJ, Metra M. Clinical profiles in acute heart failure: an urgent need for a new approach. *ESC Heart Fail.* 2019;6(3):464-74. doi:10.1002/ehf2.12439.
15. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after de-compensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya.* 2020;60:91-100 (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
16. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1966-2011. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.001.
17. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевальде С. В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
18. Villevalde SV, Zvartau NE, Yakovlev AN, et al. Association of medical staffing and outcomes in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):4236. (In Russ.) Виллевальде С. В., Звартау Н. Э., Яковлев А. Н. и др. Ассоциации показателей обеспеченности квалифицированными кадрами и исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):4236. doi:10.15829/1560-4071-2020-4236.
19. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022. Epub ahead of print.
20. Abraham WT, Psotka MA, Fiuzat M, et al. Standardized Definitions for Evaluation of Heart Failure Therapies: Scientific Expert Panel From the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. *JACC Heart Fail.* 2020;8(12):961-72. doi:10.1016/j.jchf.2020.10.002.
21. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
22. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.

Примеры локальных нормативных актов и документов

Приказ об организации региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками, Положение о формировании региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками, Положение о порядке организации оказания медицинской помощи взрослым пациентам с сердечной недостаточностью.

Приложения к положению о порядке организации оказания медицинской помощи взрослым пациентам с СН:

1. Группы риска развития СН и возможные диагностические методы раннего выявления.
2. Показатели, характеризующие высокий риск неблагоприятных событий, которые следует использовать при решении вопроса о направлении пациентов в специализированный Центр сердечной недостаточности.
3. Критерии тяжелой СН, свидетельствующие о необходимости консультации в региональной или федеральной медицинской организации третьего уровня, осуществляющей ведение сложных коморбидных пациентов с СН, пациентов с тяжелой СН, проведение трансплантации сердца и имплантации вспомогательных устройств кровообращения.
4. Тест с 6-минутной ходьбой и методика его применения у пациентов с СН.
5. Дозы и режим титрования болезнь-модифицирующих препаратов при СН с низкой и промежуточной фракцией выброса.
6. Дневник лекарственной терапии для пациента с СН.
7. Показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии.
8. Показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.
9. Показания и противопоказания к трансплантации сердца.
10. Необходимое первичное обследование пациентов перед трансплантацией сердца.
11. Образовательные мероприятия для пациентов с СН.
12. Положение “О школе для взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью”.
13. Дневник самоконтроля пациента с хронической СН.
14. Дневник самоконтроля пациента, госпитализированного с ухудшением СН.
15. Пример выписного эпикриза для пациента, госпитализированного с декомпенсацией СН.
16. Форма структурированного телефонного контакта с пациентом с СН.

ПРИКАЗ

“ ” 2021

Об организации региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками в _____ (указать регион)

Во исполнение Указа Президента РФ от 21.07.2020 № 474 “О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года”, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”, Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 “Об утверждении государственной программы РФ “Развитие здравоохранения”, Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29.03.2019 № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”, Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 918н “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями” _____ (указать орган исполнительной власти субъекта в сфере здравоохранения) в срок до _____:

1. Определить перечень медицинских организаций, формирующих систему управления сердечно-сосудистыми рисками;

2. Определить медицинскую организацию, на базе которой создается региональный Центр управления сердечно-сосудистыми рисками;

3. При поддержке _____ (указать региональный Медицинский информационно-аналитический центр) обеспечить взаимодействие районных организаций здравоохранения с курирующим Центром управления сердечно-сосудистыми рисками для организационно-методической поддержки мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения;

4. Утвердить положение о формировании региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками в _____ (указать регион);

5. Создать рабочую группу по вопросам создания региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками в _____ (указать регион);

6. Контроль исполнения настоящего распоряжения возложить на _____ (указать руководителя органа исполнительной власти субъекта в сфере здравоохранения).

ПОЛОЖЕНИЕ

О формировании региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками в _____ (указать регион)

1. Общие положения

1.1. Настоящее Положение определяет порядок организации системы управления сердечно-сосудистыми рисками в _____ (указать регион).

1.2. Региональная система управления сердечно-сосудистыми рисками создается в целях своевременного выявления и оказания помощи пациентам с болезнями системы кровообращения с высоким риском осложнений и неблагоприятных исходов и объединяет на основе информационных технологий организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с болезнями системы кровообращения (включая кардиологические кабинеты и отделения).

1.3. Для организационно-методической, консультативной поддержки медицинских организаций первого и второго уровней, в т.ч. с применением телемедицинских и информационных технологий; организационно-методической поддержки регистров пациентов с болезнями системы кровообращения, анализа качества медицинской помощи пациентам групп высокого сердечно-сосудистого риска в _____ (указать регион) создается Центр управления сердечно-сосудистыми рисками (далее — Центр).

1.4. Центр создается на базе _____ (указать название медицинской организации) и осуществляет свою деятельность во взаимодействии с медицинскими организациями _____ (указать регион) и курирующим Национальным медицинским исследовательским центром.

1.5. Для отдельных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска формируются порядки организации медицинской помощи и маршрутизации с обозначением центров для оказания первичной и первичной специализированной помощи на базе медицинских организаций первого и второго уровня, специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи на базе медицинских организаций третьего уровня, медицинской помощи сложным коморбидным и тяжелым пациентам на базе федеральных медицинских организаций и Национальных медицинских исследовательских центров. Центры формируются на функциональной основе на базе кардиологических кабинетов в _____ и кардиологических отделений в _____ (указать название медицинской(их) организации(й)).

На базе кардиологических кабинетов создаются центры наблюдения пациентов с фибрилляцией предсердий (кабинет контроля антикоагулянтной терапии), тяжелой дислипидемией (липидный центр), сердеч-

ной недостаточностью (СН) (кабинет для пациентов с СН), сложными нарушениями ритма и проводимости (аритмологический кабинет), артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии (центр резистентной артериальной гипертензии).

На базе кардиологических отделений создаются центры для оказания медицинской помощи в стационарных условиях для пациентов со сложными нарушениями ритма и проводимости, СН, объединяющие на функциональной основе кардиологические и кардиохирургические отделения при условии необходимости проведения дообследования, лечения пациента в стационарных условиях, а также при наличии дестабилизации течения основного заболевания. В состав центров на базе кардиологических отделений могут входить кабинеты амбулаторно-поликлинических подразделений _____ (указать название медицинской организации), либо _____ (указать название других медицинских организаций), функционально связанные с процессом лечения пациентов в стационарных условиях (например, кабинет для пациентов с имплантированными внутрисердечными устройствами).

Федеральные медицинские организации и Национальные медицинские исследовательские центры представляют центры компетенций по отдельным нозологиям и используют в т.ч. инновационные подходы.

1.6. Организация оказания медицинской помощи взрослым пациентам с СН на территории _____ оказывается согласно Положению о порядке организации оказания медицинской помощи взрослым пациентам с СН с приложениями.

1.7. Организация оказания медицинской помощи другим категориям пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска оказывается согласно _____ (указать отдельные Положения о порядке оказания медицинской помощи взрослым пациентам при других нозологиях).

II. Правила организации деятельности Центра

2.1. Настоящие Правила устанавливают порядок организации деятельности Центра управления сердечно-сосудистыми рисками (далее — Центр).

2.2. Центр является структурным подразделением медицинской организации третьего уровня (многопрофильной больницы, кардиологического диспансера), круглосуточно оказывающей специализированную медицинскую помощь, в т.ч. при болезнях системы кровообращения.

2.3. Центр создается для оказания организационно-методической, консультативной поддержки медицинских организаций первого и второго уровней в сложных случаях болезней системы кровообращения, в т.ч. с применением телемедицинских технологий; организационно-методической поддержки регистров пациентов с болезнями системы кровообращения; анализа качества медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения на уровне субъекта Российской Федерации.

2.4. Руководство Центром осуществляется руководителем Центра, который назначается на должность и освобождается от должности руководителем медицинской организации, в составе которой создан Центр.

2.5. На должность руководителя Центра назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 июля 2009г № 415н, по специальности “кардиология”, “сердечно-сосудистая хирургия” или “рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение”, со стажем работы по специальности не менее 5 лет.

2.6. Руководитель Центра ежемесячно, а также по итогам года, представляет руководителю медицинской организации, в составе которой организован Центр, в _____ (указать орган исполнительной власти субъекта в сфере здравоохранения) и курирующий Национальный медицинский исследовательский центр письменный отчет о работе Центра.

2.7. В структуре Центра рекомендуется предусматривать:

- организационно-методический отдел;
- аналитический отдел;
- отдел дистанционных консультаций и консилиумов при помощи телемедицинских технологий (в случае наличия Центра медицины катастроф с Телемедицинским центром региона в структуре медицинской организации, в составе которой организован Центр, данная функция может быть делегирована).

2.8. Штатная численность Центра устанавливается руководителем медицинской организации, в составе которой создан Центр, исходя из объема проводимой организационно-методической и консультативной работы.

2.9. Оснащение Центра осуществляется исходя из объема проводимой организационно-методической и консультативной работы.

2.10. Работа Центра осуществляется ежедневно. Центр для обеспечения своей деятельности использует возможности всех лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в которой создан Центр.

III. Функции Центра

3.1. Координация оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения на региональном уровне.

3.2. Взаимодействие с медицинскими организациями, оказывающими медицинскую помощь пациентам с болезнями системы кровообращения, и с профильными Национальными медицинскими исследовательскими центрами.

3.3. Контроль преемственности оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в соответствии с этапностью оказания медицинской помощи.

3.4. Координация дистанционного консультирования пациентов с болезнями системы кровообращения при помощи телемедицинских технологий привлеченными экспертами медицинской организации, в составе которой организован Центр, а также обеспечение консультирования сложных и тяжелых пациентов в федеральных медицинских центрах.

3.5. Мониторинг отбора и полноты подготовки при направлении пациентов для оказания специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи.

3.6. Информационно-аналитическая работа в области заболеваемости, инвалидности и смертности от болезней системы кровообращения, реализации программ по борьбе с болезнями системы кровообращения, организации оказания медицинской помощи, включая скорую медицинскую помощь, на уровне региона.

3.7. Проведение контрольных мероприятий по оценке качества оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения.

3.8. Организационно-методическая поддержка регистров пациентов с болезнями системы кровообращения по нозологическим группам на уровне региона.

3.9. Анализ качества и эффективности лечебной работы и диспансерного наблюдения пациентов с болезнями системы кровообращения на уровне региона, а также анализ эффективности работы по выявлению лиц с повышенным риском развития болезней системы кровообращения.

3.10. Мониторинг охвата льготным лекарственным обеспечением пациентов с болезнями системы кровообращения.

3.11. Формирование промежуточных и итоговых отчетов по эффективности оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в регионе.

3.12. Разработка рекомендаций и плана мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения.

3.13. Совместно с другими организациями, осуществляющими образовательную деятельность, участие в повышении квалификации медицинских работников первичного звена здравоохранения по вопросам профилактики, диагностики, лечения, организации и проведения диспансерного наблюдения за пациентами с болезнями системы кровообращения, медицинской реабилитации.

3.14. Организация конференций, совещаний по актуальным вопросам профилактики болезней системы кровообращения, оказания медицинской помощи пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

3.15. Взаимодействие с профильными профессиональными некоммерческими организациями.

IV. Организация деятельности Центра

4.1. К работе Центра привлекаются врачи-кардиологи, врачи функциональной диагностики, врачи других специальностей и средний медицинский персонал.

4.2. В Центре осуществляется координация организации дистанционных консультаций/консилиумов и ведения в специализированных центрах (кабинетах) пациентов с болезнями системы кровообращения высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в т.ч.:

4.2.1. Артериальная гипертензия 3 степени; подозрение на вторичную артериальную гипертензию (артериальная гипертензия 2 степени в возрасте <40 лет или любой степени с детства, острое ухудшение контроля артериального давления (АД) у пациентов с ранее стабильной артериальной гипертензией; клинические/биохимические признаки эндокринных нарушений, в т.ч. феохромоцитомы, семейный анамнез феохромоцитомы; клинические признаки синдрома обструктивного апноэ во сне); артериальная гипертензия, резистентная к терапии;

4.2.2. Тяжелая дислипидемия (общий холестерин сыворотки $>8,0$ ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности $>5,0$ ммоль/л и/или триглицериды >10 ммоль/л) и/или подозрение на непереносимость гиполипидемической терапии ввиду развития побочных эффектов или недостаточной ее эффективности и/или ранний анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (до 50 лет), в т.ч. после реваскуляризации вследствие атеросклеротического поражения сосудистого русла;

4.2.3. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и/или реваскуляризация коронарных артерий;

4.2.4. Симптомное заболевание периферических артерий;

4.2.5. Сложные, в т.ч. жизнеугрожающие, нарушения сердечного ритма и проводимости, наличие сердечных электронных имплантируемых устройств;

4.2.6. Фибрилляция предсердий при необходимости индивидуального подбора антитромботической терапии;

4.2.7. СН 2Б-3 стадии и/или с фракцией выброса левого желудочка $<50\%$ и/или II-IV ФК NYHA на фоне проводимой болезнь-модифицирующей терапии; состояние после трансплантации сердца или имплантации устройств для длительной поддержки кровообращения;

4.2.8. Наличие сердечно-сосудистого заболевания и сопутствующей хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² и/или сахарного диабета.

4.3. Консультация осуществляется дистанционно с использованием телемедицинских технологий или очно по решению руководителя Центра.

4.4. При выявлении у пациента с болезнями системы кровообращения осложненного течения заболевания и/или тяжелой коморбидной патологии, медицинских показаний к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в т.ч. с применением кардиохирургических и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, включая случаи неотложных (экстренных) показаний, проводятся телемедицинские консультации, в т.ч. с курирующим Национальным медицинским исследовательским центром, по профилям “кардиология” и “сердечно-сосудистая хирургия” и/или решается вопрос о переводе пациента в медицинскую организацию региона, оказывающую специализированную, в т.ч. высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилям “кардиология” и “сердечно-сосудистая хирургия”.

V. Права Центра

Центр имеет право:

5.1. Вносить предложения на рассмотрение руководителя медицинской организации, в составе которой создан Центр, по вопросам, относящимся к компетенции Центра.

5.2. Запрашивать и получать от работников и структурных подразделений медицинской организации, в составе которой создан Центр, информацию, необходимую для реализации задач, возложенных на Центр.

5.3. Предоставлять работникам структурных подразделений медицинской организации, в составе которой создан Центр, разъяснения по вопросам, связанным с работой Центра.

5.4. Проводить совещания по вопросам, входящим в компетенцию Центра, и принимать участие в таких совещаниях.

5.5. Инициировать организацию тематических конференций с целью популяризации знаний и внедрения эффективных методов лечения в практику.

5.6. Представительствовать от имени медицинской организации, в составе которой создан Центр, по вопросам, относящимся к компетенциям Центра.

5.7. Осуществлять иные права в соответствии с законодательством Российской Федерации.

ПОЛОЖЕНИЕ

О порядке организации оказания медицинской помощи взрослым пациентам с сердечной недостаточностью на территории _____ (указать регион)

I. Общие положения

1.1. Настоящее Положение определяет порядок организации оказания медицинской помощи взрослым пациентам с сердечной недостаточностью (СН) на территории _____ (указать регион).

1.2. Порядок формируется в целях своевременной диагностики и лечения СН и обеспечения преемственности оказания медицинской помощи.

Организация оказания медицинской помощи взрослым пациентам с СН на территории _____ (указать регион) включает структурные подразделения:

1) Медицинских организаций, оказывающих первичную, в т.ч. первичную специализированную, медицинскую помощь пациентам с СН (кабинет в структуре амбулаторно-поликлинического подразделения для

оказания консультативной и лечебно-профилактической помощи пациентам с СН, кардиологическое отделение (койки для пациентов с СН в структуре кардиологического или терапевтического отделения, дневного стационара)), и обеспечивающих стандартное обследование и ведение пациентов с СН;

2) Медицинских организаций третьего уровня с возможностями углубленного обследования и оказания специализированной (в т.ч. высокотехнологичной) медицинской помощи пациентам с СН;

3) Региональных или федеральных медицинских организаций третьего уровня, осуществляющих ведение сложных коморбидных пациентов с СН, пациентов с тяжелой СН, проведение трансплантации сердца и имплантации вспомогательных устройств кровообращения.

1.3. Основными компонентами организации оказания медицинской помощи взрослым пациентам с СН являются:

- Ведение регионального регистра пациентов с СН;
- Выделение территориальных зон ответственности;
- Организация оказания медицинской помощи в мультидисциплинарной команде специалистов (привлекаются на функциональной основе врачи специалисты, в т.ч. пульмонолог, нефролог, эндокринолог, гастроэнтеролог, невролог, гериатр, психолог, реабилитолог, диетолог, онколог, врач по функциональной диагностике, сердечно-сосудистый хирург, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, специалист по программированию электрофизиологических устройств);
- Использование чек-листов для выявления пациентов с высоким риском развития СН или ее осложнений (Приложения 1-3);
- Использование чек-листов для оценки функционального статуса, проводимой терапии, своевременного отбора на трансплантацию сердца, дневников для пациентов, “идеального” выписного эпикриза (Приложения 4-10, 13-15);
- Наблюдение с проведением визитов (в т.ч. дистанционных телемедицинских или патронажных, в зависимости от тяжести состояния пациента) каждые 7-14 дней в течение первых 3 мес. от постановки диагноза и начала титрования дозы лекарственных препаратов, далее каждые 1-3 мес. в течение полугода, далее каждые 6 мес. при стабильном состоянии, у пациентов III-IV ФК и 1 раз в год — для пациентов I-II ФК;
- Регулярные образовательные мероприятия (индивидуальное обучение каждого пациента согласно чек-листу (Приложение 11), школы для пациентов с СН на амбулаторном и стационарном этапах (Приложение 12);
- Патронаж на дому (для маломобильных пациентов) с целью клинического мониторинга и обучения пациентов, членов семьи или лиц, осуществляющих уход;
- Информационное взаимодействие между стационарным и амбулаторным этапами для передачи медицинских данных о пациенте;
- Структурированная телефонная поддержка пациентов после получения информированного согласия у пациента — организация регулярных телефонных звонков — после выписки в течение 3-7 дней, через 1-3 мес., далее при стабильном течении — каждые 6 мес. между визитами (Приложение 16);
- Телемедицинское консультирование между специалистами амбулаторного и стационарного звена, между специалистами медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с СН;
- Регламентированное взаимодействие со службами социально-психологической поддержки, паллиативной помощи, реабилитации;
- Контроль качества медицинской помощи и регулярные образовательные мероприятия для медицинского персонала на основе выявленных пробелов в компетенциях.

II. Медицинские организации, оказывающие первичную, в т.ч. первичную специализированную, медицинскую помощь пациентам с СН

Структурные подразделения на базе медицинских организаций, оказывающих первичную, в т.ч. первичную специализированную, медицинскую помощь пациентам с СН:

2.1. Используют в своей деятельности все лечебно-диагностические и вспомогательные подразделения медицинской организации, на базе которой они созданы. Порядок функционального взаимодействия утверждается руководителем медицинской организации.

2.2. Обладают возможностью осуществлять следующий спектр обследований и наблюдения:

- Тест с шестиминутной ходьбой;
- Электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы и АД;
- Ультразвуковое исследование, включая трансторакальную эхокардиографию, ультразвуковое исследование легких;
- Рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография;

— Лабораторная служба (в т.ч. с возможностью определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида).

2.3. Выполняют следующие функции:

— Оказание консультативной и лечебно-профилактической помощи амбулаторным или стационарным (не требующим госпитализации в отделение реанимации) пациентам с СН в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи;

— Обучение пациентов с СН навыкам самоконтроля показателей состояния здоровья;

— Выявление пациентов с СН, определение этиологии СН, постановка диагноза и стратификация риска;

— Оценка факторов риска прогрессирования СН и устранение обратимых факторов;

— Разработка плана ведения (инициация терапии, титрование до максимально переносимых доз, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, санация очагов инфекции) и проведение диспансерного наблюдения за пациентами с СН в мультидисциплинарной команде специалистов;

— Осуществление структурированных телефонных контактов;

— Дистанционный мониторинг пациентов с СН;

— Контроль за льготным лекарственным обеспечением, контроль приверженности к лечению;

— Проведение физической реабилитации пациентов с СН;

— Ведение регистра пациентов с СН, передача данных в Центр управления сердечно-сосудистыми рисками;

— Ведение отчетной документации о деятельности;

— Проведение профилактических мероприятий, просветительской работы по формированию здорового образа жизни, школ для пациентов с СН и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями;

— Мониторинг и анализ медико-статистических показателей по заболеваемости, госпитализаций, смертности от СН на закрепленной территории;

— Консультативная помощь врачам, осуществляющим первичную доврачебную и врачебную медико-санитарную помощь пациентам с СН;

— Отбор и подготовка пациентов с СН для оказания специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи;

— Стратификация пациентов с СН по риску, проведение телемедицинских консультаций по поводу сложных клинических случаев, выбора оптимальной тактики лечения с медицинскими организациями третьего уровня с возможностями углубленного обследования и оказания специализированной (в т.ч. высокотехнологичной) медицинской помощи пациентам с СН.

2.4. Кадровое обеспечение: врач-терапевт, врач-терапевт участковый, врач общей практики (семейный врач) врачебных амбулаторий, здравпунктов, поликлиник, поликлинических подразделений медицинских организаций, кабинетов и центров (отделений) общей врачебной практики (семейной медицины), центров здоровья и отделений (кабинетов) медицинской профилактики, врач кардиолог медицинских организаций первого и второго уровня, освоившие программу дополнительного профессионального образования по СН.

2.5. Критерии качества медицинской помощи пациентам с СН:

— >80% пациентов состоят под диспансерным наблюдением;

— >80% пациентов ведут дневник веса и АД;

— >80% пациентов посетили школу для пациентов с СН и информированы о наличии специализированных образовательных сайтов;

— >80% пациентов при наличии показаний, в т.ч. для решения вопроса о высокотехнологичной медицинской помощи, проконсультированы специалистами медицинских организаций третьего уровня с возможностями углубленного обследования и оказания специализированной (в т.ч. высокотехнологичной) медицинской помощи пациентам с СН;

— >50% пациентов охвачены вакцинацией против гриппа;

— >50% пациентов охвачены вакцинацией против пневмококковой инфекции;

— 100% назначены основные классы доказанной болезнью-модифицирующей терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, бета-адреноблокаторы, альдостерона антагонисты и ингибиторы натрий-глюкозного-котранспортера 2 типа) в соответствии с клиническими рекомендациями при отсутствии противопоказаний;

— >80% пациентов с СН с низкой фракцией выброса, имеющих АД >100 мм рт.ст., получают целевые дозы ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;

— >80% пациентов с СН с низкой фракцией выброса имеют целевую частоту сердечных сокращений (ЧСС) <70 в мин при синусовом ритме, <100 в мин при фибрилляции предсердий;

- >80% профильность госпитализации пациентов с декомпенсацией СН (в кардиологическое отделение (койки для пациентов с СН в структуре кардиологического или терапевтического отделения) в соответствии с региональным приказом о маршрутизации пациентов с СН);
- >85% госпитализированных пациентов с декомпенсацией СН получили помощь мультидисциплинарной команды специалистов;
- >85% пациентов, госпитализированных с СН, выписываются с назначением основных классов доказанной болезнь-модифицирующей терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, бета-адреноблокаторов, альдостерона антагонисты и ингибиторы натрий-глюкозного-котранспортера 2 типа) в соответствии с клиническими рекомендациями при отсутствии противопоказаний;
- для >50% пациентов с СН организован ранний (3-7 сут.) телефонный звонок или амбулаторный визит с контролем лабораторных параметров на 7-14 сут. после выписки;
- >85% пациентов включены в программы этапной физической реабилитации.

III. Медицинские организации третьего уровня с возможностями углубленного обследования и оказания специализированной (в т.ч. высокотехнологичной) медицинской помощи пациентам с СН

Структурные подразделения на базе медицинских организаций третьего уровня с возможностями углубленного обследования и оказания специализированной (в т.ч. высокотехнологичной) медицинской помощи пациентам с СН:

- 3.1. Включают амбулаторно-поликлиническое подразделение и кардиологическое отделение в стационаре и являются компонентом системы управления сердечно-сосудистыми рисками.
- 3.2. Обладают возможностью осуществлять расширенный спектр исследований и вмешательств, включая:
 - Рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение;
 - Магнитно-резонансная томография сердца;
 - Катетеризация камер сердца;
 - Проведение кардиореспираторного тестирования;
 - Выполнение вмешательств при нарушениях ритма и проводимости (имплантация кардиовертертеров-дефибрилляторов, электрокардиостимуляторов, устройств для ресинхронизирующей терапии, программирование имплантированных устройств);
 - Заместительная почечная терапия;
 - Сердечно-сосудистая хирургия (при наличии в регионе).
- 3.3. Кадровое обеспечение: врач кардиолог, освоивший программу дополнительного профессионального образования по СН.
- 3.4. Выполняют следующие дополнительные функции:
 - Проведение образовательных мероприятий с медицинским персоналом;
 - Углубленное обследование пациентов, уточнение этиологии СН;
 - Обсуждение с пациентом (законными представителями) вариантов высокотехнологичной медицинской помощи (в т.ч. эндоваскулярных, электрофизиологических, кардиохирургических методов лечения, трансплантации сердца);
 - Назначение и проведение интервенционного лечения пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца, повышенным риском развития жизнеугрожающих форм нарушений ритма и проводимости сердца;
 - Назначение и проведение эндоваскулярных и кардиохирургических методов лечения;
 - Отбор и первичное обследование пациентов на трансплантацию сердца и наблюдение после трансплантации сердца;
 - Обсуждение с пациентом (законными представителями) показаний к паллиативной помощи.

IV. Региональные или федеральные медицинские организации третьего уровня

Структурные подразделения на базе региональных или федеральных медицинских организаций 3 уровня:

- 4.1. Осуществляют ведение сложных коморбидных пациентов с СН и пациентов с тяжелой СН.
- 4.2. Дополнительно обладают возможностью осуществлять следующий спектр исследований и вмешательств:
 - Эндомиокардиальная биопсия;
 - Сложные реконструктивные операции на сердце и сосудах;
 - Трансплантация сердца;
 - Имплантация устройств для длительной вспомогательной поддержки кровообращения;
 - Генетическое обследование.

V. Маршрутизация пациентов с СН

5.1. Закрепление территорий _____ (указать регион), входящих в зоны ответственности учреждений по организации оказания медицинской помощи пациентам с СН, осуществляется согласно Таблице 1.

Таблица 1

Территориальные зоны ответственности по оказанию медицинской помощи взрослым пациентам с СН на территории _____ (указать регион)

Район	Учреждения первичного и первично-специализированного уровня		Учреждения третьего уровня
	Амбулаторные	Стационары	

5.2. Оказание медицинской помощи при СН в амбулаторных условиях предполагает выявление пациентов с высоким риском развития СН (Приложение 1) и осуществление диспансерного наблюдения за пациентами, в т.ч. с подтвержденным диагнозом СН, врачом кардиологом или врачом терапевтом участковым с внесением конкретного случая в регистр СН.

5.3. При наличии у пациента с СН (амбулаторно или в период госпитализации) критериев высокого риска (Приложение 2) или других показаний (в т.ч. к дополнительному обследованию) осуществляется консультация с использованием телемедицинских технологий в медицинской организации третьего уровня с возможностями углубленного обследования и оказания специализированной (в т.ч. высокотехнологичной) медицинской помощи пациентам с СН. Решение о необходимости очной консультации принимает руководитель соответствующего структурного подразделения медицинской организации третьего уровня. При наличии критериев тяжелой СН (Приложения 3, 9) решается вопрос о консультации пациента в региональной или федеральной медицинской организации третьего уровня.

5.4. Оказание медицинской помощи пациентам с СН в стационарных условиях.

Пациенты с декомпенсацией СН (не выше 2а стадии), не сопровождающейся нестабильной гемодинамикой и/или прогрессированием коронарной и/или церебральной сосудистой недостаточности, с не жизнеугрожающими и не дестабилизирующими гемодинамику нарушениями ритма и проводимости сердца, могут проходить лечение в терапевтических отделениях.

Пациенты с декомпенсацией СН (2б-3 стадии и/или III-IV ФК по NYHA) доставляются в кратчайшие сроки в кардиологическое отделение для пациентов с СН (койки для пациентов с СН в структуре кардиологического или терапевтического отделения), включенное в схему маршрутизации таких пациентов в регионе (далее кардиологическое отделение).

5.4.1. Госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или на койки палаты реанимации и интенсивной терапии в структуре кардиологического отделения (далее отделение реанимации и интенсивной терапии) медицинской организации третьего уровня подлежат следующие категории пациентов:

- 1) Пациенты с гемодинамической нестабильностью или выраженной не проходящей одышкой;
- 2) Пациенты с рецидивирующими аритмиями или острой декомпенсацией СН, вызванной/сопровождающейся наличием острых жизнеугрожающих состояний: острый коронарный синдром, гипертонический криз, аритмии, острые механические нарушения (механические осложнения острого коронарного синдрома, травма грудной клетки, острая недостаточность клапанов сердца, связанная с эндокардитом, диссекцией аорты, тромбозом, тромбоэмболией легочной артерии);
- 3) Пациенты с острой СН *de novo* или острой декомпенсацией хронической СН с одним из следующих признаков:
 - частота дыхательных движений >25 в мин;
 - вовлечение вспомогательной мускулатуры в процесс дыхания;
 - признаки отека легких;
 - значимые нарушения ритма сердца (ЧСС <50 или >130 уд./мин);
 - нарушение атриовентрикулярной проводимости 2-3 степени;
 - артериальная гипотония (систолическое АД <90 мм рт.ст.);

- признаки гипоксемии (насыщение крови кислородом $<90\%$), несмотря на лечение кислородом;
- симптомы гипоперфузии (олигурия, холодные кожные покровы, нарушение сознания).

5.4.2. Критериями перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии в кардиологическое отделение являются отсутствие признаков значимого нарушения жизненно важных функций, в т.ч.:

- купирование отека легких, кардиогенного шока;
- отсутствие признаков гипоксемии (насыщение крови кислородом $>95\%$ на воздухе);
- наличие адекватного диуреза при отсутствии признаков гиповолемии;
- отсутствие признаков нарастающего острого почечного повреждения;
- отсутствие потребности в инотропной поддержке или внутривенном введении вазодилататоров в течение последних 6 ч (или стабильная гемодинамика на фоне применения одного инотропного препарата в малых и средних дозах при возможности организации наблюдения в специализированном кардиологическом отделении СН).

5.4.3. Критериями перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии из кардиологического отделения являются признаки отсутствия эффекта в течение 24–48 ч от проводимой терапии или вновь появившиеся признаки, или высокий риск развития значимого нарушения жизненно важных функций, в т.ч.:

- отек легких;
- развитие клинически значимой (симптомной) артериальной гипотонии (систолическое АД <85 мм рт.ст.) и/или острого почечного повреждения;
- признаки гипоксемии (насыщение крови кислородом $<90\%$), несмотря на лечение кислородом;
- симптомы гипоперфузии (олигурия, холодные кожные покровы, нарушение сознания);
- недостаточный диурез, несмотря на титрование дозы внутривенных петлевых диуретиков и/или комбинированную терапию диуретиками.

5.4.4. Цели лечения пациентов, госпитализированных с СН, отличаются в зависимости от места оказания помощи.

Немедленные (отделение реанимации и интенсивной терапии):

- Купирование симптомов;
- Восстановление оксигенации;
- Улучшение гемодинамики и перфузии органов;
- Уменьшение повреждения сердца и почек;
- Профилактика венозного тромбоза;
- Уменьшение длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Промежуточные (в стационаре):

- Стабилизация состояния и оптимизация терапевтической стратегии;
- Начало и титрование болезнью-модифицирующей терапии;
- Рассмотрение нелекарственной терапии (по показаниям), включая первые этапы физической реабилитации (дыхательная гимнастика и тренировка малых мышечных групп);
- Определение этиологии СН и причины декомпенсации, сопутствующих состояний.

Перед выпиской из стационара и при длительном наблюдении:

- Планирование стратегии длительного наблюдения, в т.ч. оценка показаний для высокотехнологичной медицинской помощи, консультаций специалистов по сопутствующей патологии, трансплантации сердца у пациентов с тяжелой СН;
- Обучение, изменение образа жизни, управление болезнью;
- Планирование титрования/оптимизации доз доказанной болезнью-модифицирующей терапии и диуретических препаратов;
- Оценка показаний для немедикаментозной терапии с расширением этапа физической реабилитации до этапа аэробных тренировок на выносливость;
- После выписки из стационара — планирование раннего (3–7 сут.) телефонного звонка или амбулаторного визита с контролем лабораторных параметров на 7–14 сут.

5.4.5. Критерии готовности пациента к выписке:

1) Разрешение острой декомпенсации СН:

- стабильная гемодинамика на протяжении не менее 48 ч (систолическое АД >85 мм рт.ст., частота желудочковых сокращений <110 уд./мин при фибрилляции предсердий и ЧСС <80 уд./мин при синусовом ритме, отсутствие ортостатической гипотонии в пробе с активным ортостазом);
- отсутствие значимых нарушений электролитного обмена (уровень сывороточных калия $<3,5$ или $>5,5$ ммоль/л, натрий <130 или >145 ммоль/л, кальций $>2,6$ или $<2,1$ ммоль/л, магния $<0,7$ ммоль/л);

— эуволемиа (отсутствие отеков, ортопноэ, набухания шейных вен, гепато-югулярного рефлюкса, снижение уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида, отсутствие значимого асцита, отсутствие признаков застоя и гидроторакса по данным рентгенографии грудной клетки);

— стабильная почечная функция в течение, по крайней мере, последних 24 ч на фоне пероральной терапии диуретиками;

— стабильный режим пероральной терапии диуретиками в течение, по крайней мере, 24-48 ч;

2) Оптимизация доказанной болезнью-модифицирующей терапии;

3) Обучение пациента и родственников;

4) Разработка плана ведения после выписки.

5.4.6. Перевод/госпитализация в дневной стационар показан для продолжения внутривенной терапии диуретиками и вазодилататорами (при необходимости):

1) С целью достижения гемодинамической стабильности, стабильной функции почек и диуреза на подбранной терапии у пациента, госпитализированного с выраженным отеком синдромом, и имеющего возможность ежедневного посещения дневного стационара;

2) При появлении умеренных признаков декомпенсации СН в виде нарастания одышки, возобновления отека синдромом или увеличения веса на 2 кг в течение последних 3 дней у пациента, имеющего возможность ежедневного посещения дневного стационара.

5.4.7. У пациентов с тяжелой СН необходима оценка показаний и противопоказаний к трансплантации сердца (Приложения 9, 10).

5.4.8. Медицинские показания к оказанию паллиативной медицинской помощи у пациентов с тяжелой СН при наличии противопоказаний или отказе самого пациента от трансплантации сердца:

— рефрактерная к терапии тяжелая СН (III-IV ФК по NYHA);

— неоднократная госпитализация по причине СН (более 3 раз за последние 12 мес.);

— одышка или боль в грудной клетке в покое или при незначительной физической нагрузке, рефрактерные к проводимой терапии;

— клапанные пороки сердца без возможности их оперативной коррекции, наличие иных значимых структурных поражений камер сердца или коронарных сосудов без возможности проведения реваскуляризации и/или реконструктивных вмешательств;

— наличие сочетанной соматической и/или психической патологии, значимо влияющей на качество жизни, прогноз и/или симптомы основного заболевания;

— результаты эхокардиографии: выраженное снижение фракцией выброса (<25%) или выраженная легочная гипертензия (давление в легочной артерии >70 мм рт.ст.), рефрактерные к терапии;

— тяжелое неоперабельное заболевание периферических сосудов.

5.4.9. Физическая реабилитация пациентов с СН.

1) Исключить противопоказания к оценке переносимости физических тренировок:

— первые 2 дня после острого коронарного синдрома;

— жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (4-5/D-E, R. J. Myerburg);

— неконтролируемая артериальная гипертензия (АД >160/100 мм рт.ст.) или симптомная гипотония;

— активный миокардит и перикардит;

— острая СН (при гемодинамической нестабильности);

— тяжелые стенозы клапанных отверстий;

— тяжелая обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия;

— далеко зашедшая атриовентрикулярная блокада (IIb-III степени, неконтролируемая экстрасистолия) при отсутствии экстрасистолии;

— внутрисердечный тромбоз;

— острые системные заболевания (до нормализации температуры >48 ч).

2) Противопоказания к физическим тренировкам:

— прогрессирование СН со снижением толерантности к физическим нагрузкам или одышка в покое в предшествующие 3-5 дней;

— тяжелая стенокардия с появлением ишемии миокарда при нагрузке (<2 MET, <50 Вт);

— пароксизм фибрилляции или трепетания предсердий в течение последних 4-8 нед.;

— неконтролируемый сахарный диабет с уровнем глюкозы плазмы >13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или >16 ммоль/л без кетонурии;

— недавние тромбоэмболии, тромбофлебит.

Риск осложнений при физических тренировках повышен в следующих ситуациях:

- увеличение веса более чем на 2,0 кг в предыдущие 1-3 дня;
- проводимая инотропная поддержка добутамином в течение последних 24 ч;
- динамика АД или ЧСС на нагрузке (повышение систолического АД >20% или >40 мм рт.ст. и/или диастолического АД >10 мм рт.ст., и/или ЧСС >20% от первоначальных показателей, наиболее отрицательным является снижение систолического АД >10 мм рт.ст. или формирование относительной брадикардии при снижении ЧСС >10-15 уд./мин);
- сложные желудочковые нарушения ритма сердца в покое или возникающие во время нагрузки;
- IV ФК СН;
- тахикардия >90 уд./мин в покое;
- сопутствующие заболевания, ограничивающие толерантность к физическим нагрузкам.

Приложение 1. Группы риска развития СН и возможные диагностические методы раннего выявления

Заболевание/состояние	Необходимое обследование/диагностические процедуры/шкалы
Возраст ≥75 лет	— Физикальное обследование (выявление симптомов и признаков сердечной недостаточности) — Тест с 6-минутной ходьбой — Рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки — ЭКГ — Стандартное лабораторное обследование — Определение уровня BNP/NT-proBNP — Выполнение эхокардиографии: фокусной или развернутой (ФВ ЛЖ, ИОЛП, ИММЛЖ, параметры диастолической функции) — При сохраненной ФВ ЛЖ — использование шкал оценки вероятности (H2FPEF [21], ESC HFA-PEFF [22]) — Консультация других специалистов (при необходимости и для исключения другой патологии) — Дополнительное обследование (стресс-тесты, ЧПЭхоКГ, КАГ, КТ, МРТ, ПЭТ)
Семейный анамнез внезапной сердечной смерти или наследственных заболеваний сердца	
Артериальная гипертензия	
Ожирение	
Сахарный диабет	
Хроническая болезнь почек С3-С5 стадий	
Ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда	
Семейные кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная, аритмогенная дисплазия ПЖ, некомпактный миокард ЛЖ)	
Приобретенные кардиомиопатии: миокардиты, воспалительная кардиомиопатия, иммунные, токсические (в т.ч. химиотерапия, алкоголь)	
Перипартальная кардиомиопатия	
Инфильтративные заболевания: амилоидоз, гемохроматоз, гликогенозы, злокачественные заболевания	
Клапанные заболевания сердца, оперативное лечение пороков сердца в анамнезе	
Болезни эндокарда	
Болезни перикарда	
Врожденные пороки сердца	
Аритмии, нарушения проводимости	
Кардиомиопатия по данным рентгенографии органов грудной клетки	
Перегрузка объемом	

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КАГ — коронарная ангиография, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФВ — фракция выброса, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Приложение 2. Показатели, характеризующие высокий риск неблагоприятных событий, которые следует использовать при решении вопроса о направлении пациентов в специализированный Центр сердечной недостаточности

Клинические критерии
— Впервые диагностированная СН любого ФК и стадии — для определения этиологии, назначения терапии, соответствующей клиническим рекомендациям, оценки дальнейшей стратегии и тактики — >1 госпитализации из-за СН в течение последних 12 мес. — III-IV ФК по NYHA — Стойкие признаки застоя или сохраняющиеся отеки, несмотря на увеличение дозы диуретиков — Возрастающая потребность в диуретиках при отсутствии обратимых причин — Непереносимость оптимальной дозы или необходимость снижения доз любого из рекомендованных классов болезней-модифицирующей терапии — Внутривенная инотропная поддержка — Систолическое АД ≤ 90 мм рт.ст. или симптомная артериальная гипотония, ортостатическая гипотония — Высокая ЧСС >90 уд./мин на фоне максимально возможных индивидуальных доз ритмурежающей терапии или ЧСС <50 уд./мин — Впервые возникшая или резистентная к медикаментозной терапии ФП, устойчивые желудочковые нарушения ритма, брадиаритмии — Синкопальные состояния — Срабатывание дефибриллятора — Дистанция теста с 6-минутной ходьбой <300 м вследствие одышки или слабости на фоне максимально переносимой болезни-модифицирующей терапии — Отсутствие клинического ответа на СРТ, иные электрофизиологические и кардиохирургические вмешательства после 3 мес. от вмешательства — Кахексия, непреднамеренная потеря веса — Прогрессирование клинических симптомов СН, увеличение признаков задержки жидкости (>2 кг за 3 дня), повышение натрийуретических пептидов, появление признаков повреждения органов-мишеней, ухудшение переносимости физических нагрузок (снижение толерантности к физической нагрузке >25%), признаки ухудшения при визуализации сердца при отсутствии очевидной причины декомпенсации — Значимая коморбидность, ограничивающая возможность титрования болезни-модифицирующей терапии или требующая изменения тактики из-за наличия СН (ХОБЛ, ЗПА, подагра, ревматические заболевания, беременность, старческий возраст, нарушения дыхания во сне, другое) — Неясная этиология СН (необходимость исключения ишемической этиологии, подозрение на миокардит, установленные или предполагаемые специфическое поражение миокарда или кардиомиопатия: гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, болезнь Чагаса, рестриктивная кардиомиопатия, саркоидоз сердца, амилоидоз)
Лабораторные критерии (при отсутствии обратимых причин)
• Расчетная СКФ <45 мл/мин/1,73 м² • Нарастание уровня креатинина или креатинин сыворотки ≥ 160 мкмоль/л • Калий в сыворотке >5,5 или <3,5 ммоль/л • Натрий в сыворотке <135 ммоль/л • Гемоглобин ≤ 120 г/л у женщин и ≤ 130 г/л у мужчин • NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл, стойкое повышение/отсутствие динамики • Устойчивое отклонение печеночных тестов от нормальных значений • Снижение уровня альбумина ≤ 34 г/л
Эхокардиографические критерии
• Фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$ • Крупные зоны акинеза/дискинеза или аневризма левого желудочка • Умеренная-тяжелая митральная/трикуспидальная недостаточность • Аортальный стеноз • Дисфункция правого желудочка (указать TAPSE ≤ 16 мм) • Систолическое давление в легочной артерии ≥ 50 мм рт.ст. • Дилатация нижней полой вены, коллабирование на вдохе <50%

Сокращения: АД — артериальное давление, ЗПА — заболевание периферических артерий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

Приложение 3. Критерии тяжелой СН, свидетельствующие о необходимости консультации в региональной или федеральной медицинской организации третьего уровня, осуществляющей ведение сложных коморбидных пациентов с СН, пациентов с тяжелой СН, проведение трансплантации сердца и имплантации вспомогательных устройств кровообращения

Описание
1. Тяжелые и персистирующие симптомы СН (III или IV функциональный класс NYHA)
2. Фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$, рефрактерная к терапии, изолированная недостаточность правого желудочка или неоперабельные клапанные нарушения, или врожденная патология, или персистирующий высокий (или нарастающий) уровень BNP или NT-proBNP и тяжелая диастолическая дисфункция или структурная патология левого желудочка по определению сердечной недостаточности с сохраненной или промежуточной фракцией выброса.
3. Эпизоды застоя в малом круге кровообращения или системного застоя, требующие высоких доз внутривенно вводимых диуретиков (или комбинации диуретиков), или эпизоды низкого сердечного выброса, требующие инотропных или вазоактивных препаратов, или злокачественные аритмии, приводящие к >1 неплановому визиту или госпитализации в течение последних 12 мес.
4. Выраженное ограничение физической активности с неспособностью пройти >300 м при выполнении теста с 6-минутной ходьбой или пиковое потребление кислорода (pVO_2) <12 -14 мл/кг/мин, имеющее сердечное происхождение.
В дополнение к вышеперечисленному: внесердечная дисфункция вследствие СН (например, сердечная кахексия, дисфункция печени или почек) или 2 тип легочной гипертензии могут определяться, но не обязательно.
Критерии 1 и 4 могут наблюдаться у пациентов с сердечной дисфункцией (согласно критерию 2), однако также и у пациентов с существенным ограничением активности вследствие других состояний (тяжелого заболевания легких, некардиального цирроза или чаще всего из-за болезни почек смешанной этиологии). Эти пациенты также характеризуются снижением качества жизни и выживаемости вследствие комбинации заболеваний/тяжелого заболевания и заслуживают аналогично интенсивного обследования, как и пациенты с изолированной кардиальной патологией, однако терапевтические возможности для данной популяции обычно более ограничены.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Приложение 4. Тест с 6-минутной ходьбой и методика его применения у пациентов с СН

Цель: тест с 6-минутной ходьбой — один из наиболее широко применяемых методов для оценки функционального класса СН и определения возможности перехода от менее активных тренирующих нагрузок к более активным реабилитационным программам. Вместе с оценкой тяжести симптомов и клинической картиной, результаты исходного и последующих тестов имеют прогностическое значение и позволяют разработать подходы к терапии.

В целом тест с 6-минутной ходьбой оценивает как общую переносимость физических нагрузок, так и реакцию отдельных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, нейромышечной) на нагрузку.

Область применения: всем пациентам с СН до и после лечения для оценки функционального класса СН.

Основные положения: тест требует четкого соблюдения стандартного протокола. При устранении различий в проведении теста становится возможным сравнивать результаты конкретного пациента в различные периоды времени, а также результаты разных пациентов.

Общие положения

Противопоказания:

- первые 2 дня после острого коронарного синдрома,
- жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (4-5/D-E, R.J. Myerburg),
- неконтролируемая артериальная гипертензия (АД $>160/100$ мм рт.ст.) или симптомная гипотония,
- активный миокардит, эндокардит и перикардит,
- острая СН (при гемодинамической нестабильности),
- тяжелые симптомные стенозы клапанных отверстий,
- тяжелая обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия,
- далеко зашедшая атриовентрикулярная блокада (IIb-III степени, неконтролируемая экстрасистолия) при отсутствии экстрасистолии,
- внутрисердечный тромбоз, тромбоз вен нижних конечностей,
- подозреваемое расслоение аорты,
- острые системные заболевания (до нормализации температуры >48 °C),
- сатурация SpO_2 в покое $<85\%$,

- острая дыхательная недостаточность,
- острая тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт легкого,
- неконтролируемая бронхиальная астма.

Порядок работы**Условия, место и время выполнения теста:**

- Внутри помещения вдоль длинного прямого закрытого коридора с твердым ровным покрытием, с редким передвижением по нему.
- При комфортной температуре тест может быть выполнен на открытом воздухе.
- Длина коридора должна быть 30 м с маркированной стартовой отметкой и последующей разметкой каждые 3-5 м.
- Тест при поступлении и при выписке следует выполнять приблизительно в то же время суток для минимизации вариабельности результатов.

Необходимые инструменты:

1. Рабочий протокол (см. Приложение В)
2. Шкала Борга, стратификация функционального класса по NYHA
3. Секундомер
4. Стул, который можно легко перемещать во время проведения теста (может понадобиться несколько стульев, в зависимости от тяжести состояния и категории риска пациента)
5. Тонометр, стетоскоп, пульсоксиметр
6. Конусы (отметка о 30 метрах)
7. Источник кислорода, электрокардиография, дефибрилятор

Подготовка пациента: удобная одежда, подходящая обувь для прогулок, пациенты должны использовать свои обычные средства передвижения во время теста (трость, ходунки и др.). Стандартная терапия не прекращается. Допустим легкий завтрак при выполнении теста рано утром или в первой половине дня.

В течение 2 ч перед тестом не должно быть интенсивных физических нагрузок.

До начала теста в течение 10 мин:

- отдых пациента сидя на стуле рядом со стартовой отметкой
- оценка противопоказаний
- измерение АД, ЧСС, SpO₂
- оценка одышки и слабости по шкале Борга

До выполнения теста необходимо удостовериться, что обувь и одежда позволяют пациенту выполнить исследование, также за это время заполняется первая часть протокола (см. Приложение В).

Оцениваемые параметры

- Первичные: расстояние в метрах, пройденное за 6 мин.
- Вторичные:
 - АД до теста
 - ЧСС и SpO₂ до и после теста
 - Общая слабость и выраженность одышки до и после теста.

Обеспечение безопасности теста:

- Обязательно наличие обученного персонала и оборудования для реанимации
- Тест следует немедленно прекратить при появлении одного из следующих симптомов: боль в груди, резкая слабость или головокружение, выраженная одышка, судороги в ногах, шаткость походки, потливость, резкая бледность кожных покровов.

Методика выполнения теста с 6-минутной ходьбой

Пациенты должны быть проинструктированы о целях теста (Приложение А), им предлагается ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе (туда и обратно по кругу с точками поворота в каждом конце, обозначенными конусами), стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. Пациентам разрешается останавливаться и отдыхать во время теста. Если появится одышка или слабость можно замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, однако пациент должен возобновить ходьбу, когда сочтет это возможным.

Главная цель: пройти максимальное расстояние за 6 мин.

Пациенты должны прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: очень тяжелая одышка, боль в грудной клетке, резкая слабость или головокружение, боль в ногах, а также при снижении SaO_2 до 80-86%.

Вначале теста встаньте рядом с пациентом на стартовой отметке. Не ходите рядом с пациентом во время выполнения теста, наблюдайте за ним. Не разговаривайте во время выполнения теста. Используйте ровный тон голоса при произнесении стандартных поощряющих фраз. Не отвлекайтесь и не сбивайтесь со счета дистанции. Каждое прохождение стартовой линии отмечайте в протоколе исследования линией, так, чтобы пациент замечал это (можно использовать щелчок таймер или жесты).

Во время выполнения теста каждые 60 сек следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: “Все хорошо” или “Молодец, продолжайте” или “Продолжайте в том же темпе”. Не следует информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу.

По истечении 6 мин следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние (с точностью до 1 м).

Раздел Шкалы Борга “интенсивность одышки” представлен выраженностью одышки на обычную нагрузку. До физической нагрузки пациент самостоятельно отмечает тот балл, которому соответствует его физическая активность, второй раз — после проведенного теста с 6-минутной ходьбой определяется балл, которому соответствует интенсивность одышки. В динамике лечения и реабилитационных программ баллы интенсивности одышки должны снижаться. При показателях 5 баллов и выше по Шкале Борга не рекомендуется начинать проведение теста.

Параллельно вторая часть шкалы Борга представляет критерии интенсивности усталости, которые позволяют врачу определить возможность тренирующих нагрузок после проведенного теста с 6-минутной ходьбой (Приложение Б). Значение “6-7” соответствует ЧСС 60-70 уд./мин и считается показателем покоя. Увеличение нагрузки предопределяет среди здоровых лиц линейную зависимость между ощущением увеличения усталости и приращения ЧСС. Среди пациентов с хронической СН врача интересует само ощущение усталости, т.к. основная когорта пациентов принимает бета-блокаторы или другие хрононегативные препараты. Поэтому показатель 12-13 и выше ощущения усталости является лимитирующим в плане расширения объемов физических нагрузок. Заполняется врачом после проведения теста с 6-минутной ходьбой.

Интерпретация результатов:

В конце теста оценивается одышка по шкале Borg, ЧСС и SaO_2 .

Пройденная дистанция интерпретируется согласно Приложению В.

Приложение А. Инструкция для пациента

— перед проведением теста:

“Цель данного исследования — пройти как можно **БОЛЬШЕЕ РАССТОЯНИЕ** в течение 6 мин.

Вы будете ходить взад и вперед по этому коридору (продемонстрировать круг) в течение 6 мин. 6 мин — это довольно большой промежуток времени, поэтому вы можете испытывать трудности. У вас может возникнуть одышка или усталость. Вы можете замедлить темп ходьбы, если это необходимо. Вы можете остановиться и отдохнуть, прислониться к стене, если это будет необходимо, однако следует возобновить ходьбу, как только Вы сможете. У отметки в конце коридора вам будет необходимо быстро развернуться и пойти обратно. Я покажу Вам, как следует разворачиваться (продемонстрировать).

Пожалуйста, не разговаривайте во время выполнения исследования, кроме случаев, если вы почувствуете ухудшение состояния или вам нужно будет спросить что-то важное.

Вы готовы выполнить этот тест? Я буду следить за количеством пройденных кругов и за временем. Каждую минуту я буду говорить Вам об оставшемся времени.

Помните, что цель — пройти как можно больше в течение 6 мин, но не идти вприпрыжку или бегать трусцой. У Вас есть вопросы? Начинаем?”

— непосредственно перед стартом:

“Начинайте ходьбу”

— во время ходьбы:

- ✓ 1 минута: “Вы все делаете правильно. Осталось 5 минут”
- ✓ 2 минуты: “Продолжайте в том же духе. Осталось 4 минуты”
- ✓ 3 минуты: “Вы хорошо идете. Половина времени прошла”
- ✓ 4 минуты: “Продолжайте идти. Осталось только 2 минуты”
- ✓ 5 минут: “Все хорошо. Осталось идти только 1 минуту”
- ✓ 5:45: “Через мгновение я скажу вам остановиться. Когда я скажу, остановитесь в том месте, где вы будете находиться, и я к вам подойду”
- ✓ 6 минут: “Стоп”

Если пациент остановился во время теста:

Позвольте пациенту сесть на стул, если это необходимо. Проверьте SpO₂ и ЧСС. Спросите пациента, почему он остановился. Необходимо записать время, когда пациент прекратил ходьбу (но не останавливать время на таймере). Предложите пациенту возобновить ходьбу “Если вы чувствуете возможность, пожалуйста, продолжите ходьбу” (если необходимо, повторять каждые 30 сек).

Приложение Б. Оценка выраженности одышки (по Borg G., 1982)

Инструкция для пациента:

“Это шкала по оценке выраженности одышки. Она начинается с нуля, когда вы абсолютно не испытываете затруднений при дыхании, и заканчивается цифрой 10, когда ваше дыхание максимально затруднено. Насколько затруднено сейчас ваше дыхание?”

0 баллов	одышка отсутствует
0,5 баллов	очень-очень слабая (едва заметная)
1 балл	очень слабая
2 балла	слабая
3 балла	умеренная
4 балла	более тяжелая
5 баллов	тяжелая
6, 7 баллов	очень тяжелая
8, 9 баллов	очень-очень тяжелая
10 баллов	максимальная

Borg Y. Psychophysical bases of perceived exertion. Med. And Sciens in Sport and exers. 1982;1:377-82.

Оценка выраженности усталости (по Borg G., 1970)**Инструкция для врача:**

“Это шкала по оценке выраженности усталости. Она начинается с 6-7 баллов, когда пациент абсолютно не испытывает усталости, и заканчивается 18-20 баллов, когда усталость не позволяет проводить физические нагрузки. Данная шкала необходима, чтобы врач решил, возможно ли сохранить такой темп ходьбы или интенсивность нагрузки необходимо снизить.”

	Ощущение усталости
6-7	минимальное
8-9	совсем незначительное
10-11	незначительное
12-13	несколько тяжело
14-15	тяжело
16-17	очень тяжело
18-20	очень-очень тяжело

Borg Y. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Sprt. Y. Rehab. Med.* 1970;3:92-8.

Приложение В. Тест с 6-минутной ходьбой

Врач, проводивший исследование _____

ФИО пациента _____

Номер истории болезни/карты _____ Дата _____

Пол _____ м/ж _____ Рост _____ Вес _____

	Перед началом теста	После завершения теста
ЧСС	_____	_____
Одышка (по шкале Borg)	_____	_____
Слабость (по шкале Borg)	_____	_____
SpO ₂	_____	_____

Паузы или остановки за время выполнения теста _____ да/нет _____ количество _____

Симптомы во время теста: стенокардия _____, головокружение _____, боль в ногах _____, слабость _____, другое _____

Количество кругов _____

Пройденная дистанция (м) = _____

Оценка ФК NYHA

Выраженность ХСН (NYHA)	Дистанция 6-минутной ходьбы
I ФК	426-550
II ФК	301-425
III ФК	151-300
IV ФК	<150

Сокращения: АД — артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Приложение 5. Дозы и режим титрования болезнью-модифицирующих препаратов при СН с низкой и промежуточной фракцией выброса

Препарат	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)	Режим титрования	Контролируемые параметры
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II				
Каптоприл	6,25 × 3 (2) раза/сут.	50 × 3 (2) раза/сут.	Не чаще чем 1 раз в 2 нед. (возможно более частое титрование в стационаре или при тщательном мониторинговании состояния, хорошей переносимости)	• Биохимические показатели (мочевина, креатинин, калий) через 1-2 нед. после предшествующего титрования дозы и через 1-2 нед. после окончательного титрования дозы • Уровень АД • Симптомы гипотонии (головокружение, дурнота, слабость), кашель
Эналаприл	2,5 × 2 раза/сут.	20 × 2 раза/сут.		
Лизиноприл	2,5 × 1 раз/сут.	20 × 1 раз/сут.		
Рамиприл	2,5 × 2 раза/сут.	5 × 2 раза/сут.		
Трандолаприл	0,5 × 1 раз/сут.	4 × 1 раз/сут.		
Периндоприл	2 × 1 раз/сут.	8 × 1 раз/сут.		
Фозиноприл	5 × 1 (2) раз/сут.	20 × 1 (2) раз/сут.		
Спираприл	3 × 1 раз/сут.	6 × 1 раз/сут.		
Квинаприл	5 × 1 (2) раз/сут.	40 × 1 (2) раз/сут.		
Зофеноприл	7,5 × 1 (2) раз/сут.	30 × 1 (2) раз/сут.		
Кандесартан	4-8 × 1 раз/сут.	32 × 1 раз/сут.		
Валсартан	40 × 2 раза/сут.	160 × 2 раза/сут.		
Лозартан	50 × 1 раз/сут.	150 × 1 раз/сут.		
Бета-адреноблокаторы				
Бисопролол	1,25 × 1 раз/сут.	10 × 1 раз/сут.	Не чаще чем 1 раз в 2 нед. (у отдельных пациентов может быть необходима более медленная титрация)	• Частота сердечных сокращений, уровень АД • Слабость • Симптомы и признаки сердечной недостаточности (например, усиление одышки, усталости, отеков, увеличение веса)
Карведилол	3,125 × 2 раза/сут.	25 × 2 раза/сут.; 50 × 2 раза/сут. — при весе >80 кг		
Метопролола сукцинат (CR/XL)	12,5-25 × 1 раз/сут.	200 × 1 раз/сут.		
Небиволол	1,25 × 1 раз/сут.	10 × 1 раз/сут.		
Антагонисты альдостерона				
Спиронолактон Эплеренон	25 × 1 раз/сут.	50 × 1 раз/сут.	1 раз в 4-8 нед.	• Контроль биохимических показателей (креатинин, калий) через 1, 4, 8 и 12 нед.; 6, 9 и 12 мес.; далее каждые 6 мес. лечения
Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы				
Валсартан+сакубитрил	49/51 мг × 2 раза/сут.; 24/25 мг × 2 раза/сут. при наличии хотя бы 1 фактора: • отсутствие или терапия иРААС в низкой дозе*; • СКФ <30 мл/мин/1,73 м²; • нарушение функции печени (класс В по Чайлд-Пью)	97/103 мг × 2 раза/сут.	Удвоение дозы не чаще чем 1 раз в 2-4 нед., при старте с низкой дозы — 1 раз в 3-4 нед.	• Биохимические показатели (креатинин, калий) через 1-2 нед. после повышения дозы и через 1-2 нед. после завершения титрования дозы • Уровень АД • Симптомы гипотонии (головокружение, дурнота, слабость, синкопальные состояния)
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа				
Дапаглифлозин	10 мг × 1 раз/сут.	10 мг × 1 раз/сут.	Нет	• Функция почек до назначения препарата, далее через 2-4 нед., далее не реже 1 раза в год; при СКФ <60 мл/мин — 2-4 раза в год • Симптомы гиповолемии (АД в ортостазе), клиническое АД • Гликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на терапии препаратами инсулина или сульфонилмочевины • Симптомы кетоацидоза (тошнота, рвота, боль в животе, недомогание, одышка, сонливость, признаки обезвоживания — жажда, головокружение, запах ацетона)

Примечание: * — эквивалентно суточной дозе эналаприла <10 мг или валсартана <160 мг.

Сокращения: АД — артериальное давление, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Приложение 6. Дневник лекарственной терапии для пациента с СН

Пожалуйста, используйте данную таблицу для того, чтобы не забывать принимать лекарственные препараты, прописанные Вашим врачом.

	Лекарство	Доза, время приема	Особые отметки
УТРО			
ОБЕД			
ВЕЧЕР			

Приложение 7. Показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии

С целью уменьшения симптомов, прогрессирования заболевания и риска ВСС 1. Симптомная ХСН на фоне оптимальной медикаментозной терапии сроком не <3 мес. 2. ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ 3. Синусовый ритм 4. Морфология QRS по типу блокады ЛНПГ 5. Длительность QRS ≥ 130 мс (≥ 150 мс — больший уровень доказанности)
С целью уменьшения симптомов, прогрессирования заболевания и риска ВСС 1. Симптомная ХСН на фоне оптимальной медикаментозной терапии сроком не <3 мес. 2. ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ 3. Синусовый ритм 4. Морфология QRS не по типу блокады ЛНПГ 5. Длительность QRS ≥ 150 мс
С целью уменьшения симптомов, прогрессирования заболевания и риска ВСС — обеспечение постоянной бивентрикулярной стимуляции с эффективным захватом желудочков 1. Симптомная ХСН (III-IV ФК по NYHA) на фоне оптимальной медикаментозной терапии сроком не <3 мес. 2. ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ 3. Фибрилляция предсердий 4. Длительность QRS ≥ 130 мс 5. Максимальная ритмурежающая терапия В случае неэффективной бивентрикулярной стимуляции рекомендовано создание блокады сердца с помощью катетерной абляции атриовентрикулярного узла.
СРТ + создание блокады сердца с помощью катетерной абляции АВ-узла 1. Фибрилляция предсердий с неконтролируемой высокой частотой желудочкового ритма.
Для уменьшения симптомов и прогрессирования заболевания 1. Симптомная ХСН на фоне оптимальной медикаментозной терапии 2. ФВ ЛЖ $< 40\%$ 3. Показания к постоянной желудочковой стимуляции вследствие брадикардии с предполагаемым высоким процентом желудочковой стимуляции
В качестве замены имеющегося ЭКС или ИКД 1. ФВ ЛЖ $< 40\%$ 2. Потребность в постоянной желудочковой стимуляции 3. Прогрессивное ухудшение состояния вследствие прогрессирования ХСН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛНПГ — левая ножка пуска Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Приложение 8. Показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора

!!! Все пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию, независимо от того, планируется или уже имплантирован кардиовертер-дефибриллятор

!!! Приоритет — адекватная реваскуляризации миокарда, стремление к радикальному устранению аритмии

Вторичная профилактика ВСС

(в тех случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет >1 года в хорошем функциональном статусе)

1. Документированная ФЖ или ЖТ с выраженными изменениями гемодинамики при отсутствии преходящих причин их развития*.
*при неполной реваскуляризации, предшествующей дисфункции и снижению ФВ ЛЖ, появлении аритмий после 48 ч от возникновения ОКС, полиморфной ЖТ или ФЖ — ИКД или временное применение наружного кардиовертера-дефибриллятора рекомендованы в течение 40 дней после ИМ.
2. Устойчивая ЖТ при умеренно выраженной дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ <45%), вне зависимости от возможности выполнения катетерной абляции и результатов процедуры.
3. Индуцируемая устойчивая ЖТ или ФЖ при проведении ЭФИ у пациентов с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) вследствие перенесенного ИМ.

Первичная профилактика ВСС

(рассматривается, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет >1 года в хорошем функциональном статусе)

1. ФВ ЛЖ ≤ 35% и NYHA II-III ФК или ФВ ЛЖ <30% при NYHA I ФК — не ранее, чем через 40 дней после ИМ и несмотря на оптимальную медикаментозную терапию ≥3 мес.
2. Ожидание трансплантации сердца вне лечебного учреждения.

Первичная профилактика ВСС у взрослых пациентов с ГКМП

1. Предполагаемый 5-летний риск внезапной смерти ≥6% по шкале HCM Risk-SCD (<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>) и ожидаемая продолжительность жизни >1 года.
2. Наличие хотя бы 1 из следующих факторов:
 - Внезапная смерть, определенно или вероятно связанная с ГКМП, у ≥1 родственника первой линии или близкого родственника в возрасте ≤50 лет;
 - Максимальная толщина стенки ЛЖ ≥30 мм;
 - ≥1 эпизода синкопе предположительно аритмогенного генеза в предыдущие 6 мес.;
 - Апикальная аневризма ЛЖ, независимо от размера;
 - Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤50%).

Дополнительные факторы риска, которые могут рассматриваться в пользу ИКД:

- Выраженное (≥15% от массы ЛЖ) отсроченное контрастирование при МРТ.
- Неустойчивая ЖТ по данным 24-48 ч мониторингирования ЭКГ (≥3 эпизодов, ≥10 комплексов, частота ≥200 в мин).

Состояния, при которых ИКД-терапия не показана или противопоказана

1. Прогнозируемый срок жизни с удовлетворительным функциональным статусом не превышает 1 год, даже при наличии показаний;
2. Непрерывно-рецидивирующие ЖТ или ФЖ;
3. Выраженные психические заболевания, которые могут быть усугублены имплантацией прибора или препятствовать систематическому наблюдению;
4. Хроническая сердечная недостаточность IV ФК (NYHA), рефрактерная к лекарственной терапии, когда пациент не является кандидатом на трансплантацию сердца;
5. Обмороки неясного генеза без индуцируемых ЖТ и без структурной патологии сердца;
6. Случаи, когда ЖТ или ФЖ являются устранимыми радикально, хирургически или с помощью катетерной абляции: аритмии, связанные с синдромом WPW, тахикардии из выводного тракта желудочков, фасцикулярные и идиопатические ЖТ, при отсутствии структурной патологии сердца;
7. Эпизод ЖТ возник вследствие преходящих или обратимых расстройств (например, острый ИМ, нарушение электролитного баланса, побочные эффекты медикаментов, травма), когда коррекция расстройства возможна и может значительно снизить риск повторного возникновения аритмии.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитная резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Приложение 9. Показания и противопоказания к трансплантации сердца**Показания к трансплантации сердца (должны присутствовать все перечисленные критерии):**

1. Любое заболевание сердца (кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, миокардит, другие), чаще всего:

√ Персистирующие симптомы сердечной недостаточности на уровне III-IV ФК (NYHA), рефрактерные к максимально переносимой лекарственной терапии (ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, пиковое потребление кислорода (pVO_2) ≤ 12 мл/кг/мин, дистанция < 300 м).

√ Тяжелая стенокардия III-IV ФК или безболевого ишемия у пациентов с поражением коронарных сосудов, не подлежащая хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации.

2. Неэффективность медикаментозных и хирургических методов лечения.

3. Существенное ограничение физической активности ($pVO_2 < 12-14$ мл/кг/мин, дистанция теста с 6-минутной ходьбой < 300 м).

4. Риск смерти в течение года $> 50\%$.

5. Мотивированный, хорошо информированный и эмоционально стабильный пациент.

6. Способность к соблюдению/выполнению лечения, требуемого после трансплантации.

Абсолютные противопоказания:

1. Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития периоперационных осложнений:

а. Выраженные нарушения функции внешнего дыхания (например, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких с $ОФВ_1 < 1$ л/мин);

б. Выраженная легочная гипертензия (легочное сосудистое сопротивление > 5 единиц Вуда), рефрактерная к медикаментозной терапии и/или механической поддержке кровообращения;

в. Выраженные нарушения функции печени и/или почек ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м²);

г. Аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка, системный амилоидоз);

д. Выраженный атеросклероз, сопровождающийся ишемией органов и тканей при невозможности хирургического лечения.

2. Наличие острой вирусной инфекции, в т.ч. фульминантных форм вирусных гепатитов В и С.

3. Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся риском смерти в течение 5 лет $> 50\%$ (например, онкологические заболевания с неблагоприятным прогнозом выживаемости).

Относительные противопоказания:

1. Возраст > 65 лет.

2. Сопутствующие заболевания и состояния, повышающие риск развития периоперационных осложнений:

а. Ожирение ($ИМТ > 35$ кг/м²) или кахексия ($ИМТ < 18$ кг/м²);

б. Сахарный диабет со значимым повреждением органов-мишеней (нейропатия, нефропатия или ретинопатия, за исключением непролиферативной ретинопатии) и невозможностью адекватного контроля гликемии ($HbA_{1c} > 7,5\%$);

в. Гемодинамически значимый атеросклероз артерий головы и шеи, артерий нижних конечностей, почечных артерий, значимый атеросклероз и кальциноз восходящего отдела аорты;

г. Хроническая болезнь почек с $СКФ < 30-40$ мл/мин/1,73 м² (расценивается как противопоказание для изолированной трансплантации сердца);

д. Нарушение функции внешнего дыхания, характеризующееся $ОФВ_1 < 40\%$;

е. Тяжелые неврологические или нервномышечные расстройства.

3. Заболевания и состояния, которые могут сопровождаться нарушением режима приема лекарственных средств в послеоперационном периоде:

а. Неблагоприятный социальный статус или психические заболевания, при которых возможно достижение ремиссии;

б. Острое нарушение мозгового кровообращения < 1 мес. назад;

в. Эпизоды злоупотребления алкоголем в течение последних 6 мес.;

г. Неспособность отказаться от курения табака.

4. Хронические инфекционные заболевания.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду, $СКФ$ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Приложение 10. Необходимое первичное обследование пациентов перед трансплантацией сердца

Объем необходимой информации для предварительного рассмотрения вопроса о трансплантации сердца:

1. Развернутый диагноз (основной, осложнения, сопутствующий).
2. Анамнез жизни (работа, инвалидность, не давал ли отказ от социального пакета на лекарственное обеспечение; курение — стаж, интенсивность; алкоголь — какие напитки, объем, кратность; энергетики — частота, объем; наркотические средства; семейный статус; вакцинация против гриппа, гепатита В, новой коронавирусной инфекции, пневмококковой инфекции — рекомендовано выполнить).
3. Анамнез заболевания.
4. Терапия: препараты, дозы, резервы в увеличении доз болезней-модифицирующей терапии СН, терапия сопутствующей патологии.
5. Физикальный осмотр.
6. Антропометрические данные: рост, вес, ИМТ.
7. Клинический анализ крови.
8. Биохимический анализ крови: креатинин, СКФ, калий, натрий, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумин.
9. Общий анализ мочи.
10. Функция щитовидной железы (тиреотропный гормон).
11. Группа крови.
12. Анализы крови: HBsAg, HCVAb, RW, анализ крови по форме 50.
13. Электрокардиография (запись электрокардиограммы, ширина комплекса QRS).
14. Эхокардиография (полный протокол).
15. Суточное мониторирование электрокардиограммы.
16. МСКТ органов грудной клетки с контрастированием.
17. Заключение стоматолога (необходима санация полости рта).
18. Заключение профильного специалиста при наличии сопутствующей патологии (по результатам выполненного дообследования).
19. При показаниях и технической возможности: КАГ, МРТ сердца с контрастированием.
20. Заключение фтизиатра (по результатам обследования) — в случае вызова на госпитализацию.

Дополнительное обследование при сопутствующей патологии:

Сахарный диабет

- ✓ Суточные колебания гликемии.
- ✓ Гликированный гемоглобин.
- ✓ Общий анализ мочи, альбуминурия.
- ✓ Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.
- ✓ Окулист: наличие пролиферативной ангиопатии сетчатки.
- ✓ Невролог: наличие диабетической полинейропатии.
- ✓ Эндокринолог: диагноз (развернутый с описанием осложнений, степени компенсации), наличие противопоказаний к трансплантации сердца.

Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака в анамнезе

- ✓ Липидный спектр.
- ✓ Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальная доплерография.
- ✓ МРТ или МСКТ головного мозга (с контрастированием, при отсутствии противопоказаний).
- ✓ Заключение невролога: диагноз, наличие противопоказаний к трансплантации сердца и/или риски оперативного вмешательства.
- ✓ Электроэнцефалография (по назначению невролога).

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

- ✓ Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей.
- ✓ Липидный спектр.
- ✓ Консультация сосудистого хирурга: диагноз, возможность реваскуляризации в настоящее время или в послеоперационном периоде после трансплантации сердца.

Хроническая болезнь почек С3-С5 стадий

- ✓ Биохимический анализ крови: креатинин, мочеви́на, СКФ, мочева́я кислота.
- ✓ Общий анализ мочи.
- ✓ Альбуминурия (или суточная протеинурия).
- ✓ Ультразвуковое исследование почек.
- ✓ Дуплексное сканирование почечных артерий.

Варикозная болезнь вен нижних конечностей, тромбофлебит

- ✓ Дуплексное сканирование вен нижних конечностей.
- ✓ Консультация сосудистого хирурга (при тромбофлебите, значимой варикозной болезни вен нижних конечностей).

Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, эмфизема

- ✓ Спирография с бронходилатационным тестом.
- ✓ Бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких.
- ✓ Рентгенография грудной клетки в 2 проекциях, МСКТ грудной клетки.
- ✓ Консультация пульмонолога.

Подагра

- ✓ Биохимический анализ крови: креатинин, мочеви́на, СКФ, мочева́я кислота.
- ✓ Ультразвуковое исследование почек.
- ✓ Консультация ревматолога.
- ✓ Рентгенография суставов по назначению ревматолога.

Гепатит

- ✓ Биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, фибриноген, альбумин, общий холестерин.
- ✓ Количественное определение ДНК вируса гепатита В методом ПЦР.
- ✓ Количественное определение РНК вируса гепатита С методом ПЦР, генотипирование вируса гепатита С.
- ✓ Непрямая эластометрия печени.
- ✓ Ультразвуковое исследование печени, селезенки.
- ✓ Эзофагогастродуоденоскопия (оценка наличия варикозного расширения вен пищевода).

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Приложение 11. Образовательные мероприятия для пациентов с СН

Цель: повышение уровня знаний пациентов (лиц, осуществляющих уход) о сердечной недостаточности, обучение и изменение их поведения и привычек, помощь в приобретении навыков самоконтроля показателей состояния здоровья, увеличение осведомленности о необходимых алгоритмах действий в случае ухудшения самочувствия, ухудшения течения сердечной недостаточности, развития жизнеугрожающих состояний, увеличение мотивации и приверженности, необходимых для эффективного лечения.

Таргетная группа: все пациенты с сердечной недостаточностью и их родственники.

Основные положения: образовательные мероприятия с пациентами, их родственниками или лицами, осуществляющими уход, проводятся, начиная с момента постановки диагноза и далее, на регулярной основе. Следует строго соблюдать учебный план с рассмотрением основных вопросов, касающихся механизмов развития сердечной недостаточности, ее проявлений, важности изменения образа жизни и понимания эффективности проводимой терапии. Для повышения качества процесса обучения используются “наглядные” материалы, а также выдаются на руки методические пособия.

Форма организации обучения: индивидуальная очная беседа с пациентом и родственниками, беседа во время структурированного телефонного контакта, проведение групповых Школ для пациентов.

Ключевые аспекты, требующие обсуждения при проведении индивидуальной беседы с пациентом с сердечной недостаточностью

Тема	Советы для обсуждения
Сердечная недостаточность, течение заболевания	Объяснить, что сердечная недостаточность — хроническое заболевание, однако после установки диагноза существуют возможности для улучшения симптомов, качества и продолжительности жизни при соответствующем правильном лечении — назначении, титровании (до целевых или максимально переносимых доз) и строгом ежедневном приеме лекарственной терапии в соответствии с рекомендациями врача. Подчеркнуть, что лекарственная терапия в соответствии с рекомендациями должна быть продолжена, даже если происходит обратное ремоделирование миокарда и фракция выброса левого желудочка увеличивается до >50%, а отмена терапии ассоциируется с повторным снижением фракции выброса левого желудочка и ухудшением течения сердечной недостаточности.
Назначенные и планируемые лекарственные препараты	Рассказать о классах лекарственных препаратов, их доступности и стоимости, принципах назначения и шаге титрования. Объяснить: 1. Ожидаемые преимущества терапии (уменьшение выраженности симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, увеличение выживаемости); 2. Ожидаемый эффект (улучшение симптомов может развиваться медленно, в течение нескольких недель/месяцев после начала терапии); 3. Возможные побочные явления и необходимость сообщать врачу о развитии потенциальных нежелательных явлений (головокружение, симптомная гипотония, кашель, усталость, быстрая утомляемость, брадикардия, обмороки). Сделать акцент на приверженности к приему лекарств (задать прямые вопросы о том, сколько раз в неделю пациент может пропустить прием препаратов, каких и почему). Посоветовать пациенту избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов, других лекарств и биологически активных добавок, не прописанных врачом, или не рекомендованных при СН, а также заменителей соли с высоким содержанием калия.
Физическая нагрузка	Объяснить, что регулярные аэробные упражнения невысокой интенсивности (вызывающие легкую или умеренную одышку) улучшают функциональные возможности и симптомы и снижают риск повторной госпитализации с сердечной недостаточностью.
Диета, употребление соли и жидкости	Для уменьшения симптомов задержки жидкости целесообразно умеренное ограничение соли (не более 6 г/сут.) и ограничение жидкости (1,5 л/сут.).
Стратегии самоконтроля	Индивидуальное инструктирование: — каждый день взвешиваться (утром после пробуждения, после мочеиспускания, перед одеванием и едой); при сохраняющемся (более 2 дней) увеличении веса >1,5–2,0 кг/сут. — увеличить дозу или кратность приема диуретиков (или начать прием второго диуретика) или обратиться к врачу; — каждый день утром и вечером до приема лекарств дважды с интервалом в 1 мин измерить АД и ЧСС и записать результаты второго измерения в дневник; • снижение систолического АД <100 мм рт.ст., если это не сопровождается ухудшением самочувствия и симптомами, обычно не требует изменений в терапии или пропуска в приеме; • снижение систолического АД <100 мм рт.ст., сопровождающееся ухудшением самочувствия и симптомами (головокружение, дурнота, слабость, эпизоды потери сознания) — следует обратиться к врачу для уточнения причины и решения вопроса о необходимости изменения терапии; — контролировать появление отеков, нарастание одышки и потребность в возвышенном положении в постели (увеличить дозу диуретиков в случае их появления; при отсутствии эффекта — обратиться к врачу).
Вакцинация	Ежегодная вакцинация против гриппа и вакцинация 1 раз в 5 лет против пневмококковой инфекции.
Санация очагов инфекций	Рассказать о необходимости санации очагов хронической инфекции (полость рта, гайморовы пазухи и другие).
Коррекция сопутствующей патологии	Рассказать о необходимости консультации специалистов и коррекции сопутствующих заболеваний и состояний.
Вредные привычки	Строго запретить употребление алкоголя, курение.
Дополнительная информация	Рассказать о наличии образовательных интернет-ресурсов для пациентов с сердечной недостаточностью (например, https://www.heartfailurematters.org/ru_RU , http://www.almazovcentre.ru/?page_id=9745).
План дальнейшего ведения	Дата следующего амбулаторного визита, телефонного контакта, планируемые обследования/вмешательства/операции/реабилитация и другое). Что принести на следующий визит (перечень лекарственных препаратов, дневник самоконтроля веса, АД, ЧСС, симптомов). К кому обратиться в случае ухудшения (контакты).

Сокращения: АД — артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Приложение 12. Положение “О школе для взрослых пациентов с сердечной недостаточностью”

1. Школа для пациентов старше 18 лет с сердечной недостаточностью (СН) (далее — Школа) осуществляет свою деятельность в рамках деятельности первичного, специализированного или экспертного Центра СН.

Цель Школы СН: проведение обучающих занятий с пациентами или лицами, осуществляющими уход.

2. Основные задачи Школы:

- повышение уровня знаний пациентов (лиц, осуществляющих уход) о СН;
- обучение и изменение их поведения и привычек;
- помощь в приобретении навыков самоконтроля показателей состояния здоровья;
- увеличение осведомленности о необходимых алгоритмах действий в случае ухудшения самочувствия, ухудшения течения СН, развития жизнеугрожающих состояний;
- увеличение мотивации и приверженности, необходимых для эффективного лечения.

3. Направление в Школу пациентов и их родственников осуществляют: врач-терапевт, врач-терапевт участковый, врач общей практики (семейный врач) и врачи других специальностей.

4. В Школу направляются: пациенты с диагностированной хронической СН и/или лица, осуществляющие уход.

5. Форма проведения Школы: обучающие занятия, проводимые с определенной периодичностью освоившим программу дополнительного профессионального образования по СН врачом или медицинском работником со средним медицинским образованием, с представлением “наглядных материалов” и обеспечением пациентов (лиц, осуществляющих уход) информационными материалами (брошюра для пациентов с информацией, содержащейся в лекции, памятки для пациентов, дневники самоконтроля).

6. Медицинский работник, проводящий Школу, обеспечивает:

- 1) формирование списков лиц, посетивших школу и получивших информационные материалы;
- 2) информирование медицинского персонала организации и пациентов с хронической СН (лиц, осуществляющих уход) о расписании работы Школы.

7. Организацию проведения, порядок и режим работы Школы в медицинской организации осуществляет руководитель медицинской организации, либо уполномоченный им заместитель руководителя медицинской организации (далее — руководитель).

Примерная программа Школы для пациентов с СН

Периодичность проведения: амбулаторно 1-2 раза в мес. (зависит от потока пациентов) в стационаре 1 раз в 1-2 нед. (зависит от потока пациентов)
Рекомендуемая длительность: 40-60 мин
Рекомендуемый формат: презентация с иллюстрациями и инструкциями и активной дискуссией со слушателями Школы
Необходимое оснащение: персональный компьютер или ноутбук, видеопроектор и экран для демонстрации
Необходимые материалы: презентация в формате PowerPoint (или другом), “наглядные материалы” (например, дневники контроля жидкости, футляры для препаратов и т.д.), брошюры с информацией, содержащейся в лекции
Основные разделы в программе: 1. Строение и функция сердца 2. Что такое СН • Основные причины развития СН • Проявления СН • Причины и проявления декомпенсации СН • Основные симптомы, на которые следует обращать внимание, и конкретные действия, которые следует предпринять в случае их появления • Когда следует обращаться к врачу 3. Правила образа жизни при СН и методы предотвращения ее прогрессирования • Ограничение потребления поваренной соли, перечисление наиболее распространенных пищевых продуктов с высоким содержанием натрия хлорида • Ограничение потребления жирных продуктов • Ограничение потребления жидкости Самоконтроль пациента с СН — контроль веса, артериального давления, частоты сердечных сокращений (дневник), оценка периферических отеков • Необходимость регулярных дозированных физических нагрузок • Вредные привычки (консультация по отказу от курения, употреблению алкоголя) 4. Обучение основам приема лекарственных препаратов • Базовые данные об основных препаратах для лечения СН • Показания и потенциальные побочные эффекты • Понятие целевой (максимально переносимой) дозы и протокол титрования • Потенциальные проблемы при несоблюдении приверженности 5. Ответы на вопросы пациентов

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

Приложение 13. Дневник самоконтроля пациента с хронической СН

Пожалуйста, используйте данную таблицу для ежедневного измерения и записи Вашего артериального давления, пульса и веса (измеренного после утреннего туалета натошак) и возьмите ее с собой на прием к врачу.

Следует отметить любые изменения в самочувствии в последнем столбце. При значительном ухудшении состояния — необходимо обратиться к врачу или вызвать скорую помощь.

Дата, время	Артериальное давление, мм рт.ст.	Частота сердечных сокращений, в мин	Вес, кг	Жалобы
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			
	/			

Приложение 14. Дневник самоконтроля пациента, госпитализированного с ухудшением СН

Пожалуйста, используйте данную таблицу для ежедневного измерения и записи Вашего артериального давления, пульса, веса (измеренного после утреннего туалета натошак), а также объема всей выпитой и выделенной жидкости.

Дата, время	Артериальное давление, мм рт.ст.	Частота сердечных сокращений, в мин	Выпито жидкости, мл	Введено жидкости в/в, мл	Выделено мочи, мл	Вес, кг
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					
	/					

Приложение 15. Пример выписного эпикриза для пациента, госпитализированного с декомпенсацией СН

1. Дата госпитализации, выписки.
2. Заключительный диагноз (формулирование стадии хронической СН, фракции выброса левого желудочка и функционального класса с указанием его динамики за время госпитализации).
3. Причины ухудшения СН, манифестация симптомов декомпенсации.
4. Жалобы, анамнез.
5. Давность СН.
6. Число госпитализаций из-за СН за предшествующие 12 мес.
7. Терапия при поступлении с указанием доз болезнь-модифицирующей и диуретической терапии.
8. Физический статус на момент госпитализации и выписки, динамика веса, ЧСС, АД лежа (или сидя) и стоя за время госпитализации (в случае сохранения симптомов застоя при выписке указать причину не достижения эуволемии, рассмотреть перевод пациента в дневной стационар или отделение паллиативной помощи).
9. Результаты ВСЕХ лабораторных и инструментальных исследований за время госпитализации.
10. Заключение и рекомендации смежных специалистов за время госпитализации (при условии консультирования).
11. Особенности течения заболевания за время госпитализации (темп диуреза и регресса отечного синдрома, осложнения, процедуры и вмешательства, необходимость снижения дозы болезнь-модифицирующей терапии или отмены, недостаточного титрования, или назначение дополнительных препаратов, титрование болезнь-модифицирующей терапии).
12. Указание на обучение или направление в “Школу пациента с хронической СН”, выдан дневник самоконтроля.
13. Рекомендованный план ведения после выписки:

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ЕЖЕДНЕВНЫЙ ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПРИЕМ)

А) Ингибитор АПФ/блокатор рецепторов ангиотензина II (при непереносимости ингибиторов АПФ)/валсартан+сакубитрил

_____ (название препарата)

_____ мг _____ раз/сут. (доза, кратность приема), с дальнейшим титрованием дозы не чаще, чем 1 раз в 2 нед. до максимально переносимой (целевой) под контролем АД, креатинина, калия сыворотки крови, симптомов.

Б) Бета-блокатор:

Карведилол или Бисопролол, или Метопролола сукцинат, или Небиволол (выбрать название препарата)

_____ мг _____ раз/сут. (доза, кратность приема), с дальнейшим титрованием дозы не чаще, чем 1 раз в 2 нед. до максимально переносимой (целевой) под контролем АД, ЧСС, симптомов.

В) Антагонисты минералокортикоидных рецепторов:

Спиринолактон или Эплеренон (выбрать название препарата)

_____ мг _____ раз/сут. (доза, кратность приема) с дальнейшим титрованием дозы 1 раз в 4 нед. под контролем креатинина сыворотки, калия сыворотки крови. В случае применения больших доз спинолактона в стационаре указать темп снижения и последующий выбор препарата для постоянного приема.

Г) Дапаглифлозин

10 мг 1 раз/сут.

Д) Диуретики: под контролем массы тела, АД лежа (или сидя) и стоя, креатинина, калия и натрия сыворотки крови. Оценка возможности снижения дозы после достижения I-II ФК ХСН при регулярном взвешивании и соблюдении водно-солевого режима.

• Фуросемид, Торасемид

_____ мг _____ раз/сут. (доза, кратность приема)

_____ (время приема в зависимости от приема пищи — для фуросемида)

Контроль 2 раза в год уровня кальция в крови.

- Тиазидные/тиазидоподобные диуретики

_____ мг _____ раз/сут. (доза, кратность приема)
 _____ (время приема в зависимости от приема пищи).

- Ацетазоламид

_____ мг _____ раз/сут. (доза, кратность приема)
 _____ (дней в нед.).

Е) Дополнительные препараты (указать с аналогичной детализацией дозы, кратности и времени приема, режима титрования, длительности терапии).

- Ивабрадин _____ мг 2 раза/сут. (стартовая доза), с дальнейшим титрованием дозы 1 раз в 2 нед. до максимально переносимой (целевой) под контролем ЧСС в покое, симптомов, при возможности — предпочтительно титрование дозы бета-адреноблокаторов с возможной отменой ивабрадина при достижении целевой ЧСС.

- Дигоксин _____ мг 1 раз/сут.

Суточное мониторирование ЭКГ 2 раза в год, контроль концентрации дигоксина в сыворотке крови в группах риска кумуляции препарата (СКФ <30 мл/мин/1,73 м², женский пол, пожилой возраст, кахексия, сочетание с амиодароном или карведилолом).

- Антиаритмики

При назначении амиодарона — контроль уровня ТТГ 2 раза в год. В случае сочетания амиодарона с бета-адреноблокаторами и дигоксином — суточное мониторирование ЭКГ.

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 мг 1 раз/сут. вечером.

- Антикоагулянты

Апиксабан или дабигатран, или ривароксабан _____ мг _____ раз/сут., или Варфарин _____ мг (_____ таблеток) вечером под контролем анализа крови на уровень МНО _____ (указать дату). По достижении целевого уровня МНО (_____) контроль МНО ежемесячно. Учитывая прием варфарина, необходимо поддерживать постоянный уровень витамина К в ежедневном рационе. Не следует употреблять значительно больше или значительно меньше витамин К-содержащих продуктов, чем обычно, т.е. менять резко содержание витамина К в диете, необходимо стараться поддерживать его одинаковое количество в дневном рационе. Пища с высоким содержанием витамина К: зеленые бобы, шпинат, листья зеленого салата, петрушка, авокадо, брокколи, морская капуста, печень, зеленый чай. Отказаться от употребления алкоголя, клюквенного сока. С осторожностью использовать ацетилсалициловую кислоту и другие противовоспалительные, жаропонижающие препараты. При развитии лихорадочных состояний и сопутствующем приеме жаропонижающих средств — пропустить прием варфарина на 1-2 дня.

Ж) Другие препараты (указать с аналогичной детализацией дозы, кратности и времени приема, режима титрования, длительности терапии).

2. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Активное изменение образа жизни:

- **Снижение массы тела** — умеренно гипокалорийное питание с преимущественным ограничением животных жиров (жирное мясо, сыр, колбаса, майонез) и простых углеводов (хлебобулочные, кондитерские изделия). Увеличение потребления свежих овощей, фруктов, зелени, рыбы, молочных продуктов с низким содержанием соли и жира (кефир, сыр, йогурт). Целевой уровень снижения массы тела — на 5-7 % от исходной.

- **Ограничение употребления алкоголя** (в расчете не >20 мл чистого спирта в день для мужчин и не >10 мл — для женщин)

или отказ употребления алкоголя (пациентам с алкогольной кардиомиопатией).

• Категорический отказ от курения

Обратиться в (поликлинику, центр здоровья или кабинет по отказу от курения) _____
(указать название учреждения) для получения консультативной и медицинской помощи по отказу от курения.

• Ограничение соли (до 6 г/сут.):

- Не досаливайте пищу;
- Не держите солонку на столе;
- Изучайте информацию на упаковках продуктов питания для определения содержания в них соли;
- Запрещены продукты с высоким содержанием соли: соленая рыба, соленья, многие виды сыров, копчености, консервы и т.д.

• Ограничение жидкости до 1,5 л/сут.

• Регулярная аэробная физическая активность умеренной интенсивности (быстрая ходьба со скоростью не <4,0 км/ч, плавание, велосипед, танцы, не вызывающие одышки, стенокардии) длительностью не <30 мин в большинство дней недели (не <150 мин в нед.)

или аэробные физические нагрузки в виде дыхательных упражнений, упражнений в положении сидя и ходьбы в зависимости от этапа реабилитационной программы.

3. ВЕДЕНИЕ ДНЕВНИКА САМОКОНТРОЛЯ ВЕСА, АД И ЧСС, САМОЧУВСТВИЯ

• каждый день взвешиваться в одной и той же одежде утром после пробуждения и мочеиспускания, до еды; при сохраняющемся (>2 дней) увеличении веса >1,5-2,0 кг/сут. увеличить дозу или кратность приема диуретиков (или начать прием второго диуретика, например, ацетазоламида), при неэффективности обратиться к врачу;

• каждый день утром и вечером до приема лекарств дважды с интервалом в 1 мин измерить АД и ЧСС и записать результаты второго измерения в дневник:

◦ при АД <100 мм рт.ст., если не сопровождается ухудшением самочувствия и симптомами, обычно не требуется изменений в терапии или пропуска в приеме лекарств;

◦ при АД <100 мм рт.ст., сопровождающемся ухудшением самочувствия и симптомами (головокружение, дурнота, слабость, эпизоды потери сознания), следует обратиться к врачу для уточнения причины и решения вопроса о необходимости изменения терапии;

• контролировать появление отеков, нарастание одышки и потребность в повышении изголовья (увеличить дозу диуретиков в случае их появления; при отсутствии эффекта — обратиться к врачу).

4. Избегать переохлаждения, резких перепадов температуры (в т.ч. посещения сауны или бани), эмоционального и физического напряжения, длительных перелетов (>2 ч), контактов с пациентами с инфекционными заболеваниями.

5. Санация очагов хронической инфекции (полость рта, гайморовы пазухи и другие).

6. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции.

7. Консультация врача-кардиолога _____ в (указать название учреждения, телефон для записи), _____ (указать дату в течение 7-14 дней после выписки из стационара).

Явка с дневником самоконтроля и информацией по дозам текущей терапии.

8. Контроль биохимического анализа крови (креатинин, калий) через 7 дней после выписки и далее через 2, 4, 8, 12 нед., далее каждые 3 мес.

9. Указать целевые показатели АД, ЧСС, гликированного гемоглобина (при наличии СД), ЛНП, МНО, индекса массы тела.

Ссылки на интернет-ресурсы с информацией для пациентов с СН, например:

- Практическая информация о СН для пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход, предоставленная Ассоциацией по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов — https://www.heartfailurematters.org/ru_RU.
- Страница научно-исследовательского отдела СН ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России — http://www.almazovcentre.ru/?page_id=9745.

КОНТАКТЫ:

При ухудшении состояния — звонить _____ (ФИО специалиста) по телефону _____

Указать дополнительно (при наличии показаний):

10. Консультация кардиолога в Центре управления сердечно-сосудистыми рисками (указать название учреждения, телефон для записи).

11. Консультация врачей-специалистов с учетом сопутствующей патологии (эндокринолог, пульмонолог, нефролог и другие).

12. Консультация аритмолога (указать название учреждения, телефон для записи) — для решения вопроса об установке ИКД/СРТ/ЭКС/проведения хирургической коррекции аритмии.

13. При наличии имплантированных устройств — тестирование работы имплантируемого электронного устройства (1 раз в течение 6 мес. после имплантации, далее не реже 1 раза в год).

14. Консультация кардиохирурга (указать название учреждения, телефон для записи) для решения вопроса о реваскуляризации, АКШ, хирургических вмешательствах на клапанах сердца.

15. Пациентам с тяжелой СН рекомендовать обращение в Экспертный центр СН для обследования и своевременной постановки в лист ожидания трансплантации сердца. При наличии противопоказаний к трансплантации сердца обсудить сроки и объем паллиативной помощи.

16. Наблюдение в кабинете контроля антикоагулянтной терапии (указать название учреждения, телефон для записи) — пациентам с показаниями к приему оральных антикоагулянтов.

Сокращения: АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МНО — международное нормализованное отношение, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТТГ — тиреотропный гормон, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Приложение 16. Форма структурированного телефонного контакта с пациентом с СН

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ф.И.О. пациента
Дата рождения, возраст
№ истории болезни (амбулаторной карты)
Дата выписки/амбулаторного визита
Дата последнего телефонного контакта

ПРИВЕТСТВИЕ (см. комментарий)

Меня зовут _____.

Я медсестра _____ больницы/поликлиники, где Вы проходили лечение по поводу СН/состоите на учете по поводу СН.

Звоню уточнить Ваше самочувствие, дать дополнительную информацию и ответить на вопросы.

Вам удобно сейчас говорить?

ЗА ПРОШЕДШИЙ ПОСЛЕ ПРЕДЫДУЩЕГО ВИЗИТА ПЕРИОД**Были ли госпитализации**Да (*см. комментарий*)

Нет

Количество госпитализаций: ____**Плановая/экстренная****Дата(ы):** _____**Причины (отметить галочками):**

Ухудшение сердечной недостаточности

ОКС/инфаркт миокарда

Нарушения ритма или проводимости

(Пре)синкопэ

Ишемический инсульт

Геморрагический инсульт

Тромбоз/тромбоэмболия

Кровотечение

Инфекционные заболевания

Пневмония

Другое

Поддержка кровообращения:

Да

Нет

ИКД

Да

Нет

СРТ

Да

Нет

Абляция аритмии**Имплантация клапанов****Реваскуляризация****Трансплантация сердца**

Да

Нет

ВОПРОСЫ К ПАЦИЕНТУ**УСЛОВИЯ ЖИЗНИ****1. Способны ли Вы обслуживать себя самостоятельно:**

Да

Нет

2. Есть ли семья/лица, которые могли бы помочь:

Да

Нет (*см. комментарий*)**В нашем регионе действует служба патронажа. Вы можете обратиться по телефону _____ для получения помощи и поддержки на дому.****СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ****ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ****3. Изменилось ли Ваше самочувствие после выписки/последнего контакта — одышка, отеки, затрудненное дыхание в положении лежа:**

Не изменились

Улучшились (что) _____

Ухудшились (что) _____

4. Знаете ли Вы признаки ухудшения течения СН?

Да (перечислить признаки)

Нет (см. комментарий)

Сказать, что необходимо обращать внимание на симптомы ухудшения течения СН для того, чтобы своевременно обратиться к врачу или изменить режим приема лекарств. Обсудите основные симптомы и признаки ухудшения течения СН:

- Усиление одышки (чувства нехватки воздуха), появление при меньшем уровне физической активности, в покое или в положении лежа
- Кашель и хрипы, возникающие или усиливающиеся в положении лежа
- Появление впервые в жизни или усиление боли за грудиной (или чувства дискомфорта, давления, жжение в груди)
- Прибавка веса более 2 кг в течение 3 дней
- Появление отеков ног и лодыжек, увеличение живота, тяжесть и чувство распираания в животе
- Эпизоды резкой слабости, головокружения, внезапная потеря сознания
- Сердцебиение, перебои в работе сердца
- Срабатывания дефибриллятора

5. Если признаки или симптомы ухудшатся, знаете ли Вы что нужно делать?

Да (перечислить действия)

Нет (см. комментарий)

В случае ухудшения состояния посоветовать обратиться в нашу службу по телефону _____.

Следует обратиться к врачу или вызвать скорую медицинскую помощь по номеру 112, если возникнут какие-либо из следующих симптомов:

- Тяжелая одышка или чувство нехватки воздуха в покое
- Вновь возникшая или усилившаяся боль в груди, или боль в груди, которая длится >20 мин и не проходит после приема нитроглицерина
- Нарушение сознания или проблемы с ясным мышлением
- Постоянное учащенное сердцебиение
- Обморок или непроходящее головокружение
- Боль в животе, потеря аппетита, тошнота, рвота
- Кровотечение
- Повторное срабатывание ИКД

КОНТРОЛЬ ВЕСА

6. Есть ли у Вас дома весы, чтобы взвеситься?

Да

Нет (см. комментарий)

Если у пациента нет весов, посоветуйте приобрести электронные весы для контроля веса.

Необходимо проверять вес каждое утро, после первого туалета, до приема лекарств и пищи, в приблизительно одинаковой одежде. Ежедневный контроль веса очень важен для самостоятельного мониторинга признаков задержки жидкости. При сохраняющемся более 2 дней увеличении веса на более чем 1,5-2 кг в сут. — скорректировать количество употребляемой жидкости и соли, по возможности отменить не рекомендованные при СН препараты, уточнить наличие лихорадки, увеличить дозу или кратность приема диуретиков (или начать прием второго диуретика, например, ацетазоламида или гидрохлоротиазида). При отсутствии положительной динамики обратиться к врачу.

7. Взвешиваетесь ли Вы ежедневно?

Да

Нет (см. комментарий)

Необходимо проверять вес каждое утро, после первого туалета, до приема лекарств и пищи, в приблизительно одинаковой одежде. Ежедневный контроль веса очень важен для самостоятельного мониторинга признаков задержки жидкости.

8. Ваш вес на следующий день после выписки (при последнем визите/контакте) _____ кг

9. Ваш вес сейчас _____ кг

КОНТРОЛЬ АД И ЧСС**10. Есть ли у вас дома тонометр (аппарат для измерения АД)?**

Да

Нет (*см. комментарий*)**Посоветуйте приобрести автоматический тонометр для измерения АД.****11. Контролируете ли Вы АД и ЧСС ежедневно?**

Да

Нет (*см. комментарий*)**Лекарства для лечения СН могут влиять на АД и ЧСС, в связи с этим следует каждый день утром и вечером до приема лекарств дважды с интервалом в 1 мин измерить АД и ЧСС и записать результаты второго измерения в дневник.****Важно:**

- снижение систолического АД <100 мм рт.ст., если это не сопровождается ухудшением самочувствия и симптомами — обычно не требует изменений в терапии или пропуска в приеме лекарств;
- снижение систолического АД <100 мм рт.ст., сопровождающееся ухудшением самочувствия и симптомами (головокружение, дурнота, слабость, эпизоды потери сознания), либо увеличение >140 мм рт.ст., либо ЧСС <50 или >100 в мин — следует обратиться к врачу для уточнения причины и решения вопроса о необходимости изменения терапии.

12. Запишите последние значения:

АД _____/_____ мм рт.ст.

ЧСС _____ в минуту

13. У вас есть дневник самоконтроля веса, АД и ЧСС?

Да

Нет (*см. комментарий*)**Необходим ежедневный контроль веса, АД и ЧСС для самостоятельного мониторинга признаков задержки жидкости и показателей кровообращения и запись измерений в дневник. Возьмите Ваш дневник на следующий прием врача.****ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ****14. Принимаете ли Вы препараты, выписанные врачом?**

Да

Нет (*см. комментарий*)**Рассказать о классах лекарственных препаратов, их доступности и стоимости, принципах назначения и шаге титрации.****Объяснить:**

1. ожидаемые преимущества терапии (снижение симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение риска госпитализаций по поводу СН, увеличения выживаемости);
2. ожидаемый эффект (улучшение симптомов может развиваться медленно, в течение нескольких недель-месяцев после старта терапии);
3. возможные побочные явления и необходимость сообщать врачу о развитии потенциальных нежелательных явлений (головокружение, симптомная гипотония, кашель, усталость, быстрая утомляемость, брадикардия, обмороки).

Сделать акцент на приверженности к приему лекарств.**15. Перечислите ВСЕ лекарственные препараты, которые Вы принимаете, и как их принимаете:**

иАПФ/БРА/АРНИ _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

ББ _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

АМР _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

ИНГКТ2 _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

Торасемид/Фуросемид _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

Гидрохлоротиазид _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

Ацетазоламид _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

Ацетилсалициловая кислота _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

ПОАК/Варфарин _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером
 Другое _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером
 Другое _____ мг _____ раз в сутки утром/в обед/вечером

16. Были ли изменения в приеме лекарств после последнего приема врача?

Да (см. комментарий)

Нет

Кто изменил терапию?

Самостоятельно

Врач

Причина(ы) изменения? _____

17. Бывает ли пропуск приема препаратов?

Да (см. комментарий)

Нет

Объяснить:

1. ожидаемые преимущества терапии (снижение симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение риска госпитализаций по поводу СН, увеличения выживаемости);
2. ожидаемый эффект (улучшение симптомов может развиваться медленно, в течение нескольких недель-месяцев после старта терапии);
3. возможные побочные явления и необходимость сообщать врачу о развитии потенциальных нежелательных явлений (головокружение, симптомная гипотония, кашель, усталость, быстрая утомляемость, брадикардия, обмороки).

Сделать акцент на приверженности к приему лекарств.

Посоветовать пациенту избегать приема обезболивающих и других лекарств и биологически активных добавок, не прописанных врачом, а также заменителей соли с высоким содержанием калия, препаратов солодки, адаптогенов.

ОБУЧЕНИЕ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

ОГРАНИЧЕНИЕ ЖИДКОСТИ

18. Знаете ли Вы о том, что следует ограничивать ежедневное потребление жидкости?

Да

Нет (см. комментарий)

Напомнить, что следует поддерживать потребление жидкости до уровня <1,5 л в день, чтобы уменьшить задержку жидкости в организме и улучшить симптомы СН и одышку.

19. Сколько литров жидкости/чашек жидкости вы потребляете в день?

_____ литров _____ чашек

_____ штук фруктов, сочных овощей

не учитывает

ОГРАНИЧЕНИЕ СОЛИ

20. Знаете ли Вы о том, что следует ограничивать ежедневное потребление соли?

Да

Нет (см. комментарий)

Повторить основные аспекты ограничения соли в соответствии с индивидуальными особенностями пациента (использование соли при приготовлении пищи, питание вне дома, этнические продукты, жажда, чтение информации на упаковке, инструктирование членов семьи, кто готовит пищу и т.д.).

(Обсудить продукты, содержащие большое количество соли — колбаса и мясные нарезки, хлеб, пицца, маринады, сэндвичи, бургеры, готовые полуфабрикаты и супы, чипсы и сухарики, сыр, домашнее консервирование овощей, майонез и другие соусы).

УПРАЖНЕНИЯ/ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**21. Есть ли у Вас ежедневные физические нагрузки?**

Да

Нет (*см. комментарий*)

Подчеркнуть, что регулярная физическая нагрузка способна улучшить работу сердца и может положительно отразиться на общем самочувствии. Необходимо выбрать вид занятий, наиболее оптимальный и безопасный для Вас. Это могут быть дыхательные упражнения, ходьба. Начинайте заниматься плавно, постепенно увеличивая дистанцию или интенсивность нагрузки по мере возрастания сил и улучшения физической формы. Старайтесь избегать действий, требующих задержки дыхания, физических усилий или резкого выброса энергии.

ВРЕДНЫЕ ПРИВЫЧКИ**22. Курите ли Вы в настоящее время?**Да (*см. комментарий*)

Нет

Проконсультировать о необходимости и методах прекращения курения.

23. Употребляете ли Вы алкоголь?Да (*см. комментарий*)

Нет

Рекомендовать не употреблять алкоголь.

ПЛАН ДАЛЬНЕЙШЕГО НАБЛЮДЕНИЯ (*см. комментарий*)

Исходя из заполненных выше данных определить план действий: вызов скорой медицинской помощи/запись к врачу/визит патронажной службы/плановый телефонный звонок.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ ПАЦИЕНТА

Сокращения: АД — артериальное давление, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИНГКТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЧСС — частота сердечных сокращений.



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,#}
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, 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; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у 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); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** 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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении 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 лекарственные 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) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), 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 сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами,

влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности 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 вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины⁴), лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁴ наблюдались преимущественно после больших ортотопических операций на нижних конечностях.

⁵ наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tangir N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. 6. Mahanti K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКО на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. * По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо). Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1



Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



21%

ИНСУЛЬТ / СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



31%

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ



11%

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисудовые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения: различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока),

кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поро) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поро до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Спускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться со полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином¹. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 1 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы АВК, рассчитанных на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10^{3,4}.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

ОАК – оральный антикоагулянт; НФП – неклапанная фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ПОАК – прямой оральный антикоагулянт; АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-EU-RUS-1214 04.03.2021