

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:

Особенности COVID-19 у пациентов с ССЗ и средней степенью тяжести инфекции через месяц после выписки из стационара

Роль показателей вариабельности сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца

Операция Дэвида после Росса: серия клинических случаев

Подходы к терапии СНнФВ.
Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа

Эмпаглифлозин: путь от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине СН

Возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп пациентов

Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией?

Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками

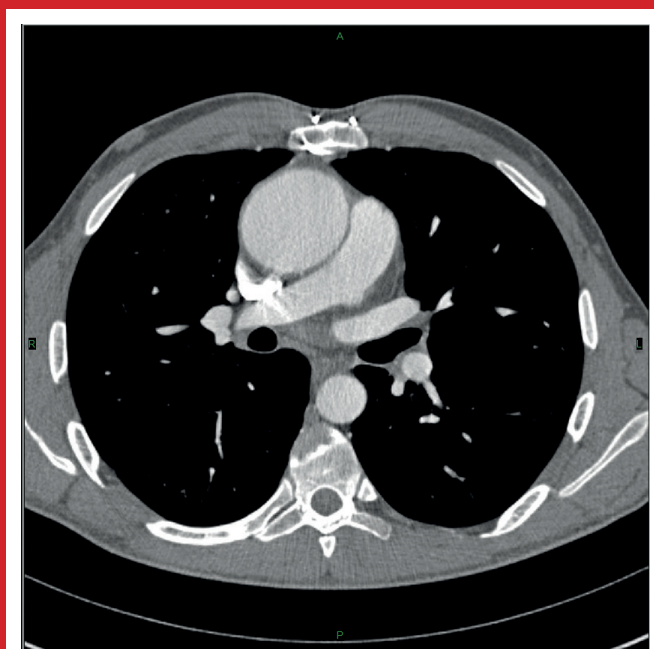


Рис. 2. Компьютерная томография с контрастированием аорты. См. стр. 25.



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 (S4) 2021, (4-2021)
издается с 1996 г.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Мулова И. С. (Самара) к.м.н.

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

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

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 (S4) 2021, (4-2021)

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

Irina V. Gubareva (Samara) 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Тяпаева А. Р., Семенова О. Н., Ташкенбаева Э. Н.,
Насырова З. А., Наумова Е. А.

Клинико-лабораторные проявления и психологические особенности COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции через месяц после выписки из стационара

8 Tyapayeva A. R., Semenova O. N., Tashkenbaeva E. N.,
Nasyrova Z. A., Naumova E. A.
Clinical, laboratory and psychological aspects of moderate COVID-19 in cardiovascular patients one month after discharge from the hospital

Лепшокова М. Х., Космачева Е. Д.

Роль показателей вариабельности сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца

17 Lepshokova M. Kh., Kosmacheva E. D.
Role of heart rate variability and regulatory-adaptive status index in predicting the heart transplant rejection

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А.,
Зеньков А. А., Абдурахманов А. А., Тарасов Д. Г.
Операция Дэвида после Росса: серия клинических случаев

23 Chernov I. I., Enginoyev S. T., Kondrat'ev D. A., Zenkov A. A.,
Abdurakhmanov A. A., Tarasov D. G.
The David procedure after the Ross operation: case series

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Галявич А. С., Фомин И. В., Гайсин И. Р., Валеева Ф. В.,
Виноградова Н. Г., Саласюк А. С., Тарловская Е. И.,
Хасанов Н. Р., Шутов А. М., Володина Е. Н., Грехова Л. В.,
Гусева П. С., Денисова Н. Ю., Дупляков Д. В.,
Занозина О. В., Золотова Ю. В., Канышева С. В.,
Ким З. Ф., Кононов С. К., Кузьмин В. П., Маркиянова С. С.,
Мензоров М. В., Помосов С. А., Ребров А. П.,
Светлова Н. А., Толстов С. Н.

Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа

29 Galyavich A. S., Fomin I. V., Gaisin I. R., Valeeva F. V.,
Vinogradova N. G., Salasyuk A. S., Tarlovskaya E. I.,
Khasanov N. R., Shutov A. M., Volodina E. N., Grekhova L. V.,
Guseva P. S., Denisova N. Yu., Duplyakov D. V.,
Zanozina O. V., Zolotova Yu. V., Kanysheva S. V.,
Kim Z. F., Kononov S. K., Kuzmin V. P., Markiyanova S. S.,
Menzorov M. V., Pomosov S. A., Rebrov A. P.,
Svetlova N. A., Tolstov S. N.

Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Хасанов Н. Р.

Эмпагlifлозин: путь от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности

38 Khasanov N. R.
Empagliflozin: a path from glycemic control to reduced cardiovascular mortality and heart failure-related hospitalizations

Золотовская И. А., Сабанова В. Д., Давыдкин И. Л.
Возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп пациентов

44 Zolotovskaya I. A., Sabanova V. D., Davydkin I. L.
Potential for anticoagulant therapy in the most vulnerable groups of patients

Давтян П. А., Гумеров Р. М., Загидуллин Ш. З.,
Самородов А. В., Цай Б., Загидуллин Н. Ш.
Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки
из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией?

Смирнова А. Д., Новицкий А. В., Шмойлова А. С.,
Шварц Ю. Г.
Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся
силовыми нагрузками

Давыдкин И. Л., Мордвинова Е. В., Кузьмина Т. П.,
Наумова К. В., Фатенкова Е. С.
Роль метаболизма гомоцистеина в развитии
эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии
у больных множественной миеломой

Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П.,
Драпкина О. М.
Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью: современные аспекты
лечения. Часть II

53 Davtyan P. A., Gumerov R. M., Zagidullin Sh. Z.,
Samorodov A. V., Cai B., Zagidullin N. Sh.
Is anticoagulant therapy necessary after hospitalization
with COVID-19 pneumonia?

59 Smirnova A. D., Novitsky A. V., Shmoilova A. S.,
Shvarts Yu. G.
Risk of sudden cardiac death in strength training

65 Davydkin I. L., Mordvinova E. V., Kuzmina T. P.,
Naumova K. V., Fatenkova E. S.
Role of homocysteine metabolism in the development
of endothelial dysfunction and hypertension in patients
with multiple myeloma

72 Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P.,
Drapkina O. M.
Sleep-related breathing disorders in patients with heart
failure: current aspects of treatment. Part II

ИНФОРМАЦИЯ

Перечень материалов, опубликованных в Российском
кардиологическом журнале. Образование в 2021 году

INFORMATION

79 Russian Journal of Cardiology. Education: contents for 2021

Выражаем благодарность рецензентам за активное участие в прочтении, рецензировании статей журнала “Российский кардиологический журнал. Образование” в 2021 году, ценные замечания, рекомендации и большой вклад в развитие журнала.

Наши рецензенты:

Акимова Наталья Сергеевна, Болдырев Сергей Юрьевич, Вавилова Татьяна Владимировна, Вереина Наталья Константиновна, Виллевалде Светлана Вадимовна, Гареева Диана Фирдавиевна, Гарькина Светлана Витальевна, Гиляревский Сергей Руджерович, Гончарова Наталья Сергеевна, Губарева Екатерина Юрьевна, Губарева Ирина Валерьевна, Джигоева Ольга Николаевна, Драгунова Марина Александровна, Дудинская Екатерина Наильевна, Евтушенко Алексей Валерьевич, Жигалов Константин Юрьевич, Жиров Игорь Витальевич, Загидуллин Науфаль Шамильевич, Затейщиков Дмитрий Александрович, Зафираки Виталий Константинович, Илов Николай Николаевич, Иртюга Ольга Борисовна, Канорский Сергей Григорьевич, Каретникова Виктория Николаевна, Кашталап Василий Васильевич, Киселев Антон Робертович, Комаров Андрей Леонидович, Котовская Юлия Викторовна, Кручинова София Владимировна, Кучинская Елена Андреевна, Лебедев Денис Игоревич, Мензоров Максим Витальевич, Михайлов Евгений Николаевич, Моисеева Ольга Михайловна, Наумова Елизавета Александровна, Павлова Татьяна Валентиновна, Посненкова Ольга Михайловна, Пушкарева Альфия Эдуардовна, Сергиенко Игорь Владимирович, Соловьева Анжела Евгеньевна, Стародубцева Ирина Александровна, Стасев Александр Николаевич, Сумин Алексей Николаевич, Тарасов Роман Сергеевич, Тимашева Янина Римовна, Хаишева Лариса Анатольевна, Чернова Анна Александровна, Чулков Василий Сергеевич, Шварц Юрий Григорьевич, Шурупова Ирина Владимировна, Энгиноев Сослан Тайсумович, Явелов Игорь Семенович.

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

Глубокоуважаемый читатель!

Перед Вами очередной номер Российского кардиологического журнала. Образование, который посвящен актуальным проблемам кардиологии и кардиохирургии.

В статье Тяпаевой А. Р. и др. опубликованы результаты изучения динамических изменений клинических, лабораторных и психологических проявлений заболевания через 1 мес. после выписки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции (COVID-19) средней степени тяжести.

Роль показателей вариабельности сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца представлена в оригинальной статье Лепшковой М. Х. и Космачевой Е. Д.

Несомненный интерес представляют серии клинических случаев выполнения операций Дэвида после ранее выполненной операции Росса (Чернов И. И. и др.) и обзор факторов риска внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками (Смирнова А. Д. и др.).

На конгрессе Европейского общества кардиологов в 2021г были представлены новые рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (СН). Подходы к терапии СН со сниженной фракцией выброса нашли отражение в резолюции онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа.

В статье профессора Хасанова Н. Р. продолжена подробная оценка новых данных исследования EMPEROR-Reduced и роли эмпагlifлозина от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине СН.

В обзоре Давтян П. А. и др. обсуждаются вопросы эффективности антикоагулянтной терапии после COVID-19, а также необходимости использования стратификационных шкал для оценки данной терапии. Другая работа (Золотовская И. А. и др.) заостряет внимание на возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп с фибрилляцией



предсердий: пациентов старческого возраста, с хронической болезнью почек, детского возраста с венозными тромбозами, а также дает возможность врачам комплексно защитить пациента от риска коронарных событий, неблагоприятных почечных исходов и повысить приверженность к терапии.

Обобщение современных представлений об этиологии артериальной гипертензии, роли гипергомоцистеинемии и перспективах выявления ранних, субклинических изменений функции эндотелия, в т.ч. у пациентов с множественной миеломой, представлены в обзоре Давыдкина И. Л. и др.

Вторая часть обзора “Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической СН: современные аспекты лечения” освещает методы лечения разных типов апноэ сна у пациентов с хронической СН, подробно рассматривает роль различных режимов вентиляции, низкочастотной кислородотерапии, хирургического лечения и имплантируемых устройств, применение специфической медикаментозной терапии в лечении центрального апноэ сна. Рассматривается новый метод лечения центрального апноэ сна — методика стимуляции диафрагмального нерва.

Мы надеемся, что материалы, опубликованные в новом номере Российского кардиологического журнала. Образование, будут Вам интересны и займут достойное место в вашем профессиональном образовании.

С пожеланием здоровья и успехов,
Ответственный редактор номера,
Губарева Ирина Валерьевна, д.м.н., доцент



Клинико-лабораторные проявления и психологические особенности COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции через месяц после выписки из стационара

Тяпаева А. Р.¹, Семенова О. Н.¹, Ташкенбаева Э. Н.², Насырова З. А.², Наумова Е. А.¹

Цель. Изучить у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции (COVID-19) средней степени тяжести, динамические изменения клинических, лабораторных и психологических проявлений COVID-19 через 1 мес. после выписки.

Материал и методы. Исследование включало 88 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, госпитализированных по поводу COVID-19. Через 1 мес. продолжили исследование 72 респондента. Проводился сбор анамнеза, опрос, физикальный осмотр, лабораторно-инструментальная диагностика, заполнение The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A. S., Snaith R. P. (шкала HADS), шкалы оценки тревоги Бека, шкалы оценки психического статуса Mini-mental State Examination (MMSE).

Результаты. Через 1 мес. после выписки отмечается уменьшение числа пациентов с признаками поражения дыхательной системы, такими как кашель, одышка, заложенность в грудной клетке, при этом сохраняются снижение толерантности к физическим нагрузкам — у 80,5% (из 95,5% на госпитальном этапе), общая слабость и повышенная потливость — у 69,5%. 38,9% пациентов отметили заметное, не выявляемое ранее, выпадение волос. Обращает внимание обилие неврологических симптомов на госпитальном этапе, в т.ч. головокружение, выраженные головные боли, не поддающиеся купированию анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами, заторможенность, нарушение ориентации в месте и времени, а в ряде случаев даже галлюцинации. Часть симптомов сохраняется и через 1 мес.: 55,5% отмечают снижение памяти, 36% опрошенных говорят о сохранении у них чувства страха и тревоги, у 63,9% пациентов, отмечавших проблемы со сном во время заболевания COVID-19, сохраняются нарушения в виде частых ночных пробуждений (19,4%), бессонницы (16,6%), долгого засыпания (11,1%). У части респондентов за прошедший месяц выявлены неблагоприятные события: дестабилизация артериального давления (АД) в виде эпизодов повышения и снижения АД в течение суток — 36,0%, гипертонический криз — 14,0%. Отмечен рост числа пациентов с субклинической и клинической выраженной депрессией ($p < 0,05$). Также наблюдается увеличение числа пациентов с гиперхолестеринемией по сравнению с периодом стационарного наблюдения на 15,5%.

Заключение. Через 1 мес. после выписки закономерно уменьшаются клинические проявления со стороны дыхательной системы, но появляются новые симптомы, такие как одышка при физической нагрузке, у пациентов, не отмечавших ранее затруднений дыхания, быстрая утомляемость, шаткость походки, выпадение волос, повышенная потливость. Отмечается увеличение числа пациентов с субклинической и клинической выраженной депрессией по шкале HADS. Среди лабораторных показателей выявлено увеличение числа пациентов с повышением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, постковидный синдром, Long COVID-19.

Отношения и деятельность. Исследование проведено в рамках перспективных научных исследований ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России совместно с Самаркандским государственным медицинским институтом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № INTI-SARGMU-SAMGMI-2021-03 "Прогноз развития и персонализированная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, в том числе перенесших COVID-19, на основании клинико-лабораторных, психосоциальных факторов и использования информационных технологий".

¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; ²Самаркандский государственный медицинский институт Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Самарканд, Республика Узбекистан.

Тяпаева А. Р.* — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5729-9336, Семенова О. Н. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3207-0962, Ташкенбаева Э. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-5705-4972, Насырова З. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-9942-2910, Наумова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5509-5153.

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

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 19.07.2021

Рецензия получена 04.08.2021

Принята к публикации 22.10.2021



Для цитирования: Тяпаева А. Р., Семенова О. Н., Ташкенбаева Э. Н., Насырова З. А., Наумова Е. А. Клинико-лабораторные проявления и психологические особенности COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции через месяц после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4603. doi:10.15829/1560-4071-2021-4603

Clinical, laboratory and psychological aspects of moderate COVID-19 in cardiovascular patients one month after discharge from the hospital

Tyapayeva A. R.¹, Semenova O. N.¹, Tashkenbaeva E. N.², Nasyrova Z. A.², Naumova E. A.¹

Aim. To study clinical, laboratory and psychological aspects of moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in cardiovascular patients one month after discharge from the hospital.

Material and methods. The study included 88 patients with cardiovascular diseases hospitalized for COVID-19. After 1 month, 72 respondents continued the participation in the study. Medical history collection, physical examination, and diagnostic investigations were performed. We used the Hospital Anxiety and

Depression Scale (HADS) by Zigmond A. S., Snaith R. P., Beck Anxiety Inventory scale, Mini-mental State Examination (MMSE) scale for assessing mental status.

Results. One month after discharge, there was a decrease in the number of patients with signs of impaired respiratory system, such as cough, shortness of breath, chest congestion, while a decrease in exercise tolerance persists was revealed in 80,5% (out of 95,5% during hospitalization), generalized weakness and increased sweating — in 69,5%. In addition, 38,9% of patients noted

a noticeable, newly reported, hair loss. Attention is drawn to the high prevalence of neurological symptoms during hospitalization, including dizziness, severe headaches not relieved by analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, lethargy, disorientation of place and time, and in some cases even hallucinations. Some of the symptoms persist after 1 month: 55,5% note a decrease in memory, 36% — feelings of fear and anxiety, 63,9% — sleep disorders in the form of frequent nocturnal awakenings (19,4%), insomnia (16,6%), long falling asleep (11,1%). Some of the respondents revealed unfavorable events over the past month as follows: blood pressure (BP) destabilization in the form of episodes of BP increase and decrease during the day — 36,0%, hypertensive crisis — 14,0%. There was an increase in the number of patients with subclinical and clinical depression ($p < 0,05$). There was also an increase in the number of patients with hypercholesterolemia compared with in-hospital data by 15,5%.

Conclusion. One month after discharge, the respiratory symptoms naturally decrease, but new symptoms appear, such as shortness of breath during exercise, fatigue, unsteady gait, hair loss, and increased sweating. There was an increase in the number of patients with subclinical and clinical depression on the HADS scale. Among laboratory parameters, an increase in the number of patients with increased level of total cholesterol and low-density lipoproteins was revealed.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular disease, post-COVID-19 syndrome, Long COVID-19.

Relationships and Activities. The study was carried out within promising research of the V.I. Razumovsky Saratov State Medical University in cooperation with the Samarkand State Medical Institute (Republic of Uzbekistan) № INTI-SARGMU-SAMGMI-2021-03 "Prediction of the development and personalized therapy of cardiovascular diseases in patients, including those after COVID-19, based on clinical, laboratory, and psychosocial factors and information technologies".

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; ²Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan.

Tyapaeva A. R.* ORCID: 0000-0002-5729-9336, Semenova O. N. ORCID: 0000-0003-3207-0962, Tashkenbaeva E. N. ORCID: 0000-0001-5705-4972, Nasyrova Z. A. ORCID: 0000-0002-9942-2910, Naumova E. A. ORCID: 0000-0002-5509-5153.

*Corresponding author: ahm_fusha@mail.ru

Received: 19.07.2021 **Revision Received:** 04.08.2021 **Accepted:** 22.10.2021

For citation: Tyapaeva A. R., Semenova O. N., Tashkenbaeva E. N., Nasyrova Z. A., Naumova E. A. Clinical, laboratory and psychological aspects of moderate COVID-19 in cardiovascular patients one month after discharge from the hospital. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4603. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4603

В марте 2020г Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая очень быстро охватила весь мир [1]. Наиболее часто воздействию вируса подвергались пациенты с такими факторами риска, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД), поэтому данная группа больных представляет наибольший интерес для наблюдения. В начале пандемии не было информации о долгосрочных последствиях данного инфекционного заболевания, однако по мере изучения течения заболевания в литературе появлялось все больше сообщений о длительном поражении не только легких, но и других органов и систем (сердце, нервная система, почки, печень, поджелудочная железа) [2]. Чаще всего описываются такие симптомы, как: кашель, одышка, боли в груди при дыхании, слабость и утомляемость, нарушение обоняния и вкуса, тревожность, нарушение сна, головные боли. Встречаются разнообразные классификации течения заболевания, включающие понятия: "острый COVID-19" продолжительностью до 4 нед., "продолжающийся COVID-19" длительностью до 12 нед., "поствакцинальный ковидоподобный синдром" — симптомокомплекс, возникающий в течение нескольких дней после введения векторных вакцин, напоминающий острую COVID-19. Также появились публикации о развитии так называемого "постковидного синдрома" (или Long COVID-19 в англоязычной литературе), включающего широкий спектр системных, сердечно-легочных, желудочно-кишечных, неврологических и психосоциальных симптомов [3, 4]. Единого определения данного понятия на сегодняшний день не существует, как и не существует четких временных рамок продолжительности COVID-19 [3, 5]. Авторами описываются сим-

птомы различной длительности от 1,5 мес. до 1 года от начала острой стадии заболевания [4–6]. Не всегда отмечается корреляция между степенью тяжести перенесенной COVID-19, числом и степенью выраженности последующих проявлений, и если длительная реконвалесценция у пациентов с тяжелыми формами выглядит достаточно закономерно, то продолжительные симптомы у пациентов с более легкими формами заболевания, по аналогии с другими острыми респираторными вирусными инфекциями, менее объяснимы [7]. Этиология всех этих изменений до конца не ясна. По мнению ряда авторов, описанные проявления могут являться следствием острого поражения отдельных органов в разгар заболевания, однако разнообразные клинические особенности инфекции по сей день оставляют много вопросов [3]. Именно поэтому длительное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, представляет большой интерес во всем мире.

Цель: изучить у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), госпитализированных по поводу COVID-19 средней степени тяжести, динамические изменения клинических, лабораторных и психологических проявлений заболевания через 1 мес. после выписки.

Материал и методы

Первый этап исследования был проведен в период функционирования инфекционного отделения Университетской клинической больницы № 1 им. С. Р. Миротворцева города Саратова. Набор проводился с ноября по декабрь 2020г. Включение пациентов происходило после стабилизации их состояния, за несколько дней до предполагаемой даты выписки из стационара. Критерии включения: возраст

18-75 лет, кардиоваскулярные заболевания (ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность NYHA I-III, АГ, стабильная стенокардия напряжения, мерцательная аритмия) и COVID-19 средней степени тяжести, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции. Критерии исключения: несогласие участвовать в исследовании, невозможность заполнить информированное согласие и/или предоставляемые опросники самостоятельно, пациенты отделения интенсивной терапии и реанимации с тяжелым течением заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса по NYHA, дыхательная недостаточность III степени, тяжелая деменция (результат <10 баллов по шкале MMSE). С пациентами проводилась беседа: сбор анамнеза жизни, анамнеза ССЗ и детальный респрос о клинической картине и особенностях течения COVID-19. После опроса было предложено заполнить ряд шкал: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала оценки тревоги Бека, шкала оценки депрессии Гамильтона. Оценивались данные физикального осмотра, лабораторные показатели (общеклинический анализ крови, трансаминазы, С-реактивный белок, глюкоза, общий холестерин, липопротеины низкой плотности), рентгенография органов грудной полости, компьютерная томография легких. Степень поражения легочной ткани оценивалась согласно действующим на момент проведения исследования временным рекомендациям Министерства Здравоохранения 9 пересмотра [8].

Через 1 мес. после выписки из инфекционного госпиталя все пациенты были приглашены для осмотра и проведения лабораторных исследований. Из 88 пациентов удалось связаться с 72 респондентами. Данных об умерших пациентах не было. С пациентами проводилась беседа относительно сохраняющихся клинических проявлений перенесенной COVID-19, длительности сохранения симптоматики, продолжительности периода восстановления. Всем пациентам выполнялся забор крови для проведения общеклинического и биохимического анализов крови, проводилась регистрация электрокардиограммы, а также было предложено заполнить госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS, шкалу оценки тревоги Бека.

Для статистической обработки материала использовались программы Excel (пакет программ Microsoft Office 2016-2019) и пакет программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Учитывались: абсолютная величина событий и их процентное соотношение. Применялся метод кросс-табуляции (построение таблиц абсолютных частот парных наблюдений) с применением критерия χ^2 .

Исследование проведено в рамках перспективных научных исследований ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского Минздрава России совмест-

но с Самаркандским государственным медицинским институтом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан грант № INTI-SARGMU-SAMGMI-2021-03 “Прогноз развития и персонализированная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, в том числе перенесших COVID-19, на основании клинико-лабораторных, психосоциальных факторов и использования информационных технологий”.

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

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, % (n)

Половой состав	n	%
Мужчины	30	34
Женщины	58	66
Возрастной состав*		
41-50	6	6,8
51-60	28	31,9
61-70	34	38,6
71-75	20	22,7
Заболевания сердечно-сосудистой системы		
Ишемическая болезнь сердца	46	52,3
Ишемическая кардиомиопатия	42	47,7
Перенесенный инфаркт миокарда	8	9,1
Стенокардия напряжения 2 ФК	2	2,3
Стенокардия напряжения 3 ФК	4	4,5
Артериальная гипертензия	46	52,3
ХСН	40	45,5
ХСН 2 ФК	16	18,2
ХСН 3 ФК	24	27,3
Постоянная форма фибрилляции предсердий*	8	9,1
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	8	9,1
Сопутствующая патология		
Ожирение	58	66,0
Узловой зоб	22	25,0
Сахарный диабет	20	22,7
Варикозная болезнь вен	18	20,5
Панкреатит	18	20,5
Холецистит	14	15,9
Гастрит	14	15,9
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	6	6,8
Остеоартроз коленных суставов	6	6,8
Хроническая обструктивная болезнь легких	2	2,2

Примечание: * — других форм фибрилляции предсердий в клиническом исследовании не было.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

**Изменение симптомов по системам органов через 1 мес.
после выписки из стационара по сравнению с периодом госпитализации, n (%)**

Симптомы	Во время госпитализации (n=88) N (%)	Через 1 мес. после выписки (n=72) N (%)	p
Сердечно-сосудистая система			
Повышение артериального давления	46 (52,3)	26 (36,0)	p=0,06
Эпизоды гипотонии	14 (16,0)	6 (8,3)	p=0,15
Тахикардия	52 (59,1)	24 (33,3)	p=0,02
Чувство перебоев в работе сердца	2 (2,3)	2 (2,8)	p=0,84
Дыхательная система			
Кашель	40 (45,5)	12 (16,7)	p=0,02
Одышка	46 (52,2)	40 (45,5)	p=0,68
Заложенность в грудной клетке	12 (13,6)	0	p=0,02
Боль при дыхании	12 (13,6)	0	p=0,02
Нервная система			
Чувство страха и тревожности	58 (66,0)	26 (36,0)	p=0,02
Заторможенность	54 (61,0)	30 (41,7)	p=0,02
Нарушения сна	50 (56,8)	46 (63,9)	p=0,36
Снижение памяти	46 (52,3)	40 (55,5)	p=0,56
Головокружение	46 (52,3)	0	p=0,02
Сильные головные боли	20 (22,7)	0	p=0,02
Дезориентация в месте и времени	20 (22,7)	0	p=0,02
Галлюцинации	8 (9,1)	0	p=0,01
Парестезии	8 (9,1)	0	p=0,01
Нервозность	4 (4,5)	2 (2,3)	p=0,56
Снижение/исчезновение обоняния	48 (54,5)	4 (5,5)	p=0,01
Снижение/исчезновение вкуса	46 (52,3)	4 (5,5)	p=0,01
Снижение/исчезновение слуха	2 (2,3)	0	p=0,01
Кожа			
Боль при касании	6 (6,8)	0	p=0,03
Сухость	6 (6,8)	6 (8,3)	p=0,72
Покалывания	2 (2,3)	0	p=0,198
Высыпания	2 (2,3)	0	p=0,198
Другие симптомы			
Повышение температуры тела	86 (97,7)	4 (5,5)	p=0,01
Слабость	86 (97,7)	50 (69,5)	p=0,01
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	78 (88,6)	58 (80,5)	p=0,15
Потеря аппетита	40 (45,5)	0	p=0,01
Миалгия	36 (40,9)	0	p=0,01
Боль в суставах	14 (16,0)	6 (8,3)	p=0,15
Повышенная потливость	6 (6,8)	50 (69,5)	p=0,01

Результаты

В исследование было включено 88 респондентов, среди которых 30 мужчин и 58 женщин. Наиболее многочисленной оказалась группа пациентов в возрасте 41-75 лет, не зависимо от пола. Все пациенты, находившиеся в стационаре, имели среднюю степень тяжести заболевания, согласно временным рекомендациям Министерства Здравоохранения 9 пересмотра [8].

Как видно из таблицы 1, в нашем исследовании среди опрошенных пациентов по распространен-

ности сердечно-сосудистой патологии первое место занимают: АГ, ишемическая болезнь сердца и ХСН 2 и 3 функционального класса по NYHA. Среди сопутствующей патологии наиболее часто выявлялось: ожирение, СД, узловой зоб и варикозная болезнь вен нижних конечностей [4].

В качестве базисной терапии ССЗ 79,5% респондентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (сартаны), 59,1% — бета-блокаторы, 47,7% — антиагреганты, 43,2% — статины, 36,4% — блокаторы кальциевых каналов, 31,8% — диу-

ретики, 4,5% — нитраты, амиодарон, альфа-адрено-блокаторы. По поводу СД 18,2% пациентов принимали оральные сахароснижающие препараты, 4,5% — инсулин. 6,8% опрошенных принимали L-тироксин в качестве гормонозамещающей терапии.

Часть пациентов начала лечение от COVID-19 еще до поступления в стационар. 77,3% респондентов с первых дней заболевания принимали антибактериальные препараты: азитромицин, цефтриаксон и амоксиклав, как в качестве монотерапии, так и в сочетании друг с другом, гораздо реже назначался левофлоксацин. Нестероидные противовоспалительные препараты принимали 61,3% пациентов, противовирусные препараты — 38,6%, оральные антикоагулянты — 6,8%, также 6,8% пациентов не использовали какие-либо препараты.

Во время госпитализации в инфекционном отделении были выявлены симптомы поражения различных систем органов (табл. 2). Были зарегистрированы как типичные признаки COVID-19: сухой кашель, одышка (чаще инспираторного характера), чувство заложенности в грудной клетке, боли при дыхании, потеря обоняния, так и реже упоминающиеся в литературе: парестезии, обильное потоотделение [9]. Обращало на себя внимание большое количество проявлений со стороны нервной системы. Довольно часто пациенты предъявляли жалобы на: чувство страха и тревожности, нарушения сна, снижение памяти, головокружение, выраженные головные боли, не поддающиеся купированию анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, заторможенность, нарушение ориентации в месте и времени, а в ряде случаев даже галлюцинации.

Среди 97,7% респондентов, отмечавших во время болезни повышение температуры тела, у 54,5% показания колебались в пределах 38,0–39,0° С, у 22,7% отметка на термометре достигала значения >39,0° С, у 20,5% — 37,0–38,0° С. На инсuffляции кислородом находилось 47,7% пациентов. Минимальный уровень сатурации составлял, в среднем, 88,9%.

В стационаре часто отмечалась дестабилизация артериального давления (АД): в 52,2% случаев — в виде гипертонического криза, и в 16,0% фиксировались эпизоды гипотонии, не соответствующие критериям шока. Пациентов с острым коронарным синдромом и декомпенсацией ХСН выявлено не было.

Через 1 мес. среди пациентов, предъявлявших жалобы на кашель и одышку в период нахождения в инфекционном госпитале, большая часть отметила исчезновение или же уменьшение выраженности данных симптомов. Полное исчезновение кашля и одышки отметили 52,8% и 8,3%, соответственно. 50% опрошенных отметили уменьшение интенсивности одышки, и лишь 5,5% наблюдали нарастание выраженности одышки в течение месяца после выписки. Жалобы на чувство заложенности в грудной

Таблица 3

Новые симптомы в течение 1 мес.
после выписки из стационара, n (%)

Симптомы	n	%
Сердечная-сосудистая система		
Одышка при физической нагрузке	14	19,5
Тахикардия	4	5,5
Боли за грудиной при физической нагрузке	2	2,8
Частое неритмичное сердцебиение	2	2,8
Отеки нижних конечностей	2	2,8
Нервная система		
“Шаткость” походки	12	16,7
Снижение чувствительности на участках кожи	4	5,5
Другие симптомы		
Изменение веса	56	77,8
Выпадение волос	28	38,9
Быстрая утомляемость	10	13,9
Артралгия	6	8,3
Диспепсия	6	8,3
Субфебрильная лихорадка	4	5,5
Чувство лени и апатия	4	5,5

Таблица 4

Неблагоприятные события в течение месяца
после выписки из стационара, n (%)

Событие	n	%
Обострение хронического гастрита/ панкреатита	8	25,0
Гипертонический криз	14	19,5
Эпизоды гипотонии	6	8,3
Впервые выявленная фибрилляция предсердий	2	2,8
Дестабилизация артериального давления и тахикардия	4	5,6
Госпитализация	6	18,75

клетке и боль при дыхании, зарегистрированные у 13,6% пациентов во время госпитализации, не выявлены ни у одного опрошенного.

Обращает внимание длительное сохранение симптомов поражения нервной системы [10]. Так, у 63,9% пациентов, отмечавших проблемы со сном во время заболевания COVID-19, сохраняются нарушения в виде частых ночных пробуждений (19,4%), бессонницы (16,6%), долгого засыпания (11,1%). Отмечаются частые жалобы на снижение памяти — 55,5%. Чувство страха и тревожности было зафиксировано у 66,0% пациентов на госпитальном этапе и сохраняется у 36,0% респондентов в течение месяца после выписки. Следует отметить, что вкус и обоняние восстановились полностью или частично у 100% опрошенных, чаще в течение первых 5–7 дней после выписки. Такие проявления, как: чувство заторможенности, дезориентация в месте и времени, головные боли, головокружение, галлюцинации, парестезии, выявленные на госпитальном этапе, через месяц после выписки не были зарегистрированы.

Таблица 5

Изменение уровня тревоги и депрессии через 1 мес. после выписки, n (%)

Во время госпитализации, n=88			Через 1 мес. после выписки, n=72		p
Признак	n	%	n	%	
Норма	82	93,2	58	80,5	p=0,05
Субклиническая тревога	4	4,5	8	11,1	
Клинически выраженная тревога	2	2,3	6	8,3	
Норма	68	77,3	44	61,0	p=0,03
Субклиническая депрессия	14	16,0	14	19,5	
Клинически выраженная депрессия	6	6,8	14	19,5	

Среди прочих сохраняющихся проявлений лидирующие позиции занимают жалобы на: снижение толерантности к физическим нагрузкам (80,5% из 95,5% на госпитальном этапе), общую слабость и повышенную потливость (69,5%). Причем незначительное снижение толерантности к физическим нагрузкам отметили 38,9% пациентов, умеренное и выраженное снижение — 30,5% и 11,1%, соответственно. Сохранение небольшой слабости отметили 38,9% опрошенных, умеренной и выраженной 16,7% и 13,9%, соответственно [11].

При анализе изменений аппетита 22,2% отметили его увеличение, 16,7% — уменьшение по сравнению с периодом госпитализации, а 19,5%, предъявляющих жалобы на полное отсутствие аппетита на госпитальном этапе — восстановление до прежнего. Изменение в весе заметили 77,8% пациентов. Из 70,5% респондентов, потерявших в весе за время госпитализации, 52,8% зафиксировали небольшую прибавку (3-5 кг), 19,5% — умеренный набор массы тела (5-7 кг), 5,5% — значительную прибавку в весе (>10 кг), а 8,3% не заметили изменений.

В ходе беседы было выявлено, что некоторые из симптомов поражения систем органов ранее не были зарегистрированы (табл. 3). Так, 19,5% опрошенных впервые в жизни отметили появление одышки при физической нагрузке, 38,9% предъявляли жалобы на заметное, не выявляемое ранее, выпадение волос (чаще это были женщины), 13,9% — на быструю утомляемость, 16,7% респондентов заметили появление неустойчивости или «шаткости» при ходьбе [12].

По данным опроса, 64% респондентов отметили улучшение состояния в течение месяца после выписки, 33,3% ощутили незначительное улучшение, а 2,7% опрошенных ответили, что самочувствие существенно не изменилось. Также проводился опрос о выявленных неблагоприятных событиях, причинах обращения за медицинской помощью (если они были). В течение месяца после выписки за медицинской помощью обращались 32 пациента, самыми частыми причинами обращения были: проблемы с желудочно-кишечным трактом (обострение хронического гастрита, панкреатита) — 25%, гипертонический криз —

19,5%, пребывание в отделении реабилитации после перенесенной COVID-19 — 18,75%, в 12,5% случаев обращения в связи с прогрессированием остеоартроза, в 6,25% — по причине декомпенсации СД.

Как видно из таблицы 4, в течение первого месяца чаще всего регистрировалась дестабилизация АД в виде эпизодов повышения и снижения АД в течение суток — 36%. Также часто встречалась дестабилизация АД по типу гипертонического криза — 14%. У 2,8% пациентов впервые была зарегистрирована мерцательная аритмия, 27,8% опрошенных не отметили каких-либо неблагоприятных событий.

Оценка психологических особенностей. В период госпитализации у части пациентов были зафиксированы субклинически и клинически выраженные проявления тревоги и депрессии по данным шкалы тревоги и депрессии HADS [13].

Через 1 мес. после выписки по итогам заполнения госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, наблюдается рост пациентов с субклинически и клинически выраженной тревогой через 1 мес. после выписки по сравнению с периодом госпитализации (табл. 5). Также обращает внимание рост уровня депрессии среди респондентов. Так, уровень клинически выраженной депрессии вырос более, чем в 2 раза через 1 мес. после выписки из инфекционного отделения.

На госпитальном этапе при исследовании уровня тревоги по данным шкалы Бека было выявлено, что у 97,7% пациентов присутствует небольшой уровень тревоги, а у 2,3% он умеренно выражен. Через 1 мес. после выписки из инфекционного госпиталя данные показатели не изменились.

Анализ лабораторных показателей. В период госпитализации были зафиксированы некоторые особенности по данным анализов крови (табл. 6). У 75% пациентов выявлялась гипергликемия, как среди лиц с СД в анамнезе, так и без него. На момент выписки повышение уровня глюкозы крови выявлялось у 54,5% из них. Еще одна отличительная особенность — повышение уровня трансаминаз выше 3 норм при поступлении. Повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы

Таблица 6

Изменения показателей крови через 1 мес. после выписки, n (%)

Показатель	В стационаре (n=88), n (%)	Через 1 мес. после выписки (n=72), n (%)	p
Гипергликемия (глюкоза крови >6,0 ммоль/л)	66 (75%)	22 (30,5%)	p=0,00001
Анемия (уровень гемоглобина <140 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин)	16 (18,2%)	4 (5,5%)	p=0,02
Тромбоцитопения (уровень тромбоцитов <180*10 ⁹ /л)	42 (48,0%)	6 (8,3%)	p=0,00
Тромбоцитоз (уровень тромбоцитов >320*10 ⁹ /л)	14 (16,0%)	6 (8,3%)	p=0,00
Лейкоцитоз (уровень лейкоцитов >9*10 ⁹ /л)	16 (18,2%)	8 (11,1%)	p=0,09
Лейкопения (уровень лейкоцитов <4*10 ⁹ /л)	8 (9,1%)	2 (2,8%)	p=0,09
Ускорение СОЭ (>10 мм/ч для мужчин и >15 мм/ч для женщин)	60 (68,2%)	30 (41,7%)	p=0,00001
Повышение АЛТ >3 норм	68 (77,3%)	2 (2,8%)	p=0,00001
Повышение АСТ >3 норм	64 (72,3%)	2 (2,8%)	p=0,00001
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5 ммоль/л)	40 (45,5%)	44 (61,0%)	p=0,03

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

наблюдалось у 77,3% и 72,3%, соответственно, при выписке эти показатели снижались до нормальных значений у 95,5% пациентов.

В общеклиническом анализе крови чаще всего выявлялось: ускорение скорости оседания эритроцитов, сохраняющееся на момент выписки у 65,9% пациентов, лейкоцитоз, анемия легкой степени тяжести.

Через 1 мес. по данным общеклинического анализа крови наблюдается снижение числа пациентов с признаками тромбоцитоза, тромбоцитопении, анемии и лейкопении. Однако у ряда пациентов сохраняются изменения в виде лейкоцитоза и лейкопении.

Из 30,5% лиц с сохраняющейся гипергликемией по данным биохимического анализа крови лишь 27,3% имеют СД в анамнезе. Также обращает внимание рост пациентов с гиперхолестеринемией по сравнению с периодом стационарного наблюдения на 15,5% (из них 6,8% с впервые выявленной гиперхолестеринемией). Из 25% лиц, которым было рекомендовано продолжить прием гиполипидемической терапии, в течение месяца после госпитализации выполнили рекомендации лишь 9,1% респондентов. Повышенный уровень трансаминаз >3 норм сохраняется лишь у 2,8% респондентов и связан с поражением печени вследствие наличия вирусного гепатита в анамнезе.

Обсуждение

Несомненно, у проведенной работы имелся ряд ограничений: это небольшое, краткосрочное проспективное исследование среди пациентов с ССЗ и только со средней степенью тяжести COVID-19. Однако с учетом распространенности ССЗ и прогрессировании пандемии COVID-19 изучение именно этой группы пациентов является необходимым. В данном исследовании акцент делался на сбор анамнеза и описании симптомов и ощущений самих

пациентов, в отличие от более многочисленных публикаций, в основе которых лежал анализ различных лабораторных и инструментальных параметров.

Если анализировать пациентов нашего исследования — они схожи с описанными респондентами других исследований COVID-19: мужчины и женщины чаще старшей возрастной группы, имеющие кардиоваскулярную патологию в виде АГ, ХСН, ишемическую болезнь сердца, страдающие преимущественно ожирением, СД и узловым зобом.

С одной стороны, динамика симптомов у ряда пациентов в виде уменьшения кашля, одышки, исчезновения боли в грудной клетке при дыхании является закономерной, с другой стороны — длительное сохранение одышки у большей части пациентов может иметь сочетанный характер и говорить о поражении не только дыхательной, но и сердечно-сосудистой системы, а также иметь центральный генез. Особое внимание необходимо пациентам, у которых до перенесенного COVID-19 одышка не отмечалась. Это проявление несомненно требует дальнейшего изучения и уточнения.

Обращает внимание частота поражения нервной системы и длительное сохранение большого количества разнообразных неврологических симптомов (чувство страха и тревожности, нарушение сна, снижение памяти, чувство заторможенности и т.д.), что скорее всего является отличительной особенностью COVID-19. Это вполне можно сопоставить с таким описанным в литературе синдромом, как “мозговой туман” или “brain fog”, включающий такие симптомы, как: головная боль, спутанность сознания, нарушение памяти и внимания. Первые симптомы могут проявляться уже через несколько дней от начала заболевания и способны сохраняться на протяжении длительного времени. По мнению ученых, проявление данных симптомов может быть связано с наличием молекул вируса SARS-CoV-2 в спинномозговой

жидкости. Стоит также отметить, что в литературе все чаще появляются данные, объясняющие клинические проявления со стороны нервной системы именно с морфологической точки зрения [14, 15]. Описано возможное проникновение вируса по аксону обонятельного нерва через решетчатую кость непосредственно в клетки центральной нервной системы. Отмечены случаи обнаружения и длительного персистирования вируса в нейрональных и глиальных клетках центральной нервной системы [16]. Все это вполне может объяснять описанные клинические симптомы.

Выявленные изменения психического статуса: рост числа респондентов с субклинически и клинически выраженной тревогой и депрессией, с одной стороны, разумеется могут быть связаны с эмоциональными проблемами после перенесенного заболевания, но с другой, особенно учитывая все вышесказанное о поражении нервной системы, может свидетельствовать о длительном взаимодействии вируса (и/или его последствиях) с нервной системой, что также нуждается в дальнейшем изучении, продолжительном наблюдении и может играть роль в дальнейшем формировании концепций о длительности самого COVID-19 и постковидного синдрома [17, 18].

Изменение веса, преимущественно набор до 5 кг, скорее всего закономерно, и может являться следствием восстановления аппетита после его снижения в период госпитализации.

Длительная слабость, сохраняющаяся не менее месяца у значительного количества пациентов, также скорее всего является отличительной особенностью COVID-19. Многие пациенты отмечают снижение толерантности к физическим нагрузкам, сохранение выраженной, умеренно выраженной или незначительной слабости и после выздоровления. Накопленные данные свидетельствуют о том, что в скелетной мускулатуре находятся рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 [19]. При проникновении вируса в организм происходит его взаимодействие с данными рецепторами с последующим поражением митохондрий мышечной ткани, что и приводит к возникновению мышечной слабости.

Выпадение волос, наблюдающееся у значительного числа респондентов, не имеет достоверного этиологического объяснения и требует дальнейшего изучения. Наиболее популярна теория “телогенового” выпадения волос, согласно которой происходит аномальный сдвиг фолликулярного цикла волосяных фолликулов и их выпадение под воздействием неблагоприятных факторов, в т.ч. тяжелых заболеваний [20]. Поскольку нами изучалась однородная выборка только со средней степенью тяжести заболевания, судить о воздействии вируса и зависимости данного явления от тяжести инфекции мы с уверенностью не можем.

Обоснованы и изменения в лабораторных показателях: наблюдаемое уменьшение числа пациентов с лейкоцитозом и ускоренной скоростью оседания эритроцитов может говорить об ожидаемой редукции воспалительных реакций в организме. Однако обращает внимание рост числа исследуемых пациентов с гиперхолестеринемией. Возможно, это связано с активизацией атеросклеротического процесса на фоне инфекционного заболевания, возможно с низкой приверженностью к приему гиполипидемических препаратов, но требуется исключение и прямой взаимосвязи с вирусом SARS-Cov-2 в дальнейших научных работах.

Обилие проявлений, их различная продолжительность, говорят о необходимости длительного наблюдения за пациентами, как в рамках дальнейших исследований, так и в практическом здравоохранении. Четкие представления о динамике симптомов у пациентов, перенесших COVID-19, играют важную роль в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями и в выборе тактики ведения пациента.

Заключение

В течение 1 мес. с момента госпитализации наблюдается закономерное уменьшение количества больных с признаками поражения дыхательной системы. Отмечается уменьшение числа пациентов с жалобами на кашель и одышку, исчезновение таких симптомов, как чувство заложенности в грудной клетке и боль при дыхании. Однако сохраняется длительное поражение других органов и систем. Наиболее значимы такие симптомы, как дестабилизация АД, тахикардия, одышка, чувство страха и тревожности, чувство заторможенности, повышенная потливость. Появляются: одышка при физической нагрузке, у пациентов не отмечавших ранее затруднений дыхания, быстрая утомляемость, шаткость походки, выпадение волос. Отмечается увеличение числа пациентов с субклинически и клинически выраженной депрессией по шкале HADS более, чем в 2 раза. Среди лабораторных показателей выявлено увеличение числа пациентов с повышением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Отношения и деятельность. Исследование проведено в рамках перспективных научных исследований ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского Минздрава России совместно с Самаркандским государственным медицинским институтом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № INTI-SARGMU-SAMGMI-2021-03 “Прогноз развития и персонализированная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, в том числе перенесших COVID-19, на основании клинико-лабораторных, психосоциальных факторов и использования информационных технологий”.

Литература/References

1. Bevova MR, Netesov SV, Aulchenko YuS. New coronavirus infection COVID-19. Molecular genetics, microbiology and virology. 2020;38(2):51-8. (In Russ.) Бевова М.Р., Нетесов С.В., Аульченко Ю.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020;38(2):51-8. doi:10.17116/molgen20203802151.
2. Van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1089-e1098. doi:10.1093/cid/ciaa1750.
3. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. Edited by Prof. Vorobyev P.A. Problems of standardization in healthcare. 2021;7-8:3-96. (In Russ.) Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021;7-8:3-96. doi:10.26347/1607-2502202107-08003-096.
4. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. Thorax. 2021;76(4):405-7. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216377.
5. Vaes AW, Herck MV, Meys R, et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group member. ERJ Open Res. 2021;7(2). doi:10.1183/23120541.00141-2021.
6. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2021;ciab611. doi:10.1093/cid/ciab611.
7. Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Avdeev SM, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (covid-19). Version 9 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 26.10.2020). (In Russ.) Андреев С.М., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации — профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 (26.10.20) — Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Ilul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurology. 2020;19:767-83. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
11. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020;81:4-6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.
12. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. Brain Communications. 2020;23;2(2):fcaa205. doi:10.1093/braincomms/fcaa205.
13. Lee SH, Shin HS, Park HY, et al. Depression as a mediator of chronic fatigue and post-traumatic stress symptoms in Middle East respiratory syndrome survivors. Psychiatry Investigation. 2019;16:59-64. doi:10.30773/pi.2018.10.22.3.
14. Remsik J, Wilcox JA, Babady NE, et al. Inflammatory Leptomeningeal Cytokines Mediate COVID-19 Neurologic Symptoms in Cancer Patients. Cancer Cell. 2021;39(2):276-83. doi:10.1016/j.ccell.2021.01.007.
15. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. Preprint. 2020;2020.06.25.169946. doi:10.1101/2020.06.25.169946.
16. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. Journal of Neuroinflammation. 2020;17(231):2-14. doi:10.1186/s12974-020-01896-0.
17. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 2021;8(5):416-27. doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
18. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID syndrome and tachycardia: theoretical foundations and treatment experience. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17:2. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17:2. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-08.
19. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. Emerging Infectious Diseases. 2020;26(7):1618-20. doi:10.3201/eid2607.200445.
20. Berechikidze TT, Pinegin VB. Telogen effluvium. New possibilities of correction. Russian journal of skin and venereal diseases. 2016;19(3):162-6. doi:10.18821/1560-9588-2016-19-3-162-166.

Роль показателей вариабельности сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца

Лепшокова М.Х.¹, Космачева Е.Д.^{1,2}

Цель. Оценить диагностическое значение показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) и индекса регуляторно-адаптивного статуса и их прогностическую ценность после ортотопической трансплантации сердца.

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов после ортотопической трансплантации сердца по модифицированной бикавальной методике, выполненной в период с 2012г по 2015г. Длительность наблюдения составила 36±1 мес. Большая часть реципиентов — мужчины — 59 (84,29%), средний возраст исследуемой группы — 50,24±10 лет. Через 12, 24 и 36 мес. после операции реципиентам выполнялись эндомикардиальная биопсия правого желудочка, суточное мониторирование электрокардиограммы, проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). Информативность исследуемых показателей при прогнозировании кризов отторжения оценивалась путем ROC-анализа.

Результаты. Через 12 мес. после трансплантации криз отторжения диагностирован у 23 (33%) реципиентов, через 24 мес. у 23 (34,8%), 36 мес. — у 19 (29,6%). Показатели СДС не имели существенных различий в зависимости от наличия криза отторжения как через 12 мес. после операции ($p>0,2$), так и в последующем ($p>0,3$). Значения ВРС в первый год после операции не демонстрировали различия в группах с кризом отторжения, через 2 года наибольшей прогностической ценностью обладал высокочастотный компонент частотного домена ВРС ($AUC=0,693$ при $p=0,005$). Через 3 года после операции все анализируемые показатели ВРС продемонстрировали информативность для диагностики криза отторжения, наибольшей прогностической ценностью среди них обладала частота сердечных сокращений ($AUC=0,873$ при $p<0,001$).

Заключение. Исследование ВРС целесообразно использовать для оценки риска криза отторжения у реципиентов через 2 и 3 года после операции. Индекс регуляторно-адаптивного статуса, являясь интегральной величиной реиннервации сердечного трансплантата, не демонстрирует прогностической ценности в отношении криза отторжения в течение 3 лет после трансплантации сердца, однако подтверждает факт реиннервации сердечного трансплантата и позволяет оценить регуляторно-адаптивные возможности реципиентов после операции.

Ключевые слова: реиннервация сердечного трансплантата, вариабельность ритма сердца, криз отторжения, сердечно-дыхательный синхронизм, трансплантация сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; ²ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Лепшокова М.Х.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5919-5127, Космачева Е.Д. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

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

ВРС — вариабельность ритма сердца, ИПАС — индекс регуляторно-адаптивного статуса, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, СМ — суточное мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, HF — высокочастотный спектральный компонент, LF — низкочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднеквадратичное значение разности последовательных RR, SDNN — суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, VLF — очень низкочастотный спектральный компонент.

Рукопись получена 20.09.2021

Рецензия получена 06.11.2021

Принята к публикации 24.11.2021



Для цитирования: Лепшокова М.Х., Космачева Е.Д. Роль показателей вариабельности сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4698. doi:10.15829/1560-4071-2021-4698

Role of heart rate variability and regulatory-adaptive status index in predicting the heart transplant rejection

Lepshokova M. Kh.¹, Kosmacheva E. D.^{1,2}

Aim. To assess the diagnostic value of heart rate variability (HRV) parameters and regulatory-adaptive status index and their prognostic value after orthotopic heart transplantation.

Material and methods. The study included 70 patients after orthotopic heart transplantation using a modified bicaval technique performed in the period from 2012 to 2015. The follow-up period was 36±1 month. Most of the recipients were men — 59 (84,29%). The mean age was 50,24±10 years. Twelve, 24 and 36 months after the operation, recipients underwent right ventricular endomyocardial biopsy, 24-hour electrocardiographic monitoring, and a cardiorespiratory synchronization (CRS) test. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10 software (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). The informativeness of studied parameters in predicting rejection episode was assessed by ROC analysis.

Results. Twelve months after transplantation, rejection episode was diagnosed in 23 (33%) recipients, 24 months — in 23 (34,8%), 36 months — in 19 (29,6%).

CRS characteristics did not differ significantly depending on the presence of a rejection episode as 12 months after surgery ($p>0,2$) and subsequently ($p>0,3$). HRV values in the first year after surgery did not show differences in the groups with a rejection episode. After 2 years, the high-frequency component of the HRV frequency domain had the highest predictive value ($AUC=0,693$, $p=0,005$). Three years after the operation, all analyzed HRV parameters demonstrated informative value for the diagnosis of rejection episode, the highest predictive value among which had the heart rate ($AUC=0,873$, $p<0,001$).

Conclusion. The study of HRV should be considered to assess the risk of a rejection episodes in recipients 2 and 3 years after surgery. The regulatory-adaptive status index, being an integral value of cardiac transplant reinnervation, does not demonstrate predictive value in relation to the rejection episode within 3 years after transplantation. However, it confirms the fact of cardiac transplant reinnervation and allows assessing the regulatory-adaptive status of recipients after surgery.

Keywords: cardiac transplant reinnervation, heart rate variability, rejection episode, cardiorespiratory synchronization, heart transplantation.

*Corresponding author:
mlepshok@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 20.09.2021 **Revision Received:** 06.11.2021 **Accepted:** 24.11.2021

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

For citation: Lepshokova M. Kh., Kosmacheva E. D. Role of heart rate variability and regulatory-adaptive status index in predicting the heart transplant rejection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4698. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4698

Lepshokova M. Kh. * ORCID: 0000-0002-5919-5127, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

Трансплантация сердца является единственной радикальной методикой лечения больных с тяжелой сердечной недостаточностью [1]. Прогрессивное развитие сопутствующей иммуносупрессивной терапии, модификация хирургической техники трансплантации, пожизненное наблюдение в трансплантационных центрах позволили улучшить выживаемость и качество жизни реципиентов, однако по-прежнему крайне актуальной остается проблема отторжения сердечного аллографта. Выполняемая ежегодно и по показаниям процедура эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) является основным методом диагностики криза отторжения [1]. Инвазивность, дороговизна, риск осложнений данной манипуляции послужили стимулом к поиску безопасных, неинвазивных и простых методов прогнозирования криза отторжения, позволяющих оценить необходимость выполнения ЭМБ вне раннего послеоперационного периода. В настоящее время российскими и зарубежными коллегами предлагаются как лабораторные, так и функциональные методы прогнозирования отторжения аллографта. Самыми современными являются исследование микроРНК-101 и микроРНК-27 в плазме реципиентов и ультразвуковая методика speckle tracking при проведении эхокардиографии [2, 3]. Особенность нашего исследования заключается в оценке диагностической ценности методов, направленных на диагностику реиннервации трансплантата, в прогнозировании реакции отторжения аллографта.

Материал и методы

В исследование включены 70 пациентов после ортотопической трансплантации сердца по модифицированной бикавальной методике, выполненной в период 2012–2015 гг. Большая часть реципиентов — мужчины 59 (84,29%), средний возраст исследуемой группы — $50,24 \pm 10$ лет. Показанием к трансплантации сердца явились ишемическая кардиомиопатия — у 30 пациентов (42,86%), дилатационная кардиомиопатия — у 33 (47,14%), миокардит у 4 пациентов (5,71%), клапанная патология у 3 (4,29%). Длительность наблюдения составила 36 ± 1 мес. от даты операции. Медикаментозная терапия в посттрансплантационном периоде включала следующие

группы препаратов: ингибиторы кальциневрина (такролимус с целевой концентрацией 10–15 нг/мл в течение 1 года, далее 5–10 нг/мл), препараты микофеноловой кислоты, глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг с постепенным снижением дозы и последующей отменой через 1 год после трансплантации), ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В исследование включались пациенты с синусовым ритмом, без искусственного водителя ритма, не принимающие пульсурежающие препараты. Через 12, 24 и 36 мес. после операции всем исследуемым наряду со стандартными методами обследования после трансплантации сердца проводились суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ), проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС).

СМ ЭКГ проводилось в течение 24 ч аппаратом “Кардиотехника-07” (“Инкарт”, г. Санкт-Петербург). С целью исключения возможных нарушений ритма сердца и искажения показателей вариабельности ритма сердца (ВРС), связанных с проведением инвазивных процедур, исследование выполнялось через 48 ч после ЭМБ и коронароангиографии. Анализ результатов проводился в программе KT Result 2 (Эксперт) (“Инкарт”, г. Санкт-Петербург). Последовательно анализировались среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС), форма QRS-комплекса, ритмы и аритмии, стандартные показатели ВРС.

Для выполнения пробы СДС использовалась установка “ВНС-Микро” (“Нейрософт”, Россия), компьютерная программа “Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека” (Покровский В. М. и др., 2009) [4]. Пациенту параллельно регистрировались ЭКГ и спирограмма в исходном состоянии. Далее проводилась фотостимуляция дыхания с последующей автоматической регистрацией факта синхронизации между заданным ритмом дыхания и ЧСС. Через несколько минут после окончания, необходимых пациенту для восстановления ЧСС и дыхания на начальном уровне, пробы повторялись с последующим 5% ростом частоты фотостимуляции выдоха до наступления СДС. Частотный диапазон СДС определялся путем регистрации максимальной и минимальной границ наступления СДС. Индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) рассчиты-

Таблица 1

Сравнение средних значений показателей ВРС при наличии/отсутствии криза отторжения

	Наличие отторжения в 1-ый год		p**	Наличие отторжения во 2-ой год		p**	Наличие отторжения в 3-ий год		p**
	Нет	Есть		Нет	Есть		Нет	Есть	
ЧСС	90,0* (86,8-96,0)	90,5 (83,3-101,3)	0,931	89,0 (83,0-94,0)	94,0 (87,0-101,0)	0,038	84,0 (80,0-87,8)	100,0 (95,0-105,0)	<0,001
SDNN	61,5 (42,3-86,0)	61,5 (47,0-70,8)	0,790	62,0 (47,0-86,0)	69,0 (55,0-86,0)	0,336	72,0 (54,8-87,5)	59,5 (43,8-73,3)	0,043
SDANN	60,5 (39,8-82,0)	59,0 (41,0-67,5)	0,674	58,0 (43,0-89,0)	70,0 (54,0-87,0)	0,423	69,5 (50,3-87,5)	56,0 (39,3-70,3)	0,039
HF	11,5 (6,5-19,0)	10,5 (5,3-20,8)	0,577	21,0 (9,0-49,0)	10,0 (6,0-20,0)	0,010	28,5 (16,5-72,0)	4,5 (3,0-23,8)	<0,001
rMSSD	8,0 (5,5-12,0)	8,0 (8,0-9,0)	0,580	12,0 (8,0-24,0)	8,0 (5,0-13,0)	0,040	18,0 (12,0-31,8)	6,5 (4,0-10,0)	<0,001
LF	10,5 (4,8-24,3)	11,0 (5,3-42,3)	0,804	36,0 (12,0-79,0)	15,0 (4,0-67,0)	0,053	44,5 (16,5-115,3)	5,0 (3,0-37,0)	<0,001
VLF	60,0 (23,8-176,5)	70,0 (33,5-220,3)	0,608	156,0 (61,0-314,0)	67,0 (32,0-182,0)	0,144	189,5 (52,8-385,0)	48,0 (18,3-175,0)	0,004

Примечание: * — показаны медиана и межквартильный размах (Ме (25%-75%)); ** — использован непараметрический тест для проверки статистических гипотез о средних Манна-Уитни, предельным уровнем значимости установлен $p < 0,05$.

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, HF — высокочастотный спектральный компонент, LF — низкочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднеквадратичное значение разности последовательных RR, SDANN — показатель вариабельности величин интервалов RR за 5 мин, SDNN — суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, VLF — очень низкочастотный спектральный компонент.

вался по формуле: $ИРАС = ДС/ДлР_{мин.гр.} \cdot 100$, где ДС — диапазон синхронизации, ДлР_{мин.гр.} — длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона. Регуляторно-адаптивные возможности оценивались в зависимости от показателя ИРАС: ИРАС >100 — высокие, 50-99 — хорошие, 24-49 — удовлетворительные, 9-23 — низкие, <9 — неудовлетворительные [4].

ЭМБ выполнялась ежегодно по стандартной методике. Параллельно патоморфологическому исследованию проводилось иммуногистохимическое исследование с целью выявления антитело-опосредованного отторжения. Полученные результаты интерпретировались в соответствии с классификацией клеточного и гуморального отторжения международного общества по трансплантации сердца и легких ISHLT.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). Используемые методы: частотный анализ неблагоприятных исходов; статистическое сравнение пропорций частоты неблагоприятных исходов в различные периоды наблюдений (z-критерий для пропорций); статистические сравнения средних значений показателей ВРС и СДС в случае криза отторжения и при его отсутствии в различные периоды времени (тест Манна-Уитни с установленным уровнем значимости $p < 0,05$), медиана, межквартильный размах (Ме (25%-75%)); ROC-анализ информативности показателей ВРС и СДС при прогнозировании кризов отторжения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Результаты

По данным ЭМБ через 1 год после трансплантации у 23 (33%) реципиентов верифицировалось клеточное отторжение, среди них 1R — у 16 пациентов, 2R — у 6, 3R — у 1 пациента. Через 24 мес. после операции количество отторжений составило 23 (34,8%), среди них: 19 — с клеточным отторжением 1R, 2 — 2R и у 2 пациентов — гуморальное отторжение AMR 2. Через 3 года после трансплантации сердца у 19 (29,6%) пациентов развилось клеточное отторжение: 15 — 1R, 3 — 2R. Число летальных исходов за период наблюдения составило 6, среди них 4 в период между 1-ым и 2-ым годом, 2 — между 2-ым и 3-им годом.

Результаты статистических сравнений средних значений показателей ВРС и СДС показывают, что через 1 год между выборками с наличием и отсутствием криза отторжения не наблюдалось статистически значимых различий по всем показателям ВРС и СДС (табл. 1, 2). По показателям СДС не было установлено статистически значимых различий и в последующие годы наблюдения ($p > 0,3$ во 2-ой и 3-ий год), что указывает на отсутствие существенных изменений показателей СДС при наличии криза отторжения (табл. 2).

Среди показателей ВРС во второй год наблюдения существенные различия между клиническими группами наблюдались по значениям среднесуточной ЧСС ($p = 0,038$), высокочастотного спектрального компонента (HF) ($p = 0,010$) и среднеквадратичного значения разности последовательных RR (rMSSD) ($p = 0,040$) (табл. 1). Через 36 мес. различия регистрировались уже по многим показателям ВРС: ЧСС, HF, rMSSD, низкочастотному спектральному компоненту (LF) ($p < 0,001$); суммарному показателю вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период (SDNN) ($p < 0,05$); очень низкочастотному спектральному компоненту (VLF)

Таблица 2

Сравнение средних значений показателей СДС при наличии/отсутствии криза отторжения

Показатели СДС	Наличие отторжения в 1-ый год		p**	Наличие отторжения во 2-ой год		p**	Наличие отторжения в 3-ий год		p**
	Нет	Есть		Нет	Есть		Нет	Есть	
Мин. граница СДС	96,0* (95,0-98,0)	97,0 (96,0-98,0)	0,400	95,0 (93,0-96,0)	94,0 (88,5-96,5)	0,340	92,0 (90,0-93,0)	91,5 (90,0-0,0)	0,952
Макс. граница СДС	102,0 (101,0-104,0)	103,0 (100,5-105,0)	0,721	102,0 (101,0-103,0)	101,5 (101,0-112,0)	0,707	101,0 (99,3-102,8)	106,0 (100,0-0,0)	0,474
Ширина диапазона	6,0 (5,0-7,5)	6,0 (4,5-7,0)	0,506	6,0 (3,0-7,3)	5,0 (4,0-8,0)	0,892	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,300
Длительность СДС на минимальной границе	25,0 (22,5-28,0)	26,0 (23,5-27,5)	0,721	18,0 (13,5-21,3)	19,0 (16,0-22,0)	0,563	17,0 (17,0-18,0)	17,5 (17,0-0,0)	0,491
ИРАС	23,0 (20,0-26,3)	22,0 (18,0-26,0)	0,243	28,0 (25,0-38,0)	30,0 (22,0-40,0)	0,883	35,0 (15,0-42,0)	16,0 (11,0-39,0)	0,150

Примечание: * — показаны медиана и межквартильный размах (Me (25%-75%)); ** — использован непараметрический тест для проверки статистических гипотез о средних Манна-Уитни, предельным уровнем значимости установлен $p < 0,05$.

Сокращения: ИРАС — индекс регуляторно-адаптивного статуса, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм.

Таблица 3

Наиболее информативные показатели ВРС для диагностики криза отторжения на 2-ом году наблюдения (результаты ROC-анализа)

Показатель ВРС	AUC±S.E.	95% ДИ для AUC	p	Associated Criterion	Se	Sp	+PV	-PV
ЧСС	0,656±0,070	0,529-0,768	0,026	>93	52,2	74,4	52,2	74,4
rMSSD	0,654±0,072	0,526-0,767	0,033	≤15	91,3	34,9	42,9	88,2
HF	0,693±0,073	0,567-0,801	0,004	≤12	73,9	72,1	58,6	83,8

Сокращения: ВРС — вариабельность ритма сердца, ДИ — доверительный интервал, ЧСС — частота сердечных сокращений, Associated Criterion — значение ассоциированного критерия, AUC±S.E. — площадь под ROC кривой, HF — высокочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднееквадратичное значение разности последовательных RR, Se — чувствительность, Sp — специфичность, +PV — положительная прогностическая ценность, -PV — отрицательная прогностическая ценность.

Таблица 4

Оценка информативности показателей ВРС для диагностики криза отторжения на третьем году наблюдения (результаты ROC-анализа)

	AUC±S.E.	95% ДИ для AUC	P	Associated Criterion	Se	Sp	+PV	-PV
ЧСС	0,873±0,058	0,766-0,943	<0,001	>92	80,0	90,9	80,0	90,9
SDNN	0,659±0,074	0,529-0,773	0,033	≤68	75,0	56,8	44,4	83,3
SDANN	0,662±0,074	0,533-0,775	0,030	≤65	70,0	61,4	45,2	81,8
rMSSD	0,882±0,045	0,777-0,949	<0,001	≤13	90,0	70,5	58,1	93,9
HF	0,814±0,063	0,697-0,900	<0,001	≤9	65,0	90,9	76,5	85,1
LF	0,793±0,066	0,673-0,884	<0,001	≤9	60,0	93,2	80,0	83,7
VLF	0,727±0,068	0,602-0,831	0,001	≤60	65,0	75,0	54,2	82,5

Сокращения: ВРС — вариабельность ритма сердца, ДИ — доверительный интервал, ЧСС — частота сердечных сокращений, Associated Criterion — значение ассоциированного критерия, AUC±S.E. — площадь под ROC кривой, HF — высокочастотный спектральный компонент, LF — низкочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднееквадратичное значение разности последовательных RR, SDANN — показатель вариабельности величин интервалов RR за 5 мин, SDNN — суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, Se — чувствительность, Sp — специфичность, VLF — очень низкочастотный спектральный компонент, +PV — положительная прогностическая ценность, -PV — отрицательная прогностическая ценность.

($p < 0,01$) (табл. 1). По медианам исследуемых признаков можно судить о степени повышения/снижения значимых показателей ВРС.

Согласно данным ROC-анализа, через 2 года после операции криз отторжения лучше всего сопостав-

ляется с показателем HF (AUC=0,693 при $p=0,005$) (табл. 3). По сравнению с ЧСС и rMSSD данный показатель имеет примерно равные чувствительность ($Se=73,9$) и специфичность ($Sp=72,1$), что указывает на равномерное соотношение ошибок ложной тре-

воги и пропуска патологии. При $HF \leq 12 \text{ мс}^2$ с вероятностью в 73,9% клинический случай будет отнесен к группе с кризом отторжения. Положительная прогностическая ценность показателя HF составляет 58,6%, отрицательная прогностическая ценность составляет 83,8%. Таким образом, по данному показателю наиболее качественно будут прогнозироваться случаи отсутствия криза отторжения.

Через 3 года после операции все анализируемые показатели ВРС продемонстрировали информативность для диагностики криза отторжения (табл. 4). Согласно полученным данным, на 3-ем году наблюдения криз отторжения лучше всего сопоставляется с показателем ЧСС ($AUC=0,873$ при $p<0,001$). Показатель имеет высокую чувствительность ($Se=80,0$) и специфичность ($Sp=90,0$). При ЧСС >92 с вероятностью в 80% у пациента будет отмечаться криз отторжения. Высокие значения $+PV=80,0$ и $-PV=90,0$ определяют ЧСС через 3 года после операции наиболее ценным прогностическим показателем в отношении кризов отторжения. Следует отметить, что среди показателей, характеризующих вегетативную регуляцию сердечной деятельности, наиболее высокой предсказательной ценностью обладают показатели парасимпатической реиннервации как частотного, так и временного домена: HF ($AUC=0,814$ при $p<0,001$) и $rMSSD$ ($AUC=0,882$ при $p<0,001$). Анализируя результаты ROC-анализа, интересным является тот факт, что общий показатель ВРС SDNN имеет меньшую специфичность и чувствительность в сравнении с показателем ЧСС (75% vs 80%, 56,8% vs 90,9%). Показатели LF, VLF обладают невысокой чувствительностью, что делает их менее пригодными для прогнозирования кризов отторжения у реципиентов сердца на 3-ем году после операции.

Обсуждение

Трансплантированное сердце является классическим примером полной вегетативной блокады функционирующего органа в организме реципиента ввиду хирургической денервации. Это обуславливает особенности физиологии трансплантата: высокую ЧСС, отсутствие циркадности и ВРС, медленный прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку и замедленное восстановление исходной ЧСС, отсутствие изменения ЧСС в ответ на вагусные пробы [5]. Однако с течением времени после трансплантации регистрируются признаки частичной реиннервации аллографта, что демонстрируют результаты экспериментальных и клинических исследований [6, 7]. Наиболее доступной, безопасной и в то же время информативной функциональной методикой верификации реиннервации является СМ ЭКГ.

ЧСС отражает влияние на синусовый узел нервно-рефлекторных и гуморальных факторов, а показате-

ли частотного и временного доменов ВРС — степень парасимпатического и симпатического влияния на функцию синусового узла. СДС — прием создания общего синхронного ритма дыхания и сердца у человека посредством заданной частоты произвольного дыхания, обычно превышающей исходный сердечный ритм (Покровский В. М., 2003г). Параметры СДС являются интегральными показателями, поскольку при реализации СДС участвует целый ряд процессов в центральной и вегетативной нервной системе, системе дыхания и в самом сердце. В основе процесса синхронизации лежит трансформация заданного зрительного сигнала в команду произвольного управления дыханием с частотой, соответствующей фотостимуляции, включение межцентральных взаимодействий дыхательного и сердечного центров и синхронизация их ритмов, последующая передача в форме залпов импульсов по блуждающим нервам, взаимодействие сигналов с собственными ритмогенными структурами сердца и воспроизведение сердцем заданной дыханием частоты [4]. Исходя из вышеописанного механизма развития феномена СДС становится ясным, что сам факт положительной пробы СДС отражает реиннервацию сердечного трансплантата, а значение ИРАС — степень ее выраженности. Данные методики исследования были выбраны нами с целью оценки прогноза криза отторжения с позиции особой физиологии трансплантата. Согласно полученным результатам, через 1 год после операции ни один из показателей ВРС и СДС не имел связи с кризом отторжения, что объясняется малым сроком после операции и высокой ригидностью сердечного ритма. Крайне низкие значения показателей ВРС обусловлены превалированием гормональной и интракардиальной системы регуляции. Анализ ряда работ зарубежных авторов показал, что в более ранние сроки наблюдаются признаки симпатической реиннервации (от 5–6 мес. до 1 года после операции), а парасимпатическая требует более длительного послеоперационного периода и регистрируется на втором году после операции [8–10]. По данным других источников, в наиболее длительном исследовании, проведенном Beckers F, et al., положительная динамика ВРС отмечена через 2 года после операции, а увеличение мощности LF и, соответственно, наличие симпатической реиннервации трансплантата — через 4 года, но значения LF ниже, чем у здоровых [11]. Различие сроков и уровня показателя среди реципиентов сердца позволяет сделать вывод о гетерогенности симпатической реиннервации сердечного аллографта.

Недавний обзор по реиннервации сердечного трансплантата содержит информацию об отсутствии взаимосвязи между реиннервацией аллографта и исходом после операции [12]. Однако следует отметить, что в описанном исследовании, проведенном

Bengel F, et al., оценивалась только симпатическая реиннервация и ее взаимосвязь с кризом отторжения. В нашей работе через 2 года после трансплантации согласно данным ROC-анализа диагностическую ценность в отношении криза отторжения приобретают среднесуточная ЧСС и показатели парасимпатической активности вегетативной нервной системы — HF и rMSSD. Результаты, полученные через 3 года после операции, демонстрируют хорошую прогностическую ценность среднесуточной ЧСС, в то время как показатели симпатической и парасимпатической реиннервации имеют меньшее предсказательное значения. Учитывая топографическую и временную гетерогенность процессов симпатической и парасимпатической реиннервации, можно сделать вывод, что к третьему году после трансплантации отмечается баланс между компонентами вегетативной нервной регуляции трансплантата, усиливается их влияние на среднесуточную ЧСС, формируя условия для регуляции ЧСС, близкие к физиологии непересаженного сердца.

Ожидаемая нами прогностическая связь между ИРАС по данным пробы СДС и развитием криза отторжения в течение трехлетнего периода наблюдения не была выявлена. Отсутствие ее с большей вероятностью можно объяснить недостаточным периодом наблюдения. По данным динамического наблюдения, мы отмечаем некоторое постепенное увеличение ширины диапазона синхронизации, однако ИРАС и на третьем году после операции имеет значение, расцениваемое как удовлетворительное.

Литература/References

- McDonagh ThA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;ehab368:45. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko OP. MicroRNAs in heart transplant recipients. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2017;XIX,4:126-2. (In Russ.) Великий Д.А., Гичкун О.Е., Шевченко О.П. МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;XIX,4:126-2. doi:10.15825/1995-1191-2017-2-126-132.
- Stavenchuk TV, Kosmachova ED, Slavinsky AA, et al. The role of speckle-tracking echocardiography technique at the stage of subclinical heart transplant rejection. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2015;XVII,4:24-32. (In Russ.) Ставечук Т.В., Космачева Е.Д., Славинский А.А. и др. Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;XVII,4:24-32. doi:10.15825/1995-1191-2015-4-24-32.
- Pokrovskii VM. Cardiorespiratory synchronism used for estimation of regulatory-adaptive possibilities of organism. Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010, p 243. (In Russ.) Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. с 243. ISBN: 978-5-91053-022-9.
- Kobashigawa J, Olymbios MP. Physiology of the Transplanted Heart. In: Kobashigawa J ed. *Clinical guide to heart transplantation*. Springer International Publishing AG, 2017:81-93. ISBN: 978-3-319-43773-6.
- Imamura T, Kinugawa K, Okada I, et al. Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. *Int Heart J*. 2015;56:180-5. doi:10.1536/ihj.14-292.
- Buendia-Fuentes F, Almenar L, Ruiz C, et al. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Transplant Proc*. 2011;43:2247-8. doi:10.1016/j.transproceed.2011.05.020.
- Lovic SS, Avbelj V, Trobec R, et al. Sympathetic reinnervation after heart transplantation, assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(4):736-41. doi:10.1016/j.ejcts.2004.07.025.
- Wyller VBB, Nygaard S, Christensen AH, et al. Functional evidence of low-pressure cardiopulmonary baroreceptor reinnervation 1 year after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(3):915-27. doi:10.1007/s00421-020-04586-0.
- Christensen AH, Nygaard S, Rolid K, et al. Early Signs of Sinoatrial Reinnervation in the Transplanted Heart. *Transplantation*. 2021;105(9):2086-96. doi:10.1097/TP.0000000000003580.
- Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, et al. Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004;78(10):1523-31. doi:10.1097/01.tp.0000141093.04132.41.
- Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1799-806. doi:10.1093/eurheartj/ehw604.

Ограничения исследования. Выполненное нами исследование имеет некоторые ограничения. Сравнительно небольшая длительность периода наблюдения после операции не позволяет отследить диагностическую ценность показателей ВРС и СДС в прогнозировании кризов отторжения в отдаленном периоде после трансплантации, а также их возможную прогностическую роль в отношении васкулопатии аллографта и летального исхода. Визуализация симпатической реиннервации посредством позитронно-эмиссионной томографии или скинтиграфии миокарда с использованием радиоизотопов позволила бы получить более полную картину вегетативной регуляции сердечного трансплантата, однако ввиду отсутствия технической возможности выполнения данного исследования всей выборке пациентов, было принято решение о не включении визуализирующих методов в протокол исследования.

Заключение

Полученные нами результаты позволяют рекомендовать исследование ВРС как неинвазивную, безопасную и легковоспроизводимую методику для оценки риска криза отторжения у реципиентов через 2 и 3 года после операции, а исследование СДС для верификации факта реиннервации сердечного трансплантата и оценки регуляторно-адаптивных возможностей реципиента.

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

Операция Дэвида после Росса: серия клинических случаев

Чернов И. И.¹, Энгиноев С. Т.^{1,2}, Кондратьев Д. А.¹, Зеньков А. А.¹, Абдурахманов А. А.², Тарасов Д. Г.¹

Легочный аутоотрансплантат в аортальной позиции является живым и динамичным клапаном, который обеспечивает отличную выживаемость и качество жизни пациентов, минимальную частоту клапан-ассоциированных осложнений и превосходные гемодинамические характеристики как в раннем, так и в отдаленном периоде. Однако у некоторых пациентов в отдаленном периоде может произойти дилатация легочного аутографта, что, в свою очередь, является одной из причин повторных операций. У пациентов, которым требуется операция по поводу аннулоаортальной эктазии с недостаточностью аортального клапана (АК) или аневризмой корня аорты (или того и другого), с нормальными створками АК возможна операция Дэвида.

Цель. Проанализировать результаты операции Дэвида после ранее выполненной процедуры Росса.

Материал и методы. С апреля 2009 г. по декабрь 2020 г. выполнено 212 операций Росса пациентам 18 лет и старше. Медиана возраста оперированных больных составила 34 (27–45) года. В отдаленном периоде 10 (4,7%) больным понадобилась повторная операция на АК и 7 (3,3%) из них понадобилось еще вмешательство на восходящей аорте вследствие дилатации аорты. Четверым из 10 пациентов выполнена операция Дэвида. Период наблюдения за пациентами после операции Дэвида составил от 2 до 84 мес.

Результаты. Возраст больных от 23 до 45 лет. У трех пациентов в анамнезе имелась артериальная гипертония. Время периода наблюдения от операции Росса до операции Дэвида — от 26 до 140 мес. Все пациенты имели расширение фиброзного кольца АК от 27 до 30 мм. Продолжительность ишемии миокарда составила от 87 до 142 мин, а длительность искусственного кровообращения от 119 до 165 мин. Диаметр сосудистого протеза у двух пациентов был 30 мм, у оставшихся 32 мм. Время нахождения в реанимации от 16 до 23 ч. В раннем послеоперационном периоде ни у одного пациента не было послеоперационных осложнений: острой почечной недостаточности, потребовавшей гемодиализа, периперационного повреждения миокарда, инсульта, стерильной инфекции, дыхательной недостаточности, потребовавшей искусственной вентиляции легких ≥ 24 ч, рестернотомии по поводу кровотечения и тампонады, а также не было госпитальной летальности. Во время выписки у всех пациентов отсутствовала аортальная регургитация. Все пациенты живы, повторных операций не было. У одного пациента в отдаленном периоде возникла незначительная аортальная регургитация, у троих регургитация отсутствует.

Заключение. Клинические случаи, представленные нами, показывают, что операция Дэвида может безопасно и эффективно выполняться у значитель-

ного числа пациентов, требующих повторной операции на аутоотрансплантате в связи с дилатацией неосинусов. В среднесрочной перспективе Дэвид-процедура показала хорошие результаты у этих пациентов со 100% выживаемостью и отсутствием аортальной регургитации и повторной операции.

Ключевые слова: приобретенный порок сердца, аортальный стеноз, аортальная регургитация, операция Росса, операция Дэвида.

Отношения и деятельность: нет.

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

Чернов И. И. — к.м.н., зам. главного врача по хирургической помощи, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Энгиноев С. Т.* — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Кондратьев Д. А. — к.м.н., зав. кардиохирургического отделения № 1, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9158-8799, Зеньков А. А. — д.м.н., зам. главного врача по научной работе и инновациям, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4834-7743, Абдурахманов А. А. — клинический ординатор 2 года кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-6382-1103, Тарасов Д. Г. — к.м.н., главный врач, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-0866-3939.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): surgery-89@yandex.ru

АК — аортальный клапан.

Рукопись получена 14.10.2021

Рецензия получена 05.11.2021

Принята к публикации 06.12.2021



Для цитирования: Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Зеньков А. А., Абдурахманов А. А., Тарасов Д. Г. Операция Дэвида после Росса: серия клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4767. doi:10.15829/1560-4071-2021-4767

The David procedure after the Ross operation: case series

Chernov I. I.¹, Enginoev S. T.^{1,2}, Kondrat'ev D. A.¹, Zenkov A. A.¹, Abdurakhmanov A. A.², Tarasov D. G.¹

Pulmonary autograft in the aortic position provides high survival rate and quality of life for patients, low incidence of valve-related complications, and excellent hemodynamic characteristics both in the early and long-term period. However, in some patients in the long-term period, pulmonary autograft may dilate, which in turn is one of the reasons for reoperations. In patients who require surgery for annuloaortic ectasia with aortic valve (AV) regurgitation or aortic root aneurysm (or both) with normal AV leaflets, David procedure is considered.

Aim. To analyze results of David procedure after a prior Ross operation.

Material and methods. From April 2009 to December 2020, 212 Ross operations were performed on patients 18 years of age and older. The median age of the operated patients was 34 (27–45) years. In the long-term period, 10 (4,7%) patients required a second AV operation and 7 (3,3%) of them required another intervention on the ascending aorta due to aortic dilatation. Four out of 10 patients underwent David procedure. The follow-up period for patients after David procedure ranged from 2 to 84 months.

Results. The age of patients ranged from 23 to 45 years. Three patients had hypertension. The follow-up period from Ross's operation to David's one was 26 to 140 months. All patients had enlarged aortic annulus from 27 to 30 mm. The duration of myocardial ischemia ranged from 87 to 142 minutes, while the duration of artificial circulation — from 119 to 165 minutes. The graft diameter was 30 mm in two patients and 32 mm in the remaining ones. The length of stay in intensive care unit ranged from 16 to 23 hours. In the early postoperative period, no one had following postoperative complications: acute renal failure requiring hemodialysis, perioperative myocardial injury, stroke, sternal infection, respiratory failure requiring mechanical ventilation for ≥ 24 hours, re sternotomy for bleeding and tamponade. In addition, there were no in hospital deaths. All patients had no aortic regurgitation at the time of discharge. All patients are alive and there were no reoperations. In one patient, in the long-term period, there was a mild aortic regurgitation, while in three patients — there is no regurgitation.

Conclusion. The presented case series show that David procedure can be performed safely and effectively in a significant number of patients requiring a second autograft surgery due to neosinus dilatation. In the medium term, the David procedure has shown good outcomes in these patients with 100% survival and no aortic regurgitation and reoperation.

Keywords: acquired heart disease, aortic stenosis, aortic regurgitation, Ross operation, David procedure.

Relationships and Activities: none.

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

Chernov I.I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Enginiov S.T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104, Kondrat'ev D. A. ORCID: 0000-0002-9158-8799, Zenkov A.A. ORCID: 0000-0003-4834-7743, Abdurakhmanov A.A. ORCID: 0000-0001-6382-1103, Tarasov D.G. ORCID: 0000-0002-0866-3939.

*Corresponding author: kristinakrupichka@gmail.com

Received: 12.10.2021 **Revision Received:** 19.11.2021 **Accepted:** 06.12.2021

For citation: Chernov I.I., Enginiov S.T., Kondrat'ev D. A., Zenkov A.A., Abdurakhmanov A.A., Tarasov D.G. The David procedure after the Ross operation: case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4767. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4767

У больных с тяжелым поражением аортального клапана (АК) протезирование клапана является методом хирургического лечения [1, 2]. Были предложены различные типы протезов для АК, включая легочный аутоотрансплантат (процедура Росса) [3]. Легочный аутоотрансплантат в аортальной позиции является живым и динамичным клапаном, который обеспечивает отличную выживаемость и качество жизни пациентов, минимальную частоту клапан-ассоциированных осложнений и превосходные гемодинамические характеристики как в раннем, так и в отдаленном периоде [4-8]. Однако у некоторых пациентов в отдаленном периоде после процедуры Росса может произойти дилатация легочного аутоаорта, что, в свою очередь, является одной из причин повторных операций [9-14]. У пациентов, которым требуется операция по поводу аннулоаортальной эктазии с недостаточностью АК или аневризмой корня аорты (или того и другого), с нормальными створками АК возможна операция Дэвида [15]. В этой статье мы сообщаем о четырех случаях выполнения операций Дэвида после ранее выполненной операции Росса.

Материал и методы

Пациенты, которым ранее выполнена операция Росса. В нашем центре с апреля 2009г по декабрь 2020г выполнено 212 операций Росса пациентам 18 лет и старше. Медиана возраста оперированных больных составила 34 (27-45) года. Основным показанием к операции был выраженный аортальный стеноз — 124 (58%), тяжелая аортальная регургитация — 88 (42%). Инфекционный эндокардит имелся у 55 (26%) пациентов. Двухстворчатый АК диагностирован у 131 (62%) больного. Во время операции Росса у 14 (2,2%) больных выполнялось вмешательство на восходящей аорте. Всем больным имплантация легочного аутоаорта выполнялась по методике “Full root replacement” и 54 (25%) пациентам выполнялась модифицированная операция Росса при помощи окутывания протезом или собственной аортой (табл. 1).

Популяция исследования. В отдаленном периоде 10 (4,7%) больным понадобилась повторная операция на АК и 7 (3,3%) из них понадобилось еще вмеша-

тельство на восходящей аорте вследствие дилатации аорты. Четверем из 10 пациентов выполнена операция Дэвида. Возраст больных от 23 до 45 лет. У трех пациентов в анамнезе имелась артериальная гипертония. Длительность наблюдения от операции Росса до операции Дэвида составила от 26 до 140 мес. Всем пациентам выполнялась трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (рис. 1), компьютерная

Таблица 1

Исходная демографическая характеристика пациентов к моменту выполнения операции Росса

Характеристика пациентов	n=4
Мужчин, n	4
Возраст больных, лет	
n-1	32
n-2	40
n-3	45
n-4	23
Артериальная гипертония анамнезе, n	3
Показания к первичной операции Росса, n	
Недостаточность АК	2
Стеноз АК	2
Изначальный размер синусов Вальсальвы, мм	
n-1	40
n-2	41
n-3	43
n-4	35
Изначальный размеров проксимального отдела аорты, мм	
n-1	40
n-2	39
n-3	41
n-4	33
Изначальный размер фиброзного кольца АК, мм	
n-1	24
n-2	33
n-3	24
n-4	23
Двухстворчатый АК, n	2
Период времени после Росса, мес.	
n-1	105
n-2	140
n-3	88
n-4	26

Сокращение: АК — аортальный клапан.

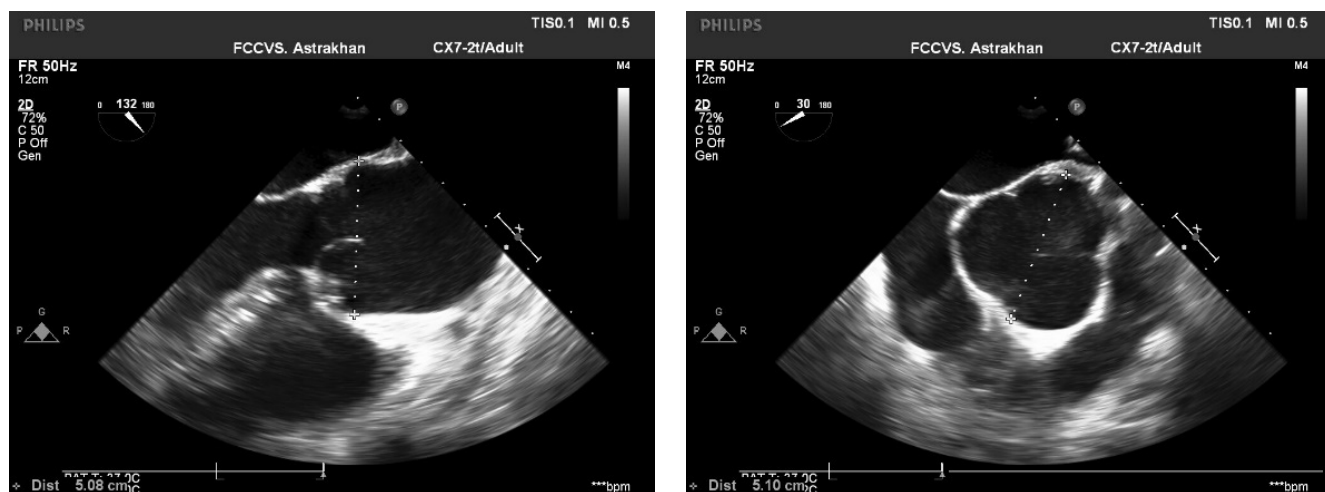


Рис. 1. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография.

Примечание: имеется дилатация синусов Вальсальвы и проксимальной части восходящей аорты.

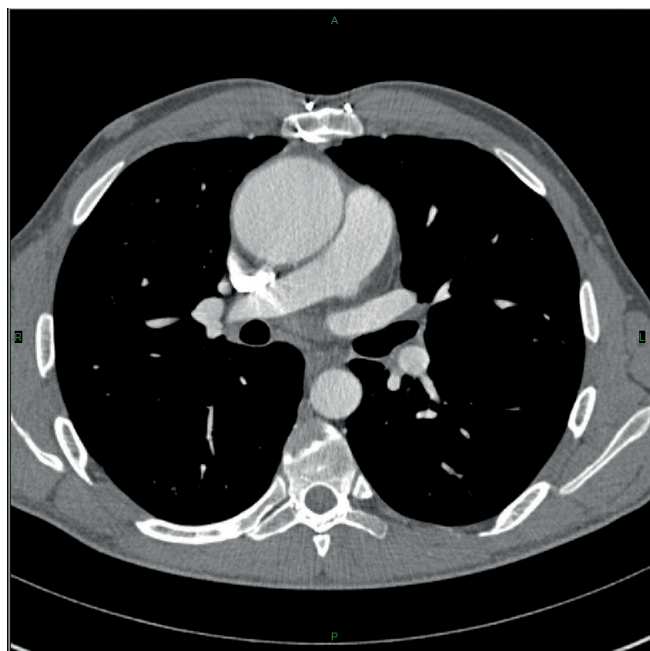
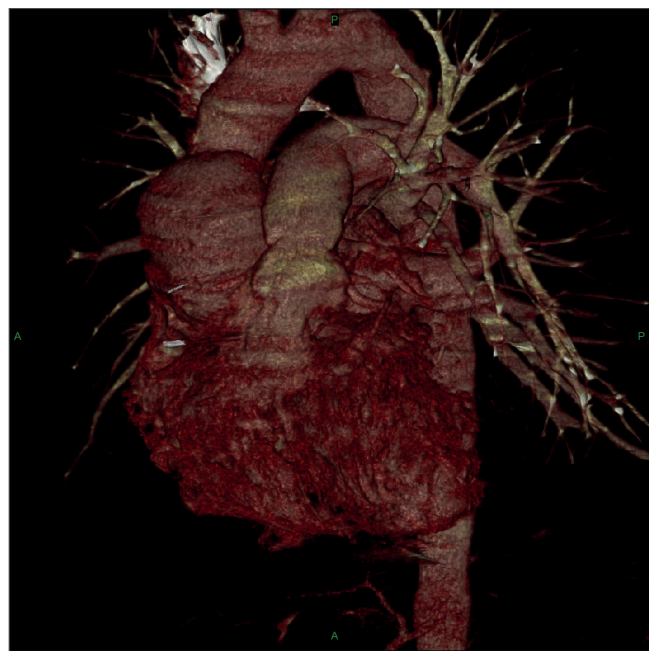


Рис. 2. Компьютерная томография с контрастированием аорты.

Примечание: имеется дилатация корня аорты в области синусов Вальсальвы и проксимальной части восходящей аорты.

томография аорты с контрастированием (рис. 2), пациентам старше 35 лет — коронарография.

Хирургическая техника. Все повторные операции выполнялись через срединную стернотомию. После тотального кардиолиза выполнялось подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме “Аорта-Полые вены”, дренирование левых камер сердца через правую верхнюю легочную вену. Аорта канюлировалась максимально дистально, ближе к дуге аорты. Все операции выполнялись в условиях нормотермии, для кардиopleгии использовался “Кустодиол”, 2000 мл. Доставка кардиopleгического раствора осуществлялась после поперечной аорто-



томии, антеградно через устья коронарных артерий. Корень аорты максимально мобилизовывался. Из выводного тракта левого желудочка наружу накладывались от 9 до 12 швов на прокладках (Ethibond 2/0”). Синтетический сосудистый протез имплантировался в корень аорты. Комиссуры и оставшаяся часть фиброзного кольца подшивалась непрерывным швом нитью “Premilene 3/0-4/0” к внутренней стенке протеза. В проекции левой и правой коронарных створок на протезе выкроены два отверстия, и в них имплантировались устья коронарных артерий на площадках непрерывным швом (Premilene 6/0). Дистальный анастомоз протеза формировался

Таблица 2

Характеристика пациентов к моменту выполнения операции Дэвида

Характеристика пациентов	n=4
Степень недостаточности аутографта при повторной операции	
Легкая	2
Умеренная и выраженная	2
Размер фиброзного кольца, мм	
n-1	28
n-2	28
n-3	27
n-4	30
Размер синусов Вальсальвы, мм	
n-1	55
n-2	45
n-3	43
n-4	50
Размер проксимального отдела аорты, мм	
n-1	57
n-2	50
n-3	53
n-4	62

Таблица 3

Интраоперационные параметры

Параметры	n=4
Длительность операции, мин	
n-1	275
n-2	368
n-3	320
n-4	210
Время искусственного кровообращения, мин	
n-1	140
n-2	160
n-3	165
n-4	119
Время ишемии миокарда, мин	
n-1	121
n-2	118
n-3	142
n-4	87
Диаметр протеза, мм	
n-1	32
n-2	30
n-3	30
n-4	32

с восходящей аортой по типу “конец в конец” одно-рядным непрерывным швом (Premilene 4/0).

Результаты

Все пациенты имели расширение фиброзного кольца АК от 27 до 30 мм (табл. 2). Продолжительность ишемии миокарда во время операции составила от 87 до 142 мин, а длительность искусственного кровообращения — от 119 до 165 мин. Диаметр сосудистого протеза у двух пациентов был 30 мм, у оставшихся

Таблица 4

Постоперационные параметры

Характеристика пациентов	n=4
Период госпитализации, дни	
n-1	9
n-2	9
n-3	12
n-4	10
Время нахождения в реанимации, ч	
n-1	16
n-2	14
n-3	23
n-4	23

Таблица 5

Постоперационные эхокардиографические параметры

Параметры	n=4
Период наблюдения, мес.	
n-1	34
n-2	2
n-3	41
n-4	84
АР отсутствует, n	3
АР незначительная, n	1
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	
n-1	19
n-2	6
n-3	8
n-4	5

Сокращения: АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация.

32 мм. Время пребывания в реанимации составило от 16 до 23 ч (табл. 3-5). В раннем послеоперационном периоде ни у одного пациента не было послеоперационных осложнений: острой почечной недостаточности, потребовавшей гемодиализа, периоперационного повреждения миокарда, инсульта, стеральной инфекции, дыхательной недостаточности, потребовавшей искусственной вентиляции легких ≥ 24 ч, рестернотомии по поводу кровотечения и тампонады, а также не было госпитальной летальности. Во время выписки у всех пациентов отсутствовала аортальная регургитация. Период наблюдения за пациентами после операции Дэвида составил от 2 до 84 мес. Все пациенты живы, повторных операций не было. У одного пациента в отдаленном периоде возникла незначительная аортальная регургитация, у троих регургитация отсутствует.

Обсуждение

Операция Росса была предложена в хирургии АК как процедура, предоставляющая отличные гемодинамические показатели и свободу от приема антикоагулянтов [3, 16, 17]. Одним из недостатков операции Росса является дилатация неоаорты, которая может

привести к недостаточности АК и расслоению стенки аорты [14, 18, 19].

Основная идея данной работы показать возможность выполнения повторной клапан-сберегающей коррекции после процедуры Росса при недостаточности АК и расширении аорты.

В литературе опубликованы единичные случаи клапан-сохраняющих операции Дэвида или Якуба после процедуры Росса [20-27]. Liebrich M, et al. опубликовали 18 случаев операции Дэвида после Росса. Средний период реоперации составил $11 \pm 3,2$ лет. Средний возраст прооперированных больных $49,8 \pm 13,9$ года, в основном — мужчины (83%). Не было госпитальной и 30-ти дневной летальности после операции Дэвида. В периоде наблюдения одному пациенту через 2,6 года понадобилась повторная операция по замене клапана из-за рецидива аортальной регургитации. Тем самым авторы пришли к выводу, что операция Дэвида выполнима после процедуры Росса с низким уровнем летальности и послеоперационных осложнений [27].

На наш взгляд, одним из нерешенных вопросов остается следующий — при каком диаметре неоаорты оперировать таких больных. Мы в своей практике ориентируемся на современные Европейские рекомендации по диагностике и лечению патологии аорты [28]. При отсутствии значимой аортальной регургитации хирургическое вмешательство нами выполняется при диаметре 55 мм, при значимой аортальной регургитации при диаметре неоаорты 45 мм. Ряд авторов описали случаи диссекции аорты тип А после операции Росса [29-31]. Недавно Kalogerakos PD, et al. [32] пришли к выводу, что дилатация корня аорты

более злокачественна, чем дилатация средневосходящей части аорты. По результатам данного исследования хирургическую коррекцию следует рассматривать при диаметре корня аорты от 50 мм, средневосходящей части аорты от 52,5 мм.

Несколько исследований подтвердили, что дооперационная аортальная регургитация, морфологически двухстворчатый АК являются независимыми факторами риска, приводящими к дилатации неоаорты [16, 20]. Исходя из этого, в качестве профилактики дилатации корня аорты мы в своей клинике, начиная с 2014г, всем больным стали выполнять модифицированные методики операции Росса при помощи окутывания дакроновым сосудистым протезом или окутывания собственной аортой [21]. Также нами были опубликованы среднесрочные результаты данной модификации [33].

Заключение

Прогрессирующая дилатация неосинуса является одним из осложнений после операции Росса. Клинические случаи, представленные нами, показывают, что операция Дэвида может безопасно и эффективно выполняться у значительного числа пациентов, требующих повторной операции на аутоотрансплантате в связи с дилатацией неосинусов. В среднесрочной перспективе Дэвид-процедура показала хорошие результаты у этих пациентов со 100% выживаемостью и отсутствием аортальной регуляции и повторной операции.

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

Литература/References

- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(5):e228. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(10):e784.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* (London, England). 1967;2:956-8. doi:10.1016/S0140-6736(67)90794-5.
- Chester AH, El-Hamamsy I, Butcher JT, et al. The living aortic valve: From molecules to function. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(1):52-77. doi:10.5339/gcsp.2014.11.
- Bissell MM, Loudon M, Hess AT, et al. Differential flow improvements after valve replacements in bicuspid aortic valve disease: a cardiovascular magnetic resonance assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:10. doi:10.1186/s12968-018-0431-5.
- David TE, David C, Woo A, et al. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:85-93. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.08.007.
- Martin E, Mohammadi S, Jacques F, et al. Clinical Outcomes Following the Ross Procedure in Adults: A 25-Year Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1890-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.030.
- Mastrobuoni S, de Kerchove L, Solari S, et al. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our Institution. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2016;49:507-13. doi:10.1093/ejcts/evz053.
- Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, et al. Incidence of and Risk Factors for Pulmonary Autograft Dilatation After Ross Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1781-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.12.066.
- Kouchoukos NT, Masetti P, Nickerson NJ, et al. The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:773-81. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.033.
- Elkins RC, Lane MM, McCue C, et al. Ross operation and aneurysm or dilation of the ascending aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:50-4.
- Simon-Kupilik N, Bialy J, Moidl R, et al. Dilatation of the autograft root after the Ross operation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2002;21:470-3. doi:10.1016/S1010-7940(02)00016-7.
- Luciani GB, Mazzucco A. Aortic root disease after the Ross procedure. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:555-60. doi:10.1097/01.hco.0000245742.93453.1d.
- David TE, Omran A, Ivanov J, et al. Dilatation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:210-20. doi:10.1016/S0022-5223(00)70175-9.
- David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:617-21; discussion 622.
- Charitos EI, Hanke T, Stierle U, et al. Autograft reinforcement to preserve autograft function after the Ross procedure: a report from the German-Dutch Ross registry. *Circulation*. 2009;120:S146-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843391.
- Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, et al. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:623-30, 630.e1-5. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.02.080.
- Hanke T, Stierle U, Boehm JO, et al. Autograft regurgitation and aortic root dimensions after the Ross procedure: the German Ross Registry experience. *Circulation*. 2007;116:1251-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678797.
- Luciani GB, Casali G, Favaro A, et al. Fate of the aortic root late after Ross operation. *Circulation*. 2003;108 Suppl:II61-7. doi:10.1161/01.cir.0000089183.92233.75.
- Stelzer P. The Ross procedure: state of the art 2011. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23:115-23. doi:10.1053/j.semtcvs.2011.07.003.
- Chernov II, Kozmin DYu, Makeev SA, et al. Immediate results of the modified Ross operation. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2016;20:12-8. (In Russ.) Чернов И. И., Козьмин Д. Ю., Макеев С. А. и др. Непосредственные результаты моди-

- фицированной операции Росса. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20:12-8.
22. Watanabe N, Saito S, Saito H, et al. Valve-sparing aortic root replacement with repair of leaflet prolapse after Ross operation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:89-91. doi:10.1510/icvts.2006.137653.
23. Luciani GB, Viscardi F, Pilati M, et al. The Ross-Yacoub procedure for aneurysmal autograft roots: a strategy to preserve autologous pulmonary valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:536-42. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.08.019.
24. Pettersson GB, Subramanian S, Flynn M, et al. Reoperations after the Ross procedure in adults: towards autograft-sparing/Ross reversal. *J Heart Valve Dis.* 2011;20:425-32.
25. de Kerchove L, Boodhwani M, Etienne P-Y, et al. Preservation of the pulmonary autograft after failure of the Ross procedure. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg.* 2010;38:326-32. doi:10.1016/j.ejcts.2010.02.014.
26. Luciani GB, Lucchese G, De Rita F, et al. Reparative surgery of the pulmonary autograft: experience with Ross reoperations. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg.* 2012;41:1305-9. doi:10.1093/ejcts/ezr243.
27. Liebrich M, Weimar T, Tzanavaros I, et al. The David procedure for salvage of a failing autograft after the Ross operation. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:2046-52. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.065.
28. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J.* 2014;35:2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
29. Richey S, Fiore AC, Huddleston CB. Type A Aortic Dissection After the Ross Procedure. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:e105-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.02.042.
30. Myers MR, Magruder JT, Crawford TC, et al. Surgical repair of aortic dissection 16 years post-Ross procedure. *J Surg Case Reports.* 2016;2016:rjw059. doi:10.1093/jscr/rjw059.
31. Siudalska H, Kuśmierczyk M, Różański J, et al. Aortic dissection after the Ross procedure. *Kardiologia Pol.* 2021;702-3. doi:10.33963/kp.15957.
32. Kalogerakos PD, Zafar MA, Li Y, et al. Root Dilatation Is More Malignant Than. 2021;1-11. doi:10.1161/JAHA.120.020645.
33. Chernov II, Enginiev ST, Kondratyev DA, et al. Five-year outcomes of the modified Ross surgery in adults: experience from one center. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2021;25(3):43-50. (In Russ.) Чернов И.И., Энгиниев С.Т., Кондратьев Д.А. и др. Пятилетние результаты модифицированной операции Росса у взрослых: опыт одного центра. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2021;25(3):43-50. doi:10.21688/1681-3472-2021-3-43-50.



Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа

Галевич А.С., Фомин И.В., Гайсин И.Р., Валеева Ф.В., Виноградова Н.Г., Саласюк А.С., Тарловская Е.И., Хасанов Н.Р., Шутов А.М., Володина Е.Н., Грехова Л.В., Гусева П.С., Дупляков Д.В., Занозина О.В., Золотова Ю.В., Канышева С.В., Ким З.Ф., Кононов С.К., Кузьмин В.П., Маркиянова С.С., Мензоров М.В., Помосов С.А., Ребров А.П., Толстов С.Н.

На состоявшемся 14 мая 2021г онлайн-совете экспертов были рассмотрены дополнительные результаты международного исследования препарата класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглитозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка EMPEROR-Reduced, проанализированы сердечно-сосудистые и почечные исходы при лечении эмпаглитозинем пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и без СД2. Принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглитозина и его применения в клинической практике у больных хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия СД2.

Ключевые слова: эмпаглитозин, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-Reduced.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Галевич А.С. — д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», Казань, ORCID: 000-0002-4510-6197; Фомин И.В. — д.м.н., профессор, директор терапевтической клиники ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-0258-5279; Гайсин И.Р. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская ГМА», Ижевск, ORCID: 000-0002-3920-8234; Валеева Ф.В. — д.м.н., профессор, главный внештатный эндокринолог Республики Татарстан, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», Казань, ORCID: 0000-0001-6000-8002; Виноградова Н.Г. — д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-3391-7937; Саласюк А.С. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ», Волгоград, ORCID: 0000-0002-6611-9165; Тарловская Е.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010; Хасанов Н.Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», Казань, ORCID: 0000-0002-7760-0763; Шутов А.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский ГУ», Ульяновск, ORCID: 0000-0002-1213-8600; Володина Е.Н. — зав. кардиологическим диспансером ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н. Бурденко, Пенза, ORCID: 0000-0003-1935-1321; Грехова Л.В. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим диспансером КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров, ORCID: нет; Гусева П.С. — врач-эндокринолог, зав. отделением эндокринологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, главный внештатный эндокринолог МЗ Республики Башкортостан, Уфа, ORCID: нет; Дупляков Д.В. — д.м.н., зам. главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ», Самара, ORCID: 0000-0002-6453-2976; Занозина О.В. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», зав. отделением эндокринологии ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, главный внештатный эндокринолог МЗ Нижегородской области, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-1830-3600; Золотова Ю.В. — врач-кардиолог кардиодиспансера ГАУЗ ООКБ, главный внештатный кардиолог МЗ Оренбургской области, Оренбург, ORCID: нет; Канышева С.В. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением

ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», главный внештатный кардиолог МЗ Республики Марий Эл, Йошкар-Ола, ORCID: нет; Ким З.Ф. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», зам. главного врача ГАУЗ «Городская больница № 7», Казань, ORCID: 0000-0003-4240-3329; Кононов С.К. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ», зав. отделением неотложной кардиологии КОГБУЗ «Центр кардиологии и неврологии», Киров, ORCID: нет; Кузьмин В.П. — к.м.н., зав. консультативной поликлиникой ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, ORCID: нет; Маркиянова С.С. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ РМ «Республиканская центральная клиническая больница», главный внештатный кардиолог МЗ Республики Мордовия, Саранск, ORCID: нет; Мензоров М.В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский ГУ», Ульяновск, ORCID: 0000-0002-6000-4850; Помосов С.А. — зав. кардиологическим отделением БУЗ УР «Республиканский клинко-диагностический центр МЗ УР», главный внештатный кардиолог МЗ Удмуртской Республики, Ижевск, ORCID: нет; Ребров А.П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов, ORCID: 0000-0002-3463-7734; Толстов С.Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов, ORCID: 0000-0002-2631-6797.

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

АД — артериальное давление, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АРА2 — антагонист рецепторов ангиотензина 2, ББ — бета-адреноблокатор, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГК2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КЖ — качество жизни, ОПП — острое почечное повреждение, ОР — отношение рисков, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, КССQ-23 — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.11.2021

Принята к публикации 22.11.2021



Для цитирования: Галевич А.С., Фомин И.В., Гайсин И.Р., Валеева Ф.В., Виноградова Н.Г., Саласюк А.С., Тарловская Е.И., Хасанов Н.Р., Шутов А.М., Володина Е.Н., Грехова Л.В., Гусева П.С., Дупляков Д.В., Занозина О.В., Золотова Ю.В., Канышева С.В., Ким З.Ф., Кононов С.К., Кузьмин В.П., Маркиянова С.С., Мензоров М.В., Помосов С.А., Ребров А.П., Толстов С.Н. Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4791. doi:10.15829/1560-4071-2021-4791

Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts

Galyavich A. S., Fomin I. V., Gaisin I. R., Valeeva F. V., Vinogradova N. G., Salasyuk A. S., Tarlovskaya E. I., Khasanov N. R., Shutov A. M., Volodina E. N., Grekhova L. V., Guseva P. S., Duplyakov D. V., Zanozina O. V., Zolotova Yu. V., Kanysheva S. V., Kim Z. F., Kononov S. K., Kuzmin V. P., Markiyanova S. S., Menzorov M. V., Pomosov S. A., Rebrov A. P., Tolstov S. N.

At an online meeting of experts held on May 14, 2021 additional research results on a sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction were considered. According to the data from the EMPEROR-Reduced international study, cardiovascular and renal effects of empagliflozin therapy in patients with and without type 2 diabetes (T2D) were analyzed. A number of proposals and recommendations was accepted regarding the further study of cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its use in clinical practice in patients with heart failure, regardless of the T2D presence.

Keywords: empagliflozin, heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-Reduced study.

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

Galyavich A. S. ORCID: 000-0002-4510-6197, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Gaisin I. R. * ORCID: 000-0002-3920-8234, Valeeva F. V. ORCID: 0000-0001-6000-8002, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Salasyuk A. S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763, Shutov A. M. ORCID: 0000-0002-1213-8600, Volodina E. N. ORCID: 0000-0003-1935-1321, Grekhova L. V.

ORCID: none, Guseva P. S. ORCID: none, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Zanozina O. V. ORCID: 0000-0003-1830-3600, Zolotova Yu. V. ORCID: none, Kanysheva S. V. ORCID: none, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Kononov S. K. ORCID: none, Kuzmin V. P. ORCID: none, Markiyanova S. S. ORCID: none, Menzorov M. V. ORCID: 0000-0002-6000-4850, Pomosov S. A. ORCID: none, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Tolstov S. N. ORCID: 0000-0002-2631-6797.

*Corresponding author: igaisin@mail.ru

Received: 15.11.2021

Accepted: 22.11.2021

For citation: Galyavich A. S., Fomin I. V., Gaisin I. R., Valeeva F. V., Vinogradova N. G., Salasyuk A. S., Tarlovskaya E. I., Khasanov N. R., Shutov A. M., Volodina E. N., Grekhova L. V., Guseva P. S., Duplyakov D. V., Zanozina O. V., Zolotova Yu. V., Kanysheva S. V., Kim Z. F., Kononov S. K., Kuzmin V. P., Markiyanova S. S., Menzorov M. V., Pomosov S. A., Rebrov A. P., Tolstov S. N. Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4791. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4791

Совет экспертов Приволжского федерального округа, состоявшийся в онлайн-формате 14 мая 2021г, был посвящен обсуждению новых подходов к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНнФВ). Во вступительном докладе профессор **Альберт Сарварович Галаявич**, вице-президент Российского кардиологического общества, главный внештатный кардиолог Приволжского федерального округа (ПФО), заведующий кафедрой кардиологии Казанского государственного медицинского университета (КГМУ), отметил, что эксперты Приволжского федерального округа встречаются не первый раз. По итогам встречи 6 ноября 2020г в «Российском кардиологическом журнале. Образование» вышла резолюция онлайн-совещания экспертов по результатам исследования EMPEROR-Reduced «Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced» (Виллеваальде С. В. и др.) [1].

Профессор **Игорь Владимирович Фомин**, директор терапевтических клиник Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ), заведующий кафедрой госпитальной терапии ПИМУ (Нижний Новгород), отметил свою уверенность в том, что специалисты подойдут к стратегии линейного, одновременного назначения всех препаратов в лечении ХСНнФВ, за исключением использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР). Второе, что активно обсуждается сейчас в мире, ска-

зал он, — это вопрос о главенствующих механизмах действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК2) при ХСН — осмотический диурез или улучшение митохондриальных функций кардиомиоцитов? И третье — отличительные нефропротективные эффекты эмпаглифлозина при низкой расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Профессор **Екатерина Иосифовна Тарловская**, заведующая кафедрой терапии и кардиологии ПИМУ (Нижний Новгород), представила программный доклад «Хроническая сердечная недостаточность — «горячая точка» кардиологии. Изменения в рекомендациях, подходах к терапии. Перспективы». ХСН, сказала она, — действительно, «горячая точка» кардиологии. Благодаря исследованию ЭПОХА, известна высокая распространенность ХСН в России — 12,3 млн человек (8,5% взрослого населения, в т.ч. 3,1% страдают тяжелой ХСН) [2, 3].

История лечения пациентов с ХСН знает очень много славных этапов, удивительных и потрясающих исследований, которые шаг за шагом помогали снижать риск летального исхода. Одним из таких последних прорывов в лечении больных ХСНнФВ стало исследование EMPEROR-Reduced, в котором эмпаглифлозин значительно повлиял и на первичную конечную точку (снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) на 25%, абсолютного — на 5,2%), и на вторичные конечные

точки, касающиеся госпитализаций по поводу СН и дисфункции почек [4].

В российских рекомендациях, утвержденных Минздравом России в 2020г, выделяют 3 варианта ХСН: ХСНнФВ (<40%), ХСН с промежуточной ФВ 40-49% (первые 2 варианта относятся к СН с систолической дисфункцией) и ХСН с сохраненной ФВ $\geq 50\%$ (СН с диастолической дисфункцией) [5]. В 2021г была предложена новая классификация, где выделяется ХСН с улучшившейся ФВ (исходно $\leq 40\%$, прирост на 10% и более от исходного уровня, при повторном измерении $>40\%$) [6]. Очень важным моментом в лечении пациентов с промежуточной и восстановленной ФВ является необходимость использования принципов фармакотерапии, положительно зарекомендовавших себя у больных ХСНнФВ [7].

Современной стратегией лечения ХСНнФВ является квадротерапия — применение 4 основных компонентов, влияющих на прогноз пациентов: (1) ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина 2 (АРА2), (2) иНГК2, (3) бета-адреноблокаторы (ББ), ивабрадин и (4) АМР. В российские рекомендации “Хроническая сердечная недостаточность” уже внесен представитель иНГК2 дапаглифлозин независимо от наличия сахарного диабета 2 типа (СД2), согласно результатам исследования DAPA-HF и зарегистрированному показанию [5].

В разделе лечения ХСНнФВ в сочетании с СД2 рекомендованы дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин (кроме тяжелых пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) для канаглифлозина) для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии [5].

В позиционном документе Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологии (2021) иНГК2 при ХСНнФВ назначаются достаточно рано: дапаглифлозин или эмпаглифлозин для снижения комбинированного риска госпитализаций по причине СН и сердечно-сосудистой смерти вне контроля гликемии [8].

В американском руководстве 2021г по СН после блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (АРНИ, иАПФ, АРА2, АМР) и ББ при допустимых значениях рСКФ рекомендуют добавить иНГК2 (для дапаглифлозина ≥ 30 мл/мин/1,73 м², для эмпаглифлозина ≥ 20 мл/мин/1,73 м²) [9]. Еще одним важным моментом перед назначением иНГК2 является отсутствие необходимости достижения целевых или максимально переносимых доз других препаратов [9].

Позиция британских специалистов, опубликованная от имени Европейского общества кардиологии, основана на доказательствах последовательности базисных препаратов при ХСНнФВ [10]. Результаты

крупномасштабных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) показывают, что (1) эффективность каждого основного препарата не зависит от лечения другими препаратами; (2) низкие начальные дозы основных лекарственных средств имеют существенный терапевтический эффект, и достижение низких начальных доз всех 4 классов лекарств должно иметь приоритет перед повышением титра любого отдельного класса лекарств до целевых доз; (3) лечение очень быстро, в течение 4 нед. после начала терапии, снижает заболеваемость и летальность пациентов; (4) определенные лекарства могут влиять на переносимость других и, таким образом, правильное назначение может повысить безопасность препаратов, начатых позже [10].

Авторы предлагают 3 шага в лечении ХСНнФВ [10]: Шаг 1. Одновременное назначение ББ и иНГК2.

Наиболее серьезным и неожиданным осложнением ХСНнФВ является внезапная сердечная смерть, а наиболее эффективным и быстродействующим средством предотвращения такой смерти является бета-адренергическая блокада. Среди 4 основных классов базисных препаратов ББ с наибольшей вероятностью будут оказывать благоприятное влияние на ремоделирование левого желудочка во время длительного лечения, обеспечивая важное восстановление пониженной ФВ. Для безопасного применения ББ (независимо от их положения в последовательности) врачи должны убедиться, что пациенты клинически эуволемичны до начала лечения, и что дозы одновременно принимаемых диуретиков могут быть быстро увеличены, если задержка жидкости (о чем свидетельствует увеличение массы тела) имеет место. Невыполнение этого требования может объяснить, почему начало бета-блокады может привести к раннему обострению СН, чего можно избежать (даже у пациентов с тяжелыми симптомами), если клиническая эуволемия будет достигнута и сохраниться. Из-за склонности ББ вызывать задержку жидкости предпочтительнее стратегия, в которой ББ сочетаются с иНГК2 в качестве 1-го шага в назначении лекарств. В результате своего действия на транспорт Na⁺ и глюкозы в проксимальных почечных канальцах, иНГК2 способствуют кратковременному осмотическому диурезу, что может вести к установленной способности этого класса препаратов уменьшать обострение СН, и что является преимуществом, которое быстро наблюдается после начала лечения. иНГК2 также обладают поразительным нефропротекторным эффектом, о чем свидетельствует замедление снижения скорости клубочковой фильтрации во время длительной терапии. Этот благоприятный эффект на функцию почек особенно важен, поскольку некоторые другие основополагающие препараты (например, АРА2 и АМР) часто снижают функцию почек у пациентов с ХСНнФВ. Важно отметить, что лечение ББ и иНГК2 не требу-

ет специального мониторинга безопасности или лабораторных исследований. В результате способность пациентов переносить комбинацию ББ и иНГК2, как правило, может быть полностью установлена в течение 2 нед. после начала амбулаторного лечения обоими классами препаратов [10].

Шаг 2. Инициирование АРНИ.

По сравнению с плацебо, величина эффекта валсартана/сакубитрила на выживаемость сопоставима с эффектом, наблюдаемым при применении ББ (включая снижение внезапной смерти), но он дополняет преимущества ББ. Добавление ингибитора неприлизина к АРА2 значительно усиливает терапевтические эффекты обычного блокатора ренин-ангиотензиновой системы, сводя к минимуму возможность ухудшения функции почек. Ингибирование неприлизина может предотвратить избыточную гиперкалиемию, которую можно наблюдать при применении АМР. Основной проблемой при начале лечения АРНИ является симптомная гипотензия, которую можно свести к минимуму, применяя низкие дозы с последующим постепенным их повышением [10].

Шаг 3. Инициирование АМР.

Эплеренон и спиронолактон снижают заболеваемость и смертность (включая положительный эффект в отношении внезапной сердечной смерти), и основные преимущества этих препаратов включают дозирование 1 раз в день, минимальное повышение титра и умеренное влияние на артериальное давление (АД). Лечение АМР может ухудшить функцию почек и вызвать гиперкалиемию. Следовательно, перед назначением АМР целесообразно начать лечение ингибитором неприлизина и иНГК2, поскольку эти 2 класса могут ослаблять действие АМР на ухудшение азотемии и повышение уровня K^+ в сыворотке крови и, таким образом, увеличивать вероятность того, что пациенты смогут продолжить длительное лечение АМР [10].

После того, как все 4 основных препарата были начаты в течение 4 нед., врачи могут увеличить дозу каждого препарата до целевых доз, используемых в клинических испытаниях, в зависимости от переносимости пациента. Такое повышение титра может быть особенно важно при использовании ББ [9].

Существует сравнительный анализ 3 РКИ (EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF и DAPA-HF), авторы которого продемонстрировали выраженные преимущества квадротерапии ХСНнФВ (АРНИ, ББ, АМР и иНГК2) по сравнению с традиционным лечением (иАПФ/АРА2 и ББ) и предложили концепцию “4-5-6”: 4 препарата (АРНИ+ББ+АМР+иНГК2), 5 мишеней (ангиотензин II, неприлизин, симпатическая нервная система, альдостерон, натрий-глюкозный котранспортер 2 типа) и 6 дополнительных лет жизни [11].

Packer M еще в 2018г дал 5 творческих предсказаний о лечении ХСН в 2028г [12]. Предсказание 1: про-

блема ХСН с сохраненной ФВ будет разбита на несколько отдельных фенотипов. Сочетание такой ХСН с ожирением будет лечиться как нейрогормональное заболевание. Наиболее эффективной комбинацией для лечения данного фенотипа будет сочетание антагонистов лептина, альдостерона, неприлизина и иНГК2. Предсказание 2: новые лекарства для лечения ХСНнФВ будут индуцировать процесс аутофагии в клетке. Усиление аутофагии может иметь решающее значение для минимизации окислительного стресса, воспаления и клеточного повреждения, что позволит адаптивно изменять структуру и функции кардиомиоцитов. Предсказание 3: недостаточное назначение эффективных препаратов, вероятно, продолжится, если не будет серьезных структурных изменений в оказании медицинской помощи миллионам людей с хроническими заболеваниями. Продолжительность жизни большинства пациентов с ХСН в настоящее время ограничивается не отсутствием эффективных методов лечения, а отсутствием доступа к известным лекарствам. Предсказание 4: большинство пациентов с ХСН будут лечить не кардиологи и, возможно, это не будут врачи. После того, как диагноз поставлен, клиническая задача состоит в том, чтобы организовать весь спектр терапевтических возможностей и ухода. Лучше всего это смогут сделать специально обученные медсестры. Предсказание 5: клеточные и генные методы лечения ХСН потерпят неудачу, в отличие от достижений в разработке и использовании механических устройств, обеспечивающих эффективную поддержку кровообращения. Будет доступно (но не всем) сердечное бессмертие. Не только тем, кто сможет это обеспечить материально, но и тем, кто сможет сделать этот интригующий моральный выбор.

Д.м.н. **Ильшат Равилович Гайсин**, профессор кафедры госпитальной терапии Ижевской государственной медицинской академии, предложил использовать термин “болезнь-модифицирующие лекарственные средства в лечении пациентов с ХСНнФВ”. Это патогенетические, базисные лекарственные препараты. К основным 4 классам болезнь-модифицирующих лекарств при ХСНнФВ относят иАПФ/АРНИ, ББ, иНГК2 и АМР. К другим будут относить АРА2, ивабрадин, верицигуат, дигоксин и гидралазин с изосорбида динитратом. И симптом-модифицирующие, или симптоматические лекарственные средства при ХСНнФВ, — диуретики при застойных явлениях.

В докладе “Анализируя опыт применения эмпаглифлозина в эндокринологии” профессор **Фарида Вадутовна Валеева**, главный внештатный эндокринолог ПФО, заведующая кафедрой эндокринологии КГМУ (Казань), подчеркнула, что в начале эмпаглифлозин перевернул с ног на голову само понятие лечения СД2. Раньше эндокринологи стремились к достижению аглюкозурии и нормогликемии, а теперь сами применяют препарат, который ведет к выведению лишней глюкозы

с мочой. Затем EMPA-REG OUTCOME [13] произвел сильный эффект и взбудоражил кардиологов: эмпаглифлозин очень быстро улучшал самочувствие больных СД2, страдающих ХСН. И возник вопрос, участвует ли фермент натрий-глюкозный котранспортер 2 типа в возникновении самой ХСН? Сейчас это имеет свое продолжение: улучшение состояния сердечно-сосудистой системы на глифлозинах у пациентов с ХСНнФВ без СД2.

Сейчас происходит очень быстрый рост числа больных СД2, быстрее, чем прогнозировалось во всех странах и континентах. Число больных СД2 во всем мире увеличится с 537 млн в 2021г до 643 млн к 2030г и 784 млн к 2045г [14]. Диабет ответственен за 6,7 млн смертей в 2021г — 1 каждые 5 секунд [14]. Каждый 3-й пациент с СД2 имеет сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) [14]. Неоспоримо, что больные СД2 умирают от ССЗ. И если мы хотим продлить их жизнь, то должны назначить препараты, снижающие не только уровень сахара крови, но и сердечно-сосудистую смертность. Эмпаглифлозин является первым и пока уникальным препаратом, который отметил лечение СД2 своим отдельным механизмом не только через снижение гипергликемии, но и продлением жизни больных с уже известными факторами риска и ССЗ.

В отношении препарата, работающего на уровне почек, остро стоял вопрос об остром почечном повреждении (ОПП). Исследования показали меньшую частоту ОПП и острой почечной недостаточности при приеме эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, т.е. он не только не ухудшает, но улучшает функциональное состояние почек [15]. У больных СД2 при приеме эмпаглифлозина эпизоды тяжелой гипогликемии случались очень редко, как в группе плацебо (1,5%): 1,4% на 10 мг и 1,3% на 25 мг [13].

Д.м.н. Надежда Георгиевна Виноградова, доцент кафедры терапии и кардиологии ПИМУ (Нижний Новгород) докладом **“Что нового и удивительного можно увидеть в субанализах EMPEROR-Reduced. Эффективность эмпаглифлозина в зависимости от элементов базовой терапии”** раскрыла важнейшие дополнительные данные по эмпаглифлозину. Во-первых, особенностью исследования является то, что в него были включены пациенты с очень низкой средней ФВ (27,7%), самой низкой во всех РКИ. Была большая доля пациентов (48%) с клинически значимой, тяжелой хронической болезнью почек (ХБП) (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). И хотя больные не имели IV ФК ХСН в общей массе, патофизиологически это были нестабильные пациенты, что подтверждает высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у 78,6% [16]. Поэтому исследование EMPEROR-Reduced и новые субанализы заслуживают особого внимания. Второе, что необходимо отметить, что никогда еще мы не видели такой хорошо леченой популяции пациентов с ХСН: такой

высокой частоты назначения АРНИ (18,3% в группе эмпаглифлозина и 20,7% в группе плацебо); достаточно высокий процент назначения АМР (70,1% и 72,6%); частая аппаратная терапия (31% имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и 11,8% ресинхронизирующей терапии в группе эмпаглифлозина) [16]. Мы понимаем, что очень сложно повлиять на риск смерти и исходы в хорошо леченой популяции пациентов, поэтому результаты исследования EMPEROR-Reduced вызывают восхищение.

Первый субанализ “Влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные события у пациентов с ХСНнФВ на фоне терапии АРНИ” [17]. В группе АРНИ были чуть ниже систолическое АД и частота сердечных сокращений, чуть чаще назначались АМР и ИКД (достоверно), т.е. пациенты лучше лечились. Продолжительность периода до сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН не отличались на эмпаглифлозине в группе АРНИ и без АРНИ. Первый и повторные случаи госпитализации по причине СН также не различались. То есть, что с АРНИ, что без АРНИ эмпаглифлозин оказывал существенное позитивное влияние на первичную и вторичную конечные точки [17].

Комбинированная почечная конечная точка включала терминальную стадию ХБП или стойкое снижение рСКФ (в исследование включались пациенты с исходной рСКФ ≥20 мл/мин/1,73 м²). И с АРНИ, и без АРНИ эмпаглифлозин снижал риск развития ухудшения почечных функций. При применении эмпаглифлозина снижалась частота нежелательных явлений, требующих прекращения приема АРНИ, и снижалась частота ухудшения функции почек на АРНИ, т.е. эмпаглифлозин позволял сохранить базовую терапию СН [17].

Второй субанализ — взаимодействие АМР с эмпаглифлозином [18]. Эмпаглифлозин улучшал исходы ХСНнФВ (первичную и вторичную конечные точки) независимо от применения АМР (спиронолактона или эплеренона). Эмпаглифлозин замедлял прогрессирование снижения функции почек независимо от АМР (АМР не назначались при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²). Эмпаглифлозин снизил относительный риск необходимости инициации АМР на 35%. Эмпаглифлозин позволил большему числу пациентов оставаться на благоприятном лечении АМР, когда он был назначен в исходном состоянии, что, вероятно, связано с уменьшением случаев гиперкалиемии и стабилизации функции почек, по сравнению с плацебо. Наблюдалась тенденция к снижению риска тяжелой гиперкалиемии (>6 ммоль/л) при применении эмпаглифлозина на АМР (снижение относительного риска на 36%). Благоприятный профиль безопасности эмпаглифлозина (отсутствие симптомной гипотонии, острой почечной недостаточности или гиповолемии) был последовательным независимо от АМР [18].

Таким образом, стабильность и предсказуемость клинического ответа на терапию эмпаглифлозином не зависит от применения АРНИ и АМР (т.е. самая активная терапия ХСН не нивелирует эффект эмпаглифлозина). Нежелательные явления на АРНИ и АМР были реже в присутствии эмпаглифлозина, что позволяет пациентам продолжить эту терапию, а врачам — ответить на вопрос, для чего назначать эмпаглифлозин пациентам, уже получающим “максимальную” терапию ББ, АРНИ и АМР.

Прием эмпаглифлозина ассоциирован с увеличением экскреции мочевой кислоты, что снижает риск развития подагры и может быть дополнительным фактором, снижающим риск смерти или прогрессирования ХБП [19].

Эмпаглифлозин демонстрирует феноменально быстрое достижение эффекта терапии уже на 12-й день (снижение на 24% относительного риска комбинированной конечной точки) [20], что отвечает целям и задачам лечения пациентов с ХСНФВ.

В докладе профессора **Нияза Рустемовича Хасанова**, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней КГМУ (Казань), “**Эффективность эмпаглифлозина в отдельных группах пациентов и влияние на качество жизни**” была продолжена подробная оценка новых данных исследования EMPEROR-Reduced. Субанализ влияния эмпаглифлозина на клиническую стабильность пациентов с ХСНФВ [20] ответил на ряд важнейших клинических вопросов. Применение эмпаглифлозина снизило относительный риск общего количества госпитализаций на 30% и на 31% — времени до первой госпитализации. В группе эмпаглифлозина было меньше госпитализаций (первой, второй, третьей и более). Вновь подтверждена рано развивающаяся эффективность эмпаглифлозина. Комбинированная конечная точка, которая включала смерть от всех причин, первую госпитализацию по поводу СН или обращение за неотложной/экстренной медицинской помощью по поводу ухудшения СН, различалась уже на 12-й день (отношение рисков (ОР) 0,42 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,92), $p=0,029$). Статистическая значимость подтверждена на 34-й день (ОР 0,67 (95% ДИ 0,44–1,00), $p=0,048$), и эффективность эмпаглифлозина сохранялась на протяжении всего исследования [20].

ОР общего количества госпитализаций, потребовавших внутривенного введения вазопрессоров или инотропной поддержки (когда пациент попадает в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), в группе эмпаглифлозина снизилось на 33%. Было 33%-е снижение ОР необходимости усиления диуретической терапии в амбулаторных условиях, если пациенты получали эмпаглифлозин. При этом было показано, что нет симптомной гипотонии (АД <100 мм рт.ст. и наличие симптомов гипотонии). Эти эффекты эмпаглифлозина не зависели от нали-

чия диабета, от функции почек, возраста, ФВ, исходного систолического АД и применения АРНИ [20].

В субанализе еще было показано снижение массы тела, уровня NT-proBNP, рост гематокрита, что свидетельствует о достаточно благоприятном течении СН, и также было подтверждено снижение уровня мочевой кислоты [20]. Очевидны и следующие результаты — влияние эмпаглифлозина на снижение ФК ХСН по NYHA у большего числа пациентов и у меньшего числа — увеличение ФК ХСН. Позитивный эффект эмпаглифлозина в отношении клинического статуса пациентов и ФК ХСН наблюдался уже на 4 неделях терапии [20]. Эффект эмпаглифлозина на поддержание клинической стабильности пациентов с ХСНФВ был сравним с таковым у ББ, АМР и АРНИ, но получен у больных, уже получающих эти препараты, что является дополнительным, улучшающим клиническую ситуацию фактором [20].

Гипотеза субанализа “Эмпаглифлозин и перегрузка объемом у пациентов с ХСНФВ” заключалась в том, что диуретический эффект иНГК2 влияет на их способность уменьшать серьезные осложнения СН, и это свойство особенно важно у пациентов с явлениями задержки жидкости [21]. Достаточно большое число пациентов (39,6% из 3730) имели признаки задержки жидкости за 4 нед. до рандомизации; у остальных был эвolemический статус. Были различия по артериальной гипертонии, СД2, фибрилляции предсердий, инфаркту миокарда, III–IV ФК, NT-proBNP, частоте сердечных сокращений, при перегрузке объемом чаще применялись петлевые диуретики, реже — АРНИ, ИКД, ресинхронизирующая терапия. Не было различий по ФВ, уровню Na^+ крови, рСКФ, АД, частоте приема ББ и АМР. У пациентов с отеками отношение рисков развития первичной конечной точки было на 31% выше, частоты госпитализаций по поводу СН — на 36% выше, т.е. это были более тяжелые пациенты с СН [21].

Субанализ показал эффективность эмпаглифлозина вне зависимости от волемического статуса. Эмпаглифлозин снижал риск развития первичной конечной точки независимо от признаков застоя ($r_{\text{для взаимодействия}}=0,34$). Эффект эмпаглифлозина снижать количество всех госпитализаций (первичных и повторных) по поводу СН был менее убедительным у пациентов с недавней задержкой жидкости, но однонаправленный с эвolemическими больными ($r_{\text{для взаимодействия}}=0,09$) [21]. У пациентов с перегрузкой и без перегрузки объемом были одинаковы преимущества эмпаглифлозина в отношении времени до первой госпитализации по поводу СН, частоте серьезных почечных исходов и потребности в увеличении дозы диуретиков [21].

То есть при лечении эмпаглифлозином динамика симптомов, функционального статуса и риска

первой госпитализации по поводу СН у пациентов с клиническими признаками задержки жидкости не отличалась от таковой у пациентов без задержки жидкости. Полученные результаты не подтверждают ключевую роль усиления диуреза в механизмах развития клинических преимуществ иНГК2 у пациентов с ХСНнФВ. Очевидно, что речь идет не об осмотическом диурезе как о главном механизме действия иНГК2, а о комплексе, комбинации всех эффектов, которые известны в отношении этой группы [21].

Субанализ влияния эмпаглифлозина на связанное со здоровьем качество жизни (КЖ) пациентов был призван ответить на два вопроса: влияет ли КЖ на эффективность эмпаглифлозина и влияет ли эмпаглифлозин на КЖ пациентов с ХСНнФВ [22]. Влияние эмпаглифлозина на показатели КЖ по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-23) было заранее определенной вторичной конечной точкой в исследовании EMPEROR-Reduced. Ответ на первый поставленный вопрос был очевидным: при любом уровне КЖ (т.е. при любой общей суммарной оценке KCCQ) эмпаглифлозин снижал риск развития первичной конечной точки на всем спектре значений KCCQ ($p_{\text{trend}}=0,10$). Второе: в отношении всех критериев KCCQ были преимущества эмпаглифлозина, который очень быстро приводил к улучшению КЖ за первые 3 мес. и что очень важно — дальше этот эффект сохранялся на протяжении всего наблюдения (12 мес.), причем с очевидным постепенным улучшением [22]. На всех параметрах оценки КЖ было преимущество эмпаглифлозина над плацебо в улучшении КЖ и в меньшем риске его ухудшения [22].

Таким образом, эмпаглифлозин снижает риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН во всем диапазоне исходного здоровья. Эмпаглифлозин обеспечивает раннее, устойчивое и клинически значимое снижение бремени симптомов ХСНнФВ у пациентов и улучшение связанного со здоровьем КЖ [22].

Профессор Александр Михайлович Шутов, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, отметил, что эмпаглифлозин вызывает осмотический диурез только первую неделю терапии, а далее его механизмы действия отличаются от диуретиков. Эмпаглифлозин улучшает функцию почек, но не делает это быстро. В частности, контраст-ассоциированная нефропатия случается при гиповолемии из-за диуретиков, а не иНГК2. Риск ОПП на эмпаглифлозине снижается от 25 до 60%. Поэтому необходимо сохранить в инструкции по применению эмпаглифлозина ограничения по рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² для пациентов с СД2 и ССЗ. При ХСН эмпаглифлозин эффективен использовался при рСКФ от 20 мл/мин/1,73 м².

KDIGO в 2020г назвал ограничением для иНГК2 рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Если в процессе лечения рСКФ снижается, но нет диализа, иНГК2 сохраняют в лечении.

Заключительный доклад оригинального исследования “Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина в Российской Федерации” д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета Алла Сергеевна Саласюк начала с освещения выводов.

(1) Потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 766028 пациентам с ХСНнФВ в Российской Федерации, с учетом прямых затрат на купирование неблагоприятных событий, а также не прямых затрат на выплаты пособий по нетрудоспособности и потерь ВВП, может составлять ~8 млрд рублей в год. (2) Эмпаглифлозин является оптимальным лечением пациентов с ХСНнФВ как в сочетании, так и без СД2, как с точки зрения клинической эффективности лечения, так и с позиции экономической целесообразности.

На основании результатов исследования EMPEROR-Reduced [4] было подсчитано, сколько событий можно предотвратить при применении эмпаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в России, и сколько финансовых средств это может сэкономить. Для расчетов были использованы основные сердечно-сосудистые и почечные события в EMPEROR-Reduced [4]. Поскольку все бюджетные средства, затрачиваемые на лечение больных, рассчитываются из однолетнего горизонта, была пересчитана частота событий в течение 1 года на терапии эмпаглифлозином и плацебо. Рассчитывали предполагаемые затраты, связанные с лечением пациентов с ХСНнФВ на амбулаторном и госпитальном этапах: (1) госпитализации по поводу СН, включая требующие внутривенного введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механические вмешательства, или госпитализации в ОРИТ; (2) госпитализации по поводу ухудшения функции почек; (3) госпитализации по любой другой причине (поскольку пациенты часто коморбидные, и ХСН I.50 выставляют нечасто). Затраты на различные виды госпитализаций рассчитывали с учетом затрат обязательного медицинского страхования по системе клинко-статистических групп в соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.12.20 № 2299 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов”. Поскольку 20% российских пациентов с ХСН находятся в трудоспособном возрасте [23], для них рассчитали не прямые затраты (недополученный ВВП вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности, выплаты заработной платы во время нетрудоспособности). Итоговая расчетная популяция пациентов с ХСНнФВ в РФ составила

766028. Экстраполяция возможных результатов эффективности эмпаглифлозина у этих больных в течение года составила количество предотвращенных случаев общих госпитализаций по поводу СН 54317 (из них: требующих введения вазопрессорных, инотропных препаратов или механических вмешательств — 21928, требующих терапии в ОРИТ — 21928); количество госпитализаций по любой причине — 92287 (что свидетельствует об актуальности коморбидной патологии у этих пациентов); количество госпитализаций по поводу ухудшения ХБП — 8669. Расчетная потенциальная экономия бюджетных средств при применении эмпаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в течение года составила на когорту 7375545011 рублей, на 1 человека — 9628 рублей. Годовой курс эмпаглифлозина стоит ~30 тыс. рублей. Экономия на 1 пациента составляет примерно 1/3 от годовой стоимости препарата. Связанное со здоровьем КЖ никак не монетизируется, а сокращение госпитализаций — это существенный механизм сокращения бюджетных расходов, т.е. можно пролечить ~800 тыс. пациентов, заплатив, примерно, за 270 тыс.

Стоимость льготного лекарственного обеспечения 1 пациента с ХСН составляет сейчас всего ~3 тыс. рублей (может быть, потому что не было новых лекарственных средств, меняющих парадигму лечения ХСН). Поэтому необходимость совершенствования системы льготного лекарственного обеспечения больных ХСН является неоспоримой. На основании полученных результатов клинико-экономического анализа, препарат эмпаглифлозин может быть рекомендован для включения в стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации, формуляры ЛПУ, заявки в рамках регионального и федерального льготного лекарственного обеспечения, а также в федеральные и региональные программы, направленные на улучшения контроля клинического течения ХСН у пациентов со сниженной ФВ левого желудочка.

Применение эмпаглифлозина может повлиять на достижение целевого показателя федерального про-

екта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” [24] — снижение смертности от болезней системы кровообращения. Только у пациентов с ХСН и СД2 эмпаглифлозин может снизить сердечно-сосудистую смертность на 2,63% в 2022г, на 5,14% — в 2023г и на 7,52% — в 2024г.

Д.м.н. Н. Г. Виноградова: в реальной клинической практике, где лишь небольшое число пациентов получает АРНИ, аппаратную терапию, мы можем ожидать гораздо большего клинического и фармако-экономического эффекта эмпаглифлозина у наших пациентов.

Профессор Е. И. Тарловская: появляются данные о положительном влиянии иНГК2 на течение постковидного синдрома. Даже легкая форма перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) повышает уровень натрийуретических пептидов.

Профессор Ф. В. Валеева: в 80% случаев человек, переболевший COVID-19, не возвращается к исходному уровню своего здоровья. Поэтому после COVID-19 любого пациента необходимо оценивать заново, как видя впервые. Если у больного СД2 и ХСН есть онкологическое заболевание, он может скорее умереть от нелеченной ХСН, нежели от основного заболевания, которое может иметь торпидное течение, в т.ч. рак мочевого пузыря, почек, особенно у лиц пожилого возраста. Необходимо полноценное лечение ХСН.

Профессор А. С. Галявич: эмпаглифлозин — незаменимый препарат при ХСНнФВ для улучшения прогноза пациентов, снижения риска госпитализаций и улучшения КЖ.

Профессор И. В. Фомин: мы уверенно говорим, что эмпаглифлозин является приоритетным для больных ХСНнФВ независимо от ФК, гипотонии, состояния гемодинамики, задержки жидкости, назначения АРНИ, АМР. Современная идеология такова, что при ХСНнФВ эмпаглифлозин должен быть назначен чем раньше, тем лучше, вне зависимости от наличия СД2 в дозе 10 мг без потребности в титрации.

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

Литература/References

- Villevalde SV, Galyavich AS, Vinogradova NG, et al. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial “A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”. Russ J Cardiol. 2021;26(2S):4562. (In Russ.) Виллевалде С.В., Галявич А.С., Виноградова Н.Г. и др. Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced”. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2S):4562. doi:10.15829/1560-4071-2021-4562.
- 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-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russ J Cardiol. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al., EMPEROR-Reduced trial investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russ J Cardiol. 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.
- Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal definition and classification of heart failure. J Card Fail. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В.,

- Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
8. Seferović PM, Frangoso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1984-6. doi:10.1002/ehf.2026.
9. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. Expert consensus decision pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.022.
10. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882-94. doi:10.1002/ehf.2149.
11. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
12. Packer M. The future treatment of heart failure? *Eur Heart J.* 2018;39(1):5-7. doi:10.1093/eurheartj/ehx745.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
14. International Diabetes Federation's (IDF) Diabetes Atlas 10th edition, 2021. <https://diabetesatlas.org>.
15. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
16. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1270-8. doi:10.1002/ehf.1536.
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021;42(6):671-80. doi:10.1093/eurheartj/ehaa968.
18. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1397-407. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.044.
19. Grodin JL, Wilson Tang WH. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and loop diuretics for heart failure: priming the natriuretic and metabolic reserve of the kidney. *Circulation.* 2020;142(11):1055-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048057.
20. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
21. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
22. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021;42(13):1203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1007.
23. Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russ J Cardiol.* 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.
24. Decree of the president of Russian Federation #204 from May 7, 2018 "About national goals and strategic aims of Russian Federation development till 2024"; Descriptor of the national project "Health Care" (accepted by the Executive committee of the Russian Federation president on strategic development and national projects, protocol #16 from December 24, 2018); Descriptor of the federal project "Management of cardiovascular diseases". (In Russ.) Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года"; Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018г № 16); Паспорт федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".



Эмпаглифлозин: путь от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности

Хасанов Н. Р.

В исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами сердечно-сосудистого риска на фоне ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) по сравнению с плацебо было продемонстрировано снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и развития или ухудшения течения хронической сердечной недостаточности без учащения случаев гипогликемии. К настоящему времени описаны различные механизмы действия иНГЛТ2, которые рассматриваются с позиции их влияния на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности. В исследовании EMPEROR-Reduced в группе пациентов, получавших эмпаглифлозин, было показано значительное снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, независимо от наличия сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, эмпаглифлозин.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

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

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 08.11.2021

Рецензия получена 06.12.2021

Принята к публикации 10.12.2021



Для цитирования: Хасанов Н. Р. Эмпаглифлозин: путь от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4807. doi:10.15829/1560-4071-2021-4807

Empagliflozin: a path from glycemic control to reduced cardiovascular mortality and heart failure-related hospitalizations

Khasanov N. R.

In the EMPA-REG OUTCOME, CANVAS and DECLARE-TIMI 58 studies, in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular diseases or risk factors, a decrease in the risk of cardiovascular events and development or worsening of heart failure course without an increase in hypoglycemia incidence was revealed in those receiving sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors compared with placebo. To date, various mechanisms of action of SGLT2 inhibitors have been described, which are considered from the standpoint of their influence on the course and prognosis of heart failure. In the EMPEROR-Reduced study in the group of patients receiving empagliflozin, a significant reduction in the risk of cardiovascular death and hospitalizations for heart failure, regardless of the type 2 diabetes presence, was revealed.

Keywords: heart failure, reduced left ventricular ejection fraction, effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, empagliflozin.

Relationships and Activities. The publication was supported by Boehringer Ingelheim LLC.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

Corresponding author: ybzip@mail.ru

Received: 08.11.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 10.12.2021

For citation: Khasanov N. R. Empagliflozin: a path from glycemic control to reduced cardiovascular mortality and heart failure-related hospitalizations. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4807. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4807

В 2021г на конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены новые рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Одним из ключевых вопросов, получивших новое решение в рекомендациях, стал алгоритм ведения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка

(ХСНФВ). В базовую терапию ХСНФВ с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A вошли блокаторы ренин-ангиотензиновой системы — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина (АРНИ), или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а также бе-

та-блокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) [1]. Если традиционные подходы к лечению пациентов с ХСНнФВ предполагали нейрогуморальную блокаду при помощи иАПФ/БРА/АРНИ, ББ и АМКР, давно и успешно применяющихся при ХСН, то иНГЛТ2 включены в состав базовой терапии впервые. На протяжении последнего десятилетия иНГЛТ2 применяются у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) для контроля уровня гликемии [2-4]. Хорошо известно, что СД2 относится к числу важнейших факторов развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХСН [5-7]. Длительный интенсивный контроль гликемии показал некоторое снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8], однако в ряде исследований не наблюдалось позитивного влияния на сердечно-сосудистый прогноз пациентов сахароснижающих препаратов [9-11]. Закономерно встал вопрос об изучении их возможности повлиять на риск развития сердечно-сосудистых событий и ХСН. В исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58 у пациентов с СД2 и выявленными ССЗ или факторами сердечно-сосудистого риска, получавших иНГЛТ2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин), было продемонстрировано снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, а также развития или ухудшения течения ХСН без учащения случаев гипогликемии по сравнению с группой плацебо [12-14]. В более позднем исследовании эртуглифлозина VERTIS-CV у пациентов с СД2 и атеросклеротическими ССЗ было показано снижение риска госпитализаций по причине ХСН [15]. Однако только для эмпаглифлозина было показано снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, что нашло отражение в действующей инструкции к препарату [12].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME комбинированная первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. В ключевую вторичную конечную точку входили компоненты первичной конечной точки и случаи госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Дополнительными заранее определенными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, общая смертность, госпитализация по поводу ХСН и комбинированная почечная конечная точка [16]. В группах пациентов, получавших эмпаглифлозин, было установлено значимое снижение относительного риска развития событий комбинированной первичной конечной точки на 14% ($p=0,04$), снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% ($p<0,001$), риска смерти от любой причины — на 32% ($p<0,001$) и риска госпитализаций по причине ХСН — на 35% ($p<0,002$) [12].

Столь значительные преимущества эмпаглифлозина и других иНГЛТ2, полученные в больших многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, вызвали большой интерес к изучению механизмов действия этого класса препаратов в целом и каждого из них в отдельности. Особое внимание уделяется отличным от сахароснижающего действиям, которые могли бы объяснить полученные результаты. Были изучены такие гемодинамические эффекты, как снижение уровня артериального давления, преднагрузки и постнагрузки [17-19]. Эмпаглифлозин продемонстрировал способность уменьшать сосудистое сопротивление [20]. Весьма важным эффектом иНГЛТ2 является снижение симпатической активности [21, 22]. Кроме того, в результате рандомизированных контролируемых исследований установлена способность иНГЛТ2 уменьшать массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Эмпаглифлозин в исследовании EMPA-HEART продемонстрировал существенное влияние на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), выраженное в снижении индекса ММЛЖ у пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца [23]. Авторы сделали предположение, что снижение ММЛЖ могло послужить одним из механизмов улучшения прогноза у пациентов с СД2 и ССЗ в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Исследование DAPA LVH также показало по данным магнитно-резонансной томографии снижение ММЛЖ у пациентов с СД2 и гипертрофией ЛЖ, получавших дапаглифлозин, что может быть результатом известного натрийуреза и диуреза, свойственного иНГЛТ2 [24]. Именно этот механизм, по мнению ряда исследователей, лежит в основе позитивного влияния иНГЛТ2 на гемодинамику [25, 26]. Кроме того, наблюдается в большей мере уменьшение интерстициальной, чем внутрисосудистой жидкости и повышение гематокрита, способствующее лучшей доставке к тканям кислорода [27-30]. В свою очередь, натрийурез регулирует тубулогломерулярную обратную связь, снижая давление в клубочках и, в конечном итоге, защищая почку [31].

Еще одним из описанных механизмов действия иНГЛТ2 является их способность влиять на активность мембранных Na^+/H^+ -обменников (ННЕ) изоформ 1 и 3. Повышение активности ННЕ описано при ХСН и СД2 [31, 32]. В эксперименте эмпаглифлозин подавлял активность ННЕ в кардиомиоцитах крыс и кроликов [33]. Подавление активности эмпаглифлозином изоформы 1 ННЕ на животных моделях сердечной недостаточности (СН) с сохраненной ФВ, не зависимо от наличия сахарного диабета, снижало явления клеточного апоптоза [34] и улучшало клеточный обмен Ca^{2+} , обусловленный повышением активности Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула с последующим улучшением диастолической функции ЛЖ [35]. Благотворное влияние

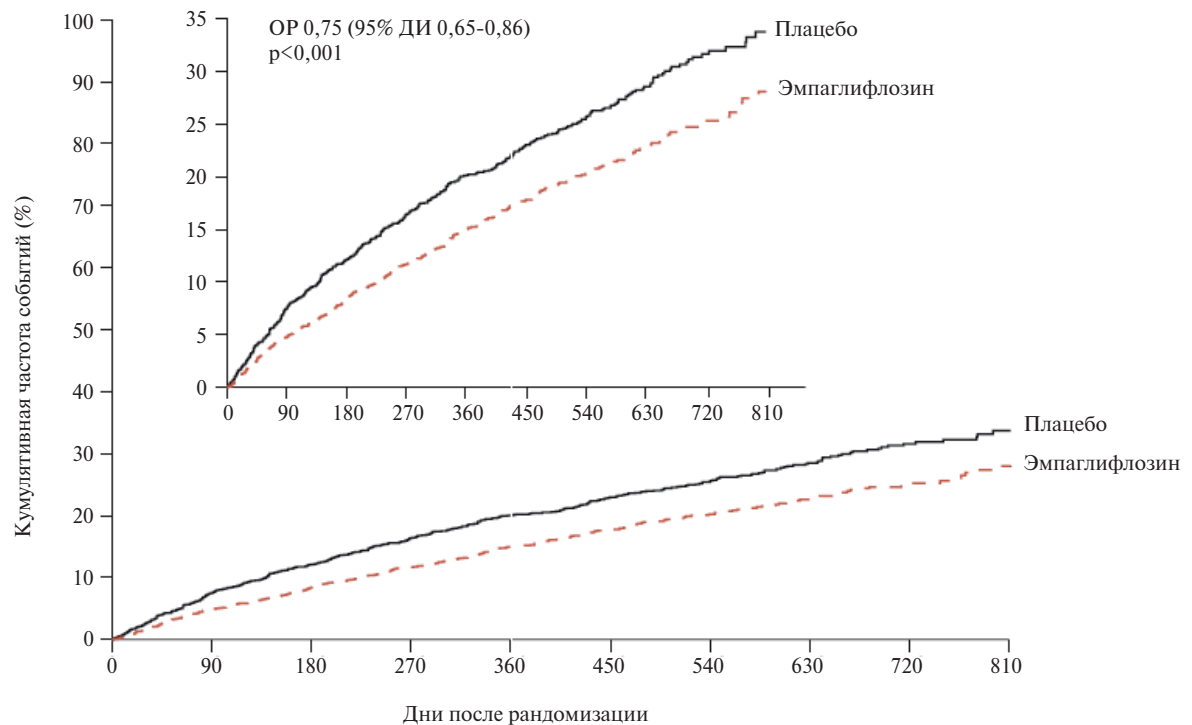


Рис. 1. Первичная конечная точка. Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по причине ХСН.

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

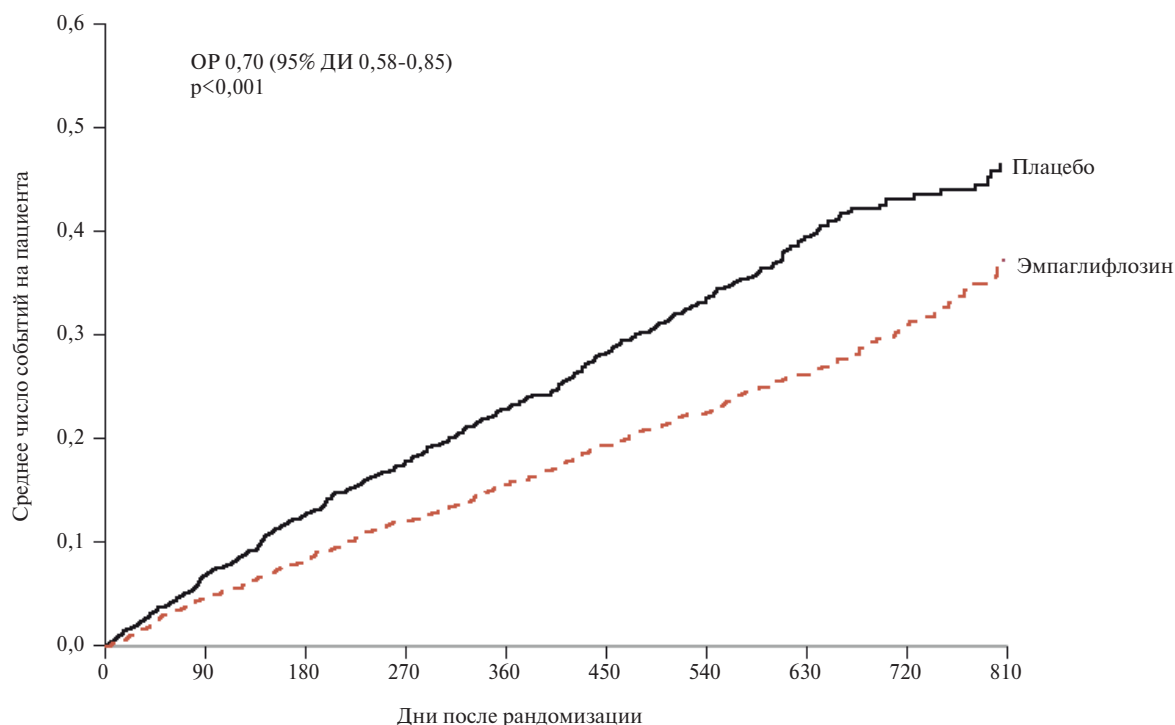
эмпаглифлозина на систолическую функцию и ремоделирование миокарда реализуется через улучшение энергетического метаболизма, повышение выработки глюкозагона и кетонного β -гидроксибутирата, увеличивая тем самым энергетические возможности миокарда [27, 36-39].

Известно, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития ХСН, в т.ч. СН с сохраненной ФВ ЛЖ [40, 41]. В метаанализе Zhao Y, et al. (2018) было показано быстрое и устойчивое снижение уровня мочевой кислоты при назначении иНГЛТ2 [42]. В последние годы воспаление и фиброз рассматриваются в числе патогенетических механизмов развития ХСН [43]. Кардиопротективный эффект эмпаглифлозина на модели ХСН проявился в снижении экспрессии циклооксигеназы-2 и интерлейкина-1 β не зависимо от наличия диабета [44]. На модели реперфузионного повреждения миокарда и гипоксии уменьшение площади ИМ и улучшение сократимости, вызванное эмпаглифлозином, было опосредовано его влиянием на сигнальные пути АМФ-активированной протеинкиназы [45].

Таким образом, все известные на сегодняшний день эффекты иНГЛТ2 весьма разнообразны и требуют объемного описания. В 2020г было опубликовано мнение экспертов Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов,

где различные механизмы были систематизированы с выделением четырех основных групп: сосудистые и гемодинамические эффекты, почечные эффекты, кардиальные эффекты и метаболические эффекты [46]. Одновременно с изучением различных механизмов иНГЛТ2 были спланированы многоцентровые рандомизированные клинические исследования ХСНнФВ. В 2019г были представлены результаты исследования DAPA-HF, продемонстрировавшие преимущество дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ не зависимо от наличия СД2 [47]. В большую программу исследований эмпаглифлозина EMPower в т.ч. вошли исследования EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, посвященные изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и без СД2 и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (EMPEROR-Reduced) и $> 40\%$ (EMPEROR-Preserved) [48, 49].

В рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование EMPEROR-Reduced было включено 3730 пациентов старше 18 лет с ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, II-IV функционального класса по классификации NYHA, госпитализацией по причине ХСН в последние 12 мес., повышением уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) > 20 мл/мин/1,73 м². Все пациенты получали лечение по поводу ХСН иАПФ/БРА/



Пациенты, подверженные риску

Плацебо	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Эмпаглифлозин	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

Рис. 2. Первичная и повторная госпитализации по причине ХСН.

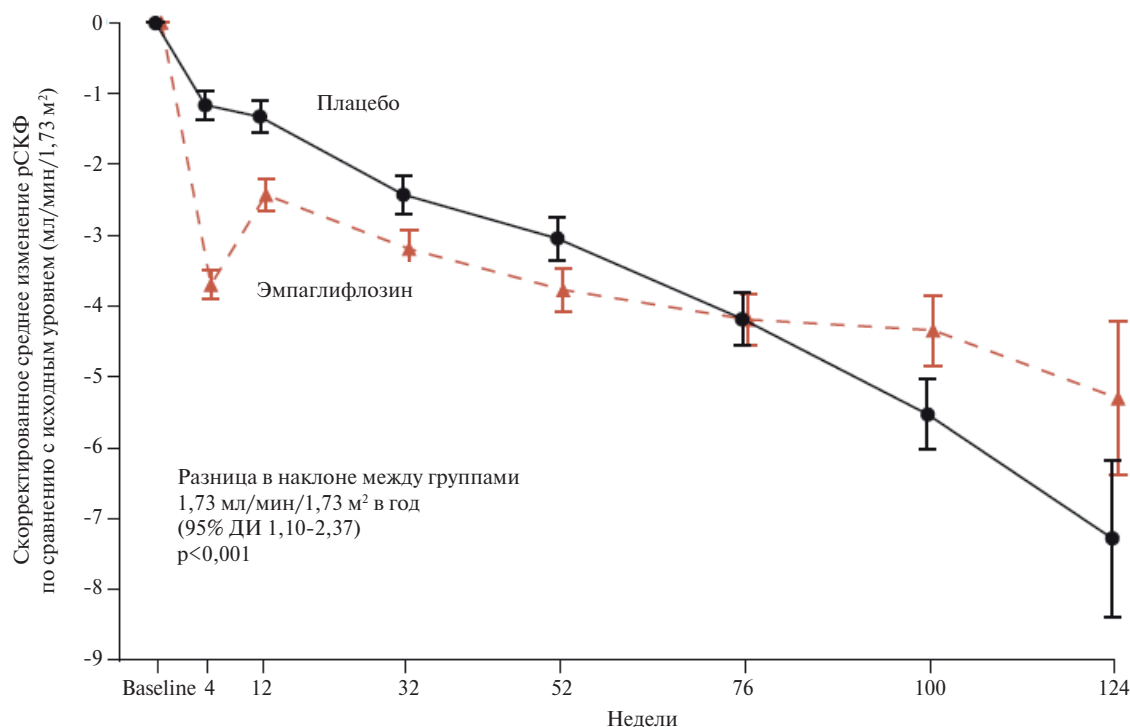
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

АРНИ, ББ, АМКР. В группу, получавшую эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут., вошли 1863 пациента, в группу плацебо — 1887 пациентов. Первичная конечная точка включала в себя смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по причине СН. Вторичными конечными точками были: первая или повторные госпитализации по причине СН, угловой коэффициент изменения рСКФ по сравнению с исходным уровнем (расчет проводился по формуле СКД-EPI). По демографическим и клиническим характеристикам группы не отличались друг от друга. В обеих группах СД2 страдали 49,8% пациентов, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ была у 73% и NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл была у 79% пациентов. В группе эмпаглифлозина 70,5% пациентов получали иАПФ или БРА, АРНИ получали 18,5%, ББ — 94,7% и АМКР — 70,1% пациентов. Таким образом, большая часть включенных в исследование пациентов получала рекомендованную лекарственную терапию ХСН. Кардиовертер-дефибрилятор был имплантирован у 31% пациентов и ресинхронизирующая терапия проведена 11,8% пациентов. Медиана наблюдения составила 16 мес.

Первичная конечная точка развилась у 19,4% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 24,7% в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,86; $p < 0,001$) (рис. 1). Таким образом, относительный риск наступления

первичной конечной точки в группе эмпаглифлозина был на 25% ниже, чем в группе плацебо. Столь существенное преимущество эмпаглифлозина было достигнуто в основном за счет снижения риска госпитализаций (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59-0,81), хотя и в отношении смерти от сердечно-сосудистых причин наблюдалось снижение относительного риска на 8%. Обращает на себя внимание факт преимущества эмпаглифлозина во всех подгруппах пациентов, которое не зависело от пола, возраста пациента, наличия СД2, функции почек, причины развития ХСН и ряда других факторов. Наконец, эффективность эмпаглифлозина не зависела от лекарственной терапии ХСН — приема пациентами АМКР и АРНИ.

Число всех госпитализаций по причине СН было ниже в группе эмпаглифлозина и составило 388 vs 553 (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85, $p < 0,001$) в группе плацебо (рис. 2). Снижение относительного риска любой госпитализации по причине ХСН составило 30%. В субанализе клинической стабильности была также показана меньшая частота госпитализаций, потребовавших внутривенного введения вазопрессоров и диуретиков пациентам в группе эмпаглифлозина. Авторы сделали заключение о снижении у пациентов с ХСНнФВ, получавших эмпаглифлозин, риска и общего количества случаев ухудшения СН как в стационарных, так и амбулаторных усло-



Пациенты, подверженные риску

Плацебо	1792	1765	1683	1500	1146	745	343	76
Эмпаглифлозин	1799	1782	1720	1554	1166	753	356	80

Рис. 3. Изменения рСКФ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

виях, при этом положительные эффекты наблюдались сразу после начала лечения и сохранялись в течение всего периода терапии [50]. Другая вторичная конечная точка была посвящена изучению функции почек. Скорость снижения рСКФ в течение периода лечения была медленнее в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо ($-0,55$ мл/мин/1,73 м² в год vs $-2,28$ мл/мин/1,73 м² в год), составив разницу между группами в 1,73 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 1,10-2,37; $p<0,001$) (рис. 3). На первичную и вторичные конечные точки не влияло и наличие признаков задержки жидкости при включении пациентов в исследование [51].

Среди результатов заранее запланированного анализа результатов исследования EMPEROR-Reduced хочется отметить снижение на 50% риска развития комбинированной почечной конечной точки, включавшей в себя потребность в хроническом диализе или в пересадке почки, или устойчивое снижение рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,50; 95% ДИ 0,32-0,77). Вторичный анализ исследования, посвященный зависимости эффективности эмпаглифлозина от определенного по Канзасскому опроснику качества жизни пациентов показал, что эмпаглифлозин снижал риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН во всем диапазоне исходного состояния качества жизни и обеспечивал раннее

устойчивое и клинически значимое снижение бремени симптомов и улучшение качества жизни пациентов [52].

Особо хочется отметить высокую безопасность эмпаглифлозина. В группе пациентов и с СД2 и без СД2, получавших эмпаглифлозин, в сравнении с группой плацебо не наблюдалось роста доли случаев симптомной гипотонии, кетоацидоза и гипогликемии. В группе эмпаглифлозина было больше случаев генитальных инфекций, чем в группе плацебо (31 случай (1,7%) и 12 случаев (0,6%), соответственно), что объясняется характерной для всех иНГЛТ2 глюкозурией. Соблюдение правил гигиены является эффективным способом профилактики урогенитальных инфекций.

Таким образом, исследование EMPEROR-Reduced показало, что применение у пациентов с ХСНнФВ эмпаглифлозина ведет к эффективному и безопасному снижению риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН и замедлению прогрессирования ухудшения функции почек, независимо от наличия или отсутствия СД2, и позволило включить эмпаглифлозин в состав базовой четырехкомпонентной терапии ХСНнФВ.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(Supplement 1):S14-S80. doi:10.2337/dc14-S014.
- Clinical recommendations. Type 2 diabetes mellitus in adults. (In Russ.) Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1.
- Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov, 10th issue, Moscow 2021. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 10-й выпуск, Москва 2021 г.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, et al. Role diabetes in congestive heart failure: Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34. doi:10.1016/0002-9149(74)90089-7.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81. doi:10.1001/jama.287.19.2570.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9745):958.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89. doi:10.1056/NEJMoa0806470.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. for the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102. doi:10.1186/1475-2840-13-102.
- Tikkanen I, Chilton R, Johansen OE, et al. Potential role of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:81-6. doi:10.1097/MNH.0000000000000199.
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136:1643-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5:632-44. doi:10.1016/j.jacbt.s.2020.02.004.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
- Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:421. doi:10.3389/fendo.2018.00421.
- Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(2):169-79. doi:10.1016/j.jacbt.2019.1.007.
- Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140:1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
- Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421-32. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419.
- Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59:1333-9. doi:10.1007/s00125-016-3956-x.
- Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939-40. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1115-22. doi:10.2337/dc16-0542.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
- Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):23-32. doi:10.15420/ecr.2018.34.2.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
- Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation*. 2017;136:1548-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418.
- Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60:568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
- Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, et al. Unraveling the molecular mechanism of action of Empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:831-40. doi:10.1016/j.jacbt.2019.07.010.
- Hammoudi N, Jeong D, Singh R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:233-46. doi:10.1007/s10557-017-6734-1.
- Stowe KA, Burgess SC, Merritt M, et al. Storage and oxidation of long-chain fatty acids in the C57/BL6 mouse heart as measured by NMR spectroscopy. *FEBS Lett*. 2006;580:4282-7. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.068.
- Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism*. 2017;77:65-72. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.005.
- Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005066. doi:10.1161/JAHA.116.005066.
- Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1931-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.056.
- Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):556-62. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.797662.
- Gu J, Fan YQ, Zhang HL, et al. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(3):560-7. doi:10.1111/jch.13210.
- Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-62. doi:10.1111/dom.13101.
- Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, de Boer RA. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:235-50. doi:10.1007/s11897-017-0343-y.
- Shi X, Verma S, Yun J, et al. Effect of empagliflozin on cardiac biomarkers in a zebrafish model of heart failure: clues to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Mol Cell Biochem*. 2017;433:97-102. doi:10.1007/s11010-017-3018-9.
- Lu Q, Liu J, Li X, et al. Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;501:110642. doi:10.1016/j.mce.2019.110642.
- Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22:1495-503. doi:10.1002/ehfj.1954.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;21:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload. *EMPEROR-Reduced Trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1381-92. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
- Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced Trial. *European Heart Journal*. 2021;42(13):1203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1007.



Возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп пациентов

Золотовская И. А., Сабанова В. Д., Давыдкин И. Л.

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) зачастую имеют сопутствующие заболевания или характеристики (старческий возраст, хроническая болезнь почек, высокий риск коронарных событий, когнитивные нарушения), которые могут оказывать влияние на прогноз пациента и которые необходимо учитывать при назначении терапии с целью профилактики инсульта. Однако существуют группы пациентов с высоким риском кровотечений, которые вызывают опасения у врача о возможных геморрагических событиях. Прямой оральные антикоагулянты (ПОАК) Ксарелто® (ривароксабан) по сравнению с другими ПОАК продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в наиболее широкой популяции пациентов: от детей до пациентов старческого возраста. Более того, высокие показатели безопасности при лечении ривароксабаном были получены у уязвимых, с точки зрения геморрагических рисков, пациентов с ФП с различными факторами риска: имеющих высокий риск кровотечений согласно баллам по шкале HAS-BLED, пациентов старческого возраста, пациентов с хронической болезнью почек, в т.ч. продвинутых стадий, а также с анемией. Важно помнить, что кровотечения — не единственный нежелательный исход для пожилого пациента с ФП. Для обеспечения наиболее благоприятного прогноза его жизни и здоровья необходимо нивелировать максимально возможное количество рисков. Применение ривароксабана может позволить подойти к терапии пожилого пациента с ФП комплексно: предотвратить инсульт при доказанном профиле безопасности, одновременно снижая риски коронарных событий и почечных осложнений, а также способствуя формированию высокой приверженности — необходимому условию для получения ожидаемых результатов терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

Отношения и деятельность. Публикация статьи поддержана АО «БАЙЕР» 01.2022 (PP-XAR-RU-0887-1).

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

Золотовская И. А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Сабанова В. Д. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0296-4236, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, ORCID: 0000-0003-0645-7645.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zolotovskay@list.ru

ABK — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 01.12.2021

Рецензия получена 16.12.2021

Принята к публикации 16.12.2021



Для цитирования: Золотовская И. А., Сабанова В. Д., Давыдкин И. Л. Возможности антикоагулянтной терапии у наиболее уязвимых групп пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4786. doi:10.15829/1560-4071-2021-4786

Potential for anticoagulant therapy in the most vulnerable groups of patients

Zolotovskaya I. A., Sabanova V. D., Davydkin I. L.

Patients with atrial fibrillation (AF) often have comorbidities or characteristics (senile age, chronic kidney disease, high risk of coronary events, cognitive impairment) that can affect the patient's prognosis and that must be taken into account when prescribing therapy for stroke prevention. However, there are groups of patients with a high risk of bleeding, which cause concern to the doctor about possible hemorrhagic events. Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Xarelto® (rivaroxaban) compared with other DOACs confirmed a favorable safety profile in the widest patient population: from children to senile patients. Moreover, high safety indicators in the treatment with rivaroxaban were obtained in vulnerable, from the point of view of hemorrhagic risks, patients with AF with various risk factors: those with a high risk of bleeding according to HAS-BLED scores, elderly patients, patients with chronic kidney disease, including advanced stages, as well as with anemia. It is important to remember that bleeding is not the only undesirable outcome for an elderly patient with AF. To ensure the most favorable prognosis of his life and health, it is necessary to level the maximum possible number of risks. The use of rivaroxaban may make it possible to approach the therapy of an elderly patient with AF in a comprehensive manner: to prevent stroke with a proven safety profile, while simultaneously reducing the risks of coronary events and renal complications, as well as contributing to the formation of high adherence — a necessary condition for obtaining the expected results of therapy.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, rivaroxaban.

Relationships and Activities. This publication was supported by BAYER, JSC, 01.2022 (PP-XAR-RU-0887-1).

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Zolotovskaya I. A.* ORCID: 0000-0002-0555-4016, Sabanova V. D. ORCID: 0000-0003-0296-4236, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645.

*Corresponding author:
zolotovskay@list.ru

Received: 01.12.2021 **Revision Received:** 16.12.2021 **Accepted:** 16.12.2021

For citation: Zolotovskaya I. A., Sabanova V. D., Davydkin I. L. Potential for anticoagulant therapy in the most vulnerable groups of patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4786. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4786

Фибрилляция предсердий (ФП) — это заболевание преимущественно пожилых и коморбидных пациентов. Имеющиеся сопутствующие заболевания и ФП взаимно утяжеляют течение друг друга и ухудшают прогноз. Особому вниманию часто подвергаются пациенты старческого возраста, со сниженной функцией почек, пациенты с высоким риском кровотечений, поскольку возможные геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии вызывают опасения как у врача, так и у самого больного. Пациенты детского возраста, независимо от показания к назначению антикоагулянтной терапии, также входят в группу, для которой безопасность играет решающее значение. Именно поэтому подход к лечению пациента, которому необходимо назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) (например, больной ФП), должен быть многофакторным, учитывающим множество различных аспектов [1, 2]. Наличие ФП опасно не только с точки зрения развития инсульта, но и системных эмболий, которые могут проявляться в различных сосудистых бассейнах (коронарные, почечные, периферические артерии и т.д.) и могут иметь фатальные риски для пациента. Для обеспечения наиболее благоприятного прогноза нужно подходить к терапии комплексно, т.е. нивелировать целый ряд рисков, каждый из которых может привести к необратимым исходам: предотвратить инсульт, что возможно лишь при высокой приверженности к лечению; снижать риски неблагоприятных почечных исходов, защищать от сердечно-сосудистых катастроф [3–5]. Следует отметить, что наряду с эффективностью, безопасность является одним из важнейших направлений комплексной защиты пациента с ФП.

ПОАК: новые возможности и новые риски

Появление ПОАК значительно расширило арсенал врачей, у которых появилась возможность выбора препаратов для профилактики и лечения тромбозов и эмболий у различных категорий больных. ПОАК предлагают возможность более удобного контроля лечения без необходимости постоянного мониторинга показателей свертываемости крови [1]. Однако, с другой стороны, оценка риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, требует изучения в условиях рандомизированных клинических исследований (РКИ) и реальной клинической практики [6, 7]. На сегодняшний день медицинское сообщество делает акцент на безопасность антикоагулянтной терапии при безусловной важности эффективности оральных антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта как цели их назначения, а также надежности фармакокинетики ПОАК при использовании их в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Известно, что взаимодействие некоторых ПОАК, таких как, к примеру, эдоксабан (на январь 2022г не зарегистрирован в РФ согласно данным ГРЛС) и дабигатран, с рядом лекарственных средств, включая препараты для контроля сердечного ритма (например, дилтиазем и верапамил), повышает риск кровотечений. Несмотря на то, что подобный эффект при использовании ПОАК наблюдается реже по сравнению с варфарином, вопрос, насколько безопасно это взаимодействие, остается слабо изученным. В соответствии с клиническими рекомендациями, необходимо оценивать риск кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, по шкале HAS-BLED, однако риски, обусловленные взаимодействием лекарственных препаратов с ПОАК, пока в нее не включены [1]. В исследовании Feng X, et al. оценивалась связь между переходом пациентов на ПОАК, потенциальными межлекарственными взаимодействиями и серьезными кровотечениями [8]. У пациентов, перешедших с варфарина на ПОАК, негативные эффекты межлекарственного взаимодействия наблюдались значительно реже, чем у тех, кто остался на варфарине. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что потенциальные межлекарственные взаимодействия являются важным фактором, который необходимо учитывать при управлении рисками кровотечений у пациентов с ФП.

Последствия кровотечений являются причиной значительных затрат в сфере здравоохранения, которые увеличиваются из-за повышенного риска тромбоэмболических осложнений и смертности после серьезных геморрагических событий, особенно у пациентов с внутричерепными кровотечениями. Учитывая быстрое внедрение ПОАК и прогнозируемое расширение использования у большего числа пациентов, вопросы о корректном назначении согласно инструкции и контроле за пациентами с повышенным геморрагическим риском являются крайне актуальными [9].

Кроме того, вызывает опасения ситуация, связанная с оперативными вмешательствами (в т.ч. большими хирургическими операциями и эндоскопическими исследованиями) у пациентов, принимающих антикоагулянты. В исследовании Ono S, et al. [10] изучались возможности применения различных вариантов антикоагулянтной терапии, включая переходную терапию (так называемая “мост-терапия”, заключающаяся в отмене перорального антикоагулянта с последующим назначением низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов), терапию варфарином и ПОАК. Согласно исследованию, перед вмешательством прием варфарина продолжался в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения, а ПОАК отменяли в день операции. По результатам

исследования, не отмечено существенных различий в риске развития кровотечения между использованием “мост-терапии”, назначением непрерывного варфарина или однодневным пропуском ПОАК, при этом не было зафиксировано тромбоэмболических событий в течение месяца после вмешательств, а значит, лечение пациентов пероральными антикоагулянтами, основанное на кратчайшем прекращении их приема без сопутствующей “мост-терапии”, было бы клинически приемлемым.

При выборе ПОАК следует ориентироваться на надежные данные РКИ. С этой точки зрения ривароксабан является препаратом выбора для пациентов с высоким риском кровотечений, т.к. является наиболее изученным в популяции уязвимых групп пациентов [11-14]. В качестве аргументов будет рассмотрен ряд убедительных данных по проведенным и опубликованным исследованиям, доказавших высокие показатели безопасности при применении ривароксабана у пациентов с высоким риском кровотечений согласно баллам по шкале HAS-BLED; у пациентов старческого возраста; у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в т.ч. тяжелой; а также у педиатрических пациентов.

Пациенты с высоким риском кровотечений

В существующей клинической практике препаратами первого выбора при ведении больных с неклапанной ФП являются ПОАК, обладающие доказанными преимуществами перед антагонистом витамина К (АВК) варфарином: стандартная фиксированная дозировка, удобство использования, отсутствие необходимости контроля международного нормализованного отношения, более высокая предсказуемость фармакологического эффекта, более низкий уровень взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания, короткий период полувыведения [15]. Но самое важное: ПОАК более безопасны и эффективны, чем варфарин, согласно результатам РКИ.

В России зарегистрированы следующие ПОАК: прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатран). Данные о профилях эффективности и безопасности каждого из ПОАК были получены на основании результатов трех РКИ: ROCKET AF (с ривароксабаном) [11], RE-LY (с дабигатраном) [16] и ARISTOTLE (с апиксабаном) [17].

Особый интерес представляют результаты исследования ROCKET AF, в которое было включено 14264 пациента, средний возраст которых составил 73 года, медиана наблюдения — 707 дней. Стоит отметить, что для пациентов в исследовании ROCKET AF были характерны наиболее высокие риски кровотечений (62,5% пациентов имели по HAS-BLED >3 баллов) и инсульта (средний балл по шкале CHADS₂ — 3,5 балла) по сравнению с па-

циентами, участвовавшими в РКИ других ПОАК (в исследовании RE-LY на дабигатране доля пациентов с HAS-BLED >3 баллов составила 10%, средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,1; в исследовании ARISTOTLE доля пациентов с HAS-BLED >3 баллов составила 23%, средний балл по CHADS₂ составил 2,1). Эти характеристики схожи с данными реальной клинической практики, полученными из регистров пациентов с ФП. Так, в российском регистре “РЕКВАЗА” [18] средний возраст пациентов составил 72 года, средние баллы по шкалам CHADS₂ и HAS-BLED — 3,2 и 3,0, соответственно. Таким образом, в повседневной практике российского врача чаще встречаются пациенты с высокими рисками тромбоэмболических и геморрагических событий, характеристики которых сходны с таковыми в популяции исследования ROCKET AF. Данный факт позволяет ожидать воспроизводимости результатов исследования в условиях реальной клинической практики. Так как в РКИ других ПОАК пациентов с высоким риском тромбоэмболических событий было всего около трети, а доля пациентов с высоким риском кровотечений составляла меньше четверти пациентов, нет возможности с высокой точностью прогнозировать результат использования препаратов в реальной клинической практике у больных, относящихся в группе высокого риска [11, 16, 19]. Несмотря на высокие риски тромбоэмболических событий у пациентов в исследовании ROCKET AF, ривароксабан снижал риск инсульта и системной эмболии на 21% в сравнении с варфарином (отношение рисков (ОР) 0,79 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,65-0,95; p=0,02 для гипотезы о большей эффективности ривароксабана). При этом лечение ривароксабаном сопровождалось высокими показателями безопасности в сравнении с варфарином: риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,53-0,91; p=0,007), внутричерепных кровотечений — на 33% ниже (ОР 0,67, 95% ДИ 0,47-0,93; p=0,02), смертельных кровотечений — на 50% (ОР 0,50 при 95% ДИ 0,31-0,79, p=0,003) [11].

Резюмируя, необходимо подчеркнуть: важно назначать антикоагулянт, применение которого изучено именно у пациентов, характеристики которых наиболее приближены к тем, кому его будут назначать. Для пациентов с ФП и высоким риском кровотечений целесообразно применение ривароксабана как наиболее широко изученного в такой популяции.

Пациенты старческого возраста

В реальной практике тактика назначения оральных антикоагулянтов пациентам старческого возраста (старше 75 лет) очень осторожная. Несмотря на то, что ПОАК доказали высокий профиль безопасности и эффективности в сравнении с вар-

фаринам, пациентам старческого возраста антикоагулянтная терапия может не назначаться или необоснованно снижаться доза из-за страха кровотечений. Важнейшим принципом доказательной медицины является использование препарата в той популяции, в которой он был изучен. Но в 3 РКИ (ROCKET AF, ARISTOTLE, RE-LY) всего 38% пациентов были старше 75 лет, а пациентов старше 80 лет было всего ~15% [20-22]. Кроме того, пожилые пациенты с ФП в ARISTOTLE и RE-LY были представлены в виде сравнительно здоровой группы с малоотягощенным соматическим статусом. Таким образом, эффективность и безопасность ПОАК у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями и характерными гериатрическими состояниями (деменция, падения, астения, недоедание, инвалидность и др. [23]) требуют дальнейшего изучения. Поэтому получение доказательств высоких показателей безопасности ПОАК у этой уязвимой группы пациентов чрезвычайно важно.

Исследование ROCKET AF (14264 пациента, медиана возраста 73) частично закрывает эту проблему: в нем участвовала наибольшая доля пациентов старческого возраста, т.е. в возрасте 75 лет и старше (44%), по сравнению с РКИ других ПОАК (RE-LY — 40%, ARISTOTLE — 31%). Высокая полиморбидность пациентов, включенных в исследование, также отличает ROCKET AF от других РКИ ПОАК и позволяет спрогнозировать результат применения ривароксабана в реальной клинической практике: 55% пациентов уже имели в анамнезе предшествующий инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию, более чем у 60% пациентов имелась хроническая сердечная недостаточность, у 40% — сахарный диабет и другие сопутствующие заболевания [11]. Оказалось, что в группе ривароксабана количество больших кровотечений с летальным исходом было достоверно меньше, чем в группе пациентов на терапии варфарином (ОР 0,50, 95% ДИ 0,31-0,79, $p=0,003$). Общая польза приема ривароксабана у пациентов 75 лет и старше была более выражена, чем у пациентов на варфарине и более молодых пациентов с клапанной ФП.

Схожие данные продемонстрировало исследование XANTUS POOLED (первое международное проспективное обсервационное исследование профиля безопасности и эффективности ингибитора фактора Ха ривароксабана в рутинной/повседневной клинической практике в широкой популяции пациентов с клапанной ФП), в котором из 11121 пациента с клапанной ФП более трети (34,8%) пациентов были старше 75 лет. В течение одного года наблюдения было выявлено, что большие кровотечения, связанные с применением ривароксаба-

на, были зарегистрированы у 172 пациентов (1,5%), летальные исходы — у 187 больных (1,7%). Также в исследованиях ROCKET AF и XANTUS POOLED соизмерима и частота кровотечений в критические органы (0,8 vs 0,6 случаев на 100 пациенто-лет), внутричерепных кровоизлияний (0,5 vs 0,4 случаев на 100 пациенто-лет) и смертельных кровотечений (0,2 vs 0,2 случаев на 100 пациенто-лет). Более того, большие желудочно-кишечные кровотечения возникали в XANTUS POOLED реже, чем в исследовании ROCKET AF (0,7 vs 2,0 случаев на 100 пациенто-лет) [24, 25]. Необходимо отметить, что помимо благоприятного профиля безопасности, к концу периода наблюдений XANTUS POOLED у 95,7-97,4% (в зависимости от региона) пациентов на фоне лечения ривароксабаном не было зарегистрировано ни одного большого кровотечения, инсульта или системной эмболии и смерти от всех причин. Через год прием препарата продолжали 77,4% от общего числа больных. Высокая приверженность пациентов к лечению ривароксабаном также способствует минимизации рисков развития нежелательных событий [24].

Говоря об особом положении среди пациентов с ФП больных старческого возраста и о беспокойстве у докторов из-за опасений по поводу повышенных геморрагических рисков, необходимо отметить, что часто безопасность антикоагулянтной терапии является главным фактором при принятии решения о выборе ПОАК.

Помимо высокого геморрагического риска, есть пробелы в изученности данной популяции и неуверенность в пользе той или иной терапии. Тем ценнее для практикующего врача становятся результаты уникального проспективного исследования SAFIR-AC, в которое включались пациенты старше 80 лет (23% — почти каждый четвертый (!), старше 90 лет) в гериатрических центрах Франции. Проспективный дизайн исследования позволил обеспечить большую полноту и лучшее качество данных по сравнению с ретроспективными исследованиями. Кроме того, в исследовании оценивалось также влияние различных гериатрических характеристик (деменция, падения, недоедание, оценка психического статуса по шкале MMSE, оценка активности повседневной жизни) на профиль эффективности и безопасности терапии. Популяция пациентов в SAFIR-AC была коморбидной и имела высокий риск инсульта: средний балл по CHA₂DS₂-VASc составил 4,6, по CCI (Charlson Comorbidity Index) — 6,7 (что говорит о высоком риске смерти в течение года). Полученные данные свидетельствуют, что в группе применения ривароксабана частота развития ишемических инсультов имела тенденцию к снижению в сравнении с варфарином. При приеме ривароксабана пациентами старческого возраста

значимо снижалась частота развития внутримозговых кровотечений — на 62%, фатальных кровотечений — на 58%, больших кровотечений — на 47% в сравнении с АВК. Выигрыш в безопасности при применении ривароксабана, отмеченный в исследовании, подчеркивает предпочтительность применения данного ПОАК перед другими препаратами, которые на сегодняшний день не имеют подобных результатов проспективных исследований у пациентов старческого возраста и/или с гериатрическими синдромами [12, 13].

В ряде исследований были изучены так называемые “хрупкие” (т.е. пациенты со сниженной физической и функциональной активностью систем организма [23]) пациенты с ФП, которым впервые в качестве терапии были назначены ПОАК. Несмотря на то, что такое состояние может вызывать опасения на счет повышения рисков геморрагических событий, по данным проспективного наблюдения *Perera V, et al.* [26], “хрупкие” пациенты статистически значимо в 3,5 раза сильнее были подвержены риску развития ишемического инсульта по сравнению с “нехрупкими”, в то время как вероятность большого кровотечения в группах пациентов статистически значимо не различалась. В ретроспективном исследовании *Martinez BK, et al.* [27] были проанализированы исходы у хрупких пациентов с ФП при применении различных ПОАК в сравнении с варфарином, чей средний возраст составил 85 лет. Были получены данные, свидетельствующие об отсутствии статистически значимой разницы показателей эффективности и безопасности апиксабана и дабигатрана по сравнению с варфарином, в отличие от ривароксабана, продемонстрировавшего статистически значимо меньшую частоту развития тромбоэмболических событий (ишемический инсульт и системные эмболии; ОР 0,68, 95% ДИ 0,49–0,95) при схожей частоте больших кровотечений (ОР 1,07, 95% ДИ 0,81–1,32). Таким образом, при назначении ривароксабана даже очень пожилым пациентам, в т.ч. с гериатрическими синдромами, можно быть уверенным в изученности безопасности такого назначения.

Одним из важных пунктов в терапии пожилых и очень пожилых коморбидных пациентов является оценка сердечно-сосудистых рисков. Наличие ФП увеличивает риск развития инфаркта миокарда на 63% [28]. В связи с этим представляет большой интерес метаанализ *Мак К-Н*, в котором были проанализированы 28 исследований ПОАК. Только ривароксабан показал статистически значимое снижение риска инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома на 22% по сравнению с контролем [29], что усиливает позиции данного ПОАК в возможности всестороннего снижения рисков у пациентов с ФП.

Нельзя не отметить важность связи ФП с когнитивными нарушениями. В исследовании *Gaita F, et al.* было продемонстрировано, что когнитивные функции у пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП были значительно хуже, чем у пациентов в контрольной группе (тестирование для оценки нейропсихологических показателей — $82,9 \pm 11,5$, $86,2 \pm 13,8$ и $92,4 \pm 15,4$ балла, соответственно, $p < 0,01$) [30].

Рассмотрим еще одну работу: метаанализ восьми проспективных наблюдательных исследований, включавший 77668 пожилых пациентов (средний возраст 61–84 года) с нормальными когнитивными функциями на исходном этапе, из которых 11700 (15%) имели ФП [31]. Было установлено, что ФП повышает риск развития деменции: у 6,5% пациентов после среднего периода наблюдения $7,7 \pm 9,1$ года (диапазон от 1,8 до 30 лет) были диагностированы когнитивные нарушения (ОР 1,42, 95% ДИ 1,17–1,72, $p < 0,001$). Когнитивные нарушения, в свою очередь, могут приводить к нарушению кратности приема, пропускам доз. Такие ошибки в применении антикоагулянтов могут повышать риски инсультов/транзиторных ишемических атак в 4,5 раза [32]. Поэтому крайне важно, чтобы назначаемая терапия способствовала улучшению приверженности. В этой связи однократный режим дозирования ривароксабана представляется более рациональным решением, дающим возможность достичь лучшей комплаентности у пациентов с неклапанными ФП по сравнению с терапией препаратами, имеющими двукратный режим дозирования [5].

Пациенты с ХБП

ХБП является заболеванием, которое достаточно часто встречается у пациентов с неклапанной ФП. В ряде популяционных исследований, например, исследование REGARDS, показано, что частота ФП повышается пропорционально ухудшению функции почек: среди 26917 участников (популяционная когорта афроамериканцев и белых жителей США 45 лет и старше) распространенность ФП составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% — у пациентов с ХБП 1–2 стадии, 2,7% — при ХБП 3 стадии, 4,2% — при ХБП 4–5 стадии [33].

Известно еще одно положение: ФП связана с повышением на 77% риска развития дисфункции почек и более чем двукратным повышением риска протеинурии [3]. Сочетанное течение ФП и ХБП сопровождается повышением риска тромбоэмболических, геморрагических событий и смерти от всех причин в сравнении с пациентами с ФП без ХБП [34]. В этой связи антикоагулянтная терапия, которая наряду с профилактикой тромбоэмболических нарушений может замедлять прогрессирование ухудшения фильтрационной способности почек, помогает обеспечить всестороннюю защиту пациента с ФП.

Комплексный взгляд на риски данной группы больных диктует обратить внимание на результаты РКИ Chashkina M, et al. [35]. В него включались пожилые и очень пожилые (средний возраст составил 77 лет) пациенты с ФП и ХБП 4 стадии или выявленным впервые при госпитализации транзитным снижением скорости клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м², сохраняющемся в течение всего стационарного периода. Помимо таких факторов риска (ФР) кровотечений, как пожилой возраст и сниженная функция почек, почти половина (46% в группе ривароксабана) пациентов имела дополнительный ФР — анемию. В данной уязвимой выборке пациентов было продемонстрировано значимое улучшение динамики уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации (по СКД-EPI и Кокрофту-Голту) в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина. Следует отметить, что в ходе исследования зарегистрирован переход из 4-й стадии ХБП в 3-ю стадию у 32 (43%) пациентов в группе ривароксабана и у 11 (34%) — в группе варфарина ($p=0,26$).

В исследованиях реальной практики антикоагулянтная терапия часто не назначается пациентам с ФП и почечной дисфункцией [36, 37], что может основываться на опасении, что кровотечение может перевесить потенциальную пользу. Ключевой вопрос заключается в том, может ли быть достигнута надежная антикоагуляция без чрезмерного риска кровотечения у пациентов со сниженной функцией почек.

При выборе ПОАК у конкретного пациента следует ориентироваться на надежные данные (данные РКИ), которые получены в популяции, максимально соответствующей по своим характеристикам реальной клинической практике в России: так, в субанализе РКИ ROCKET AF пожилые пациенты с ФП и ХБП (средний возраст — 79 лет, средний балл по CHADS₂ — 3,7) имели наиболее высокий риск инсульта среди исследований других ПОАК [37-39], причем именно в данном РКИ, в отличие от RE-LY и ARISTOTLE, исследование применения сниженной дозы ривароксабана (15 мг/сут.) было заранее запланировано у пациентов с ХБП и основывалось на единственном объективном показателе — величине клиренса креатинина. Анализ этой когорты пациентов показал статистически значимое снижение частоты развития осложнений (смертельных кровотечений, ОР 0,39, 95% ДИ 0,15-0,99) у данной категории больных по сравнению с пациентами, у которых применялась терапия варфарином, что демонстрирует благоприятный профиль безопасности ривароксабана [38].

И даже у пациентов с выраженным снижением почечной функции — с ФП и ХБП 4 стадии в уже упомянутом выше РКИ Chashkina M, et al. (сред-

ний балл по шкале HAS-BLED составил 3,0 в группе ривароксабана и 3,1 в группе варфарина, так же у 46% и 50% пациентов, соответственно, была анемия) терапия ривароксабаном сопровождалась значимо меньшим числом геморрагических осложнений в сравнении с варфарином: как больших и клинически значимых небольших кровотечений по ISTH (10,9% в группе ривароксабана и 27,7% в группе варфарина, $p=0,03$), так и малых кровотечений по ISTH (36,9% и 61,1%, соответственно, $p=0,01$). Важно отметить, что почти половина пациентов в этом исследовании имели анемию (ФР кровотечений), и ривароксабан продемонстрировал высокий профиль безопасности и у этой группы пациентов [35].

Таким образом, в рутинной клинической практике у пациентов с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек наиболее целесообразным представляется применение ривароксабана, который, с одной стороны, доказал благоприятный профиль безопасности при применении в данной подгруппе больных, а с другой стороны, был связан с благоприятным влиянием непосредственно на почечную функцию, что может позволить замедлять прогрессирование ХБП и снижать риски неблагоприятных почечных исходов.

Применение антикоагулянтов у детей

Благоприятный профиль безопасности антикоагулянтной терапии важен для каждого пациента, кому необходимо применение оральных антикоагулянтов. Как было сказано выше, особое внимание необходимо уделять пациентам с высоким риском согласно баллам по шкале HAS-BLED, пациентам с ХБП поздних стадий, пациентам старческого возраста. Однако о профиле безопасности антикоагулянта может говорить его изученность не только у взрослого населения, но и у детей. В 2021г впервые в Российской Федерации было одобрено применение ПОАК, а именно ривароксабана, у детей на основе результатов исследования EINSTEIN-Junior (РКИ по применению ривароксабана для лечения острой венозной тромбоэмболии у детей в сравнении со стандартной терапией — гепарин/АВК/фондапаринукс) [14]. Данное РКИ подтвердило благоприятный профиль безопасности ривароксабана в педиатрической популяции: комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была сопоставимой с частотой таковых на стандартной терапии (первичная конечная точка безопасности), при этом частота больших кровотечений (вторичная конечная точка) на терапии ривароксабаном составила 0%, в то время как на терапии сравнения — 1%. Кроме того, чистая клиническая выгода при применении ривароксабана была больше на 70%, чем при применении стандартной терапии (ОР 0,3, 95% ДИ 0,08-0,93).

На сегодняшний день Ксарелто® — единственный ПОАК, продемонстрировавший благоприятный профиль безопасности в широкой популяции пациентов: от детей до пациентов старческого возраста [11, 12, 14].

Выбор ПОАК с учетом имеющейся доказательной базы

Риск кровотечений обусловлен не особенностями какого-либо ПОАК или его “повреждающим” действием, а характеристиками пациентов. Не было проведено прямых сравнений ПОАК, поэтому важно учитывать результаты исследования, которые были получены у популяции, максимально схожей по характеристикам с пациентами реальной клинической практики.

Модификация ФР кровотечений может позволить снизить риски развития геморрагических событий. В качестве примера можно привести данные исследования XANTUS [40]. Среди пациентов, у которых развились большие кровотечения, у 89% пациентов были ФР кровотечений. Это в очередной раз свидетельствует в пользу того, что кровотечения обусловлены скорее индивидуальным набором ФР у конкретного пациента, чем исключительной “виной” того или иного антикоагулянта. Применение антикоагулянтов или любой другой антитромботической терапии будет выполнять роль “стресс-теста” для организма, который “вскрывает” имеющиеся у пациента проблемы, реализующиеся геморрагическими осложнениями. Ярким примером являются результаты исследования COMPASS, в котором было показано повышение вероятности выявления онкологии у пациентов после кровотечения при применении антитромботической терапии, включая ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. или 5 мг 2 раза/сут. Например, частота выявления вновь диагностированного рака желудочно-кишечной локализации у пациентов после геморрагических осложнений составила 7,4%, а у пациентов без кровотечения всего 0,5% (ОР 20,6, 96% ДИ 15,2–27,8, $p < 0,0001$), при любом кровотечении в мочеполовых путях и вновь диагностированного рака мочеполовой локализации результаты составили 15,8% и 0,8%, соответственно (ОР 32,5, 95% ДИ 24,7–42,91, $p < 0,0001$) [39].

Стоит в этой связи отметить, что всего три модифицируемых ФР кровотечений: злоупотребление алкоголем, применение нестероидных противовоспалительных препаратов/ацетилсалициловой кислоты, неконтролируемая артериальная гипертензия — “ответственны” за большее количество геморрагических осложнений: риск больших кровотечений удваивается при наличии у пациента хотя бы одного из указанных ФР. Другими важными ФР кровотечений, в частности, желудочно-кишечных кровотечений, являются наличие сердечной недостаточности, ХБП, желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, инфицированность *H. pylori*.

Соответственно, чем более коморбиден пациент, тем выше риск кровотечений независимо от принимаемого антикоагулянта, а значит важно искать причину и модифицировать ее, вместо поиска “самого безопасного” антикоагулянта [40, 41].

В то же время риск кровотечений не может быть единственным фактором, определяющим выбор антикоагулянтной терапии. Необходимо помнить о том, что главная задача врача при ведении пациента с ФП — это эффективная защита от инсульта и системных эмболий. В европейских и российских рекомендациях говорится о том, что высокий балл по шкале HAS-BLED не должен влиять на тактику назначения антикоагулянтной терапии [1]. При приеме ПОАК по сравнению с варфарином больших и опасных для пациентов кровотечений как в РКИ, так в исследованиях реальной практики было немного. Кроме того, немаловажным является защита пациентов от коронарных рисков (основная причина смерти пациентов с ФП, уже защищенных от инсульта приемом оральных антикоагулянтов) и сохранение функции почек, т.к. предсказать, какое из событий произойдет раньше других, не представляется возможным. Ривароксабан на сегодняшний день имеет наиболее надежные и убедительные данные о защите пациента от этих событий у различных категорий пациентов [29, 42–48].

Заключение

Таким образом, пациент с ФП сталкивается с большим числом рисков, и сложно предугадать, какой из них проявит себя первым. При выборе ПОАК необходимо помнить о важности обеспечить именно комплексную защиту. Ривароксабан при высоком профиле безопасности, доказанной даже у наиболее уязвимых групп пациентов, позволяет обеспечить комплексную защиту пациентов с ФП, благодаря снижению рисков не только инсульта и кровотечений, а также коронарных событий и ухудшения функции почек, помогая обеспечить высокую приверженность, без которой невозможно достичь позитивных результатов лечения. Важно отметить, что ривароксабан — единственный ПОАК, продемонстрировавший высокие показатели безопасности в широком возрастном диапазоне: от детей до пациентов старческого возраста. При этом пациенты с высоким геморрагическим риском с различными ФР (пациенты старческого возраста; пациенты с ХБП, в т.ч. продвинутых стадий и с анемией; с высоким средним баллом по шкале HAS-BLED) выигрывали в отношении показателей безопасности при лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином. Кроме того, календарная упаковка и однократный режим дозирования могут позволить снизить вероятность ошибок или пропуска приема лекарственного препарата у раз-

личных групп пациентов, что наглядно дополняет преимущества назначения ривароксабана для пациентов с ФП перед другими прямыми пероральными антикоагулянтами и варфарином.

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Larina VN, Oynotkinova OSh, Majorova AP, et al. An integrated approach to the management of a multimorbid patient with atrial fibrillation from the standpoint of modern guidelines: rivaroxaban is in focus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):484-91 (In Russ.). Ларина В.Н., Ойноткинова О.Ш., Майорова А.П. Комплексный подход к ведению multimорбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(3):484-91. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-05.
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki Sh, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
- Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
- Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2020;16(1):10-8. (In Russ.) Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):10-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-20-07.
- Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2018;12(12):361-80. doi:10.1177/1753944718801554.
- Beyer-Westendorf J, Marten S, Naeue Ch, et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during edoxaban therapy in daily care — results from the DRESDEN NOAC REGISTRY. *Thromb Res*. 2020;190:91-8. doi:10.1016/j.thromres.2020.03.021.
- Feng X, Sambamoorthi U, Innes K, et al. Predictors of Major Bleeding Among Working-Age Adults with Atrial Fibrillation: Evaluating the Effects of Potential Drug-drug Interactions and Switching from Warfarin to Non-vitamin K Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):591-600. doi:10.1007/s10557-018-6825-7.
- Milling TJ Jr, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care*. 2017;23(4 Suppl):S67-S80.
- Ono S, Ishikawa M, Matsuda K, et al. Clinical impact of the perioperative management of oral anticoagulants in bleeding after colonic endoscopic mucosal resection. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):206. doi:10.1186/s12876-019-1124-8.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Hanon O, Vidal JS, 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-2020-3179237.
- Kropacheva ES. Practical Aspects of Therapy with New Oral Anticoagulants in Patients With Impaired Renal Function. *Kardiologiia*. 2014;2:78-83. (In Russ.) Крощаева Е.С. Практические аспекты терапии новыми пероральными антикоагулянтами у больных с нарушением функции почек. *Кардиология*. 2014;2:78-83. doi:10.18565/cardio.2014.4.78-83.
- Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban Compared With Standard Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Children: A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e18-e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159:331-9. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.035.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):366-77. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
- 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.
- Halperin J, Hankey G, Wojdyla D, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) Circulation. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
- Barco S, Cheung W, Eikelboom J, et al. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:215-24. doi:10.1016/j.beha.2013.07.011.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. CLINICAL GUIDELINES 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.
- Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141-53. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
- Nessel C, Mahaffey K, Piccini J, et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKETF trial. *Chest*. 2012;142(1):84-92. doi:10.1378/chest.1388403.
- Perera V, Bajorek BV, Matthews S, et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009;38(2):156-62. doi:10.1093/ageing/afn293.
- Martinez BK, Sood N, Bunz T, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
- Soliman E, Lopez F, O'Neal W, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Circulation. 2015;131(21):1843-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
- Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1990-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.074.
- Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761-8. doi:10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
- Ozaki A, Choi A, Le Q, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
- Baber U, Howard VJ, Halperin JL, 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.110.957100.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
- Chashkina M, Andreev DA, Kozlovskaya N, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced stages of chronic kidney disease. *European Heart Journal*. 2020;41(Suppl. 2):ehaa946.332341. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3323.

Отношения и деятельность. Публикация статьи под-
держана АО "БАЙЕР" 01.2022 (PP-XAR-RU-0887-1).

36. Johnston JA, Cluxton RJ Jr, Heaton PC, et al. Predictors of warfarin use among Ohio medicaid patients with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1705-10. doi:10.1001/archinte.163.14.1705.
37. Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1280-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.091.
38. 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(19):2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
39. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. 2019;140(18):1451-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949.
40. Kirchhof P, Haas S, Amarencu P, et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e009530. doi:10.1161/JAHA.118.009530.
41. Mihalkanin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(7):363. doi:10.3390/medicina56070363.
42. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, et al. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2020;43(5):524-31. doi:10.1002/clc.23344.
43. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):707-17. doi:10.1111/bcp.12376.
44. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis.* 2013;24(8):628-35. doi:10.1097/MCA.0000000000000031.
45. Coleman CI, Baker WL, Meinecke AK, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):159-66. doi:10.1093/ehjcvp/pvz047.
46. Miao B, Chalupadi B, Clark B, et al. Proportion of US Hospitalized Medically Ill Patients Who May Qualify for Extended Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619850897. DOI:10.1177/1076029619850897.
47. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2621-32. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
48. 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 [published correction appears in *Circulation*. 2019;140(6):e285]. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.



Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией?

Давтян П. А.¹, Гумеров Р. М.¹, Загидуллин Ш. З.¹, Самородов А. В.¹, Цай Б.², Загидуллин Н. Ш.¹

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) связана с высокой вирулентностью, смертностью и нагрузкой на систему здравоохранения во всём мире. Одной из её особенностей является прокоагулянтная активность, которая приводит к высокой частоте тромбозов и тромбоэмболий в сосудах лёгких и других органов. Поэтому с самого начала заболевания при среднетяжёлом течении в качестве антикоагулянтов стали использоваться низкомолекулярные гепарины, которые доказали своё благоприятное влияние на смертность и течение болезни и вошли во все рекомендации. Однако противоречивым является вопрос о необходимости антикоагулянтной терапии после выписки из стационара. Мнения различных медицинских профессиональных сообществ по данному вопросу разделились. В частности, некоторые из них, в т.ч. рекомендации Минздрава России, рекомендуют терапевтическую антикоагуляцию с помощью новых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) на период 30–45 дней, однако в других источниках подобные рекомендации отсутствуют. В данном обзоре обсуждаются вопросы эффективности антикоагулянтной терапии после COVID-19, а также необходимости использования стратификационных шкал для оценки данной терапии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, антикоагулянты, long COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия; ²Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай.

Давтян П. А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-5972-6418, Гумеров Р. М. — ассистент, ORCID: 0000-0002-6110-0377, Загидуллин Ш. З. — профессор, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7249-3364, Самородов А. В. — и.о. зав. кафедрой фармакологии, ORCID: 0000-0001-9302-499X, Цай Б. — профессор кафедры фармакологии, ORCID: 0000-0002-6342-4930, Загидуллин Н. Ш. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

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

АТ — артериальный тромбоз, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПОАК — пероральные антикоагулянты, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФР — фактор риска, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 26.08.2021

Рецензия получена 16.10.2021

Принята к публикации 25.11.2021



Для цитирования: Давтян П. А., Гумеров Р. М., Загидуллин Ш. З., Самородов А. В., Цай Б., Загидуллин Н. Ш. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4652. doi:10.15829/1560-4071-2021-4652

Is anticoagulant therapy necessary after hospitalization with COVID-19 pneumonia?

Davtyan P. A.¹, Gumerov R. M.¹, Zagidullin Sh. Z.¹, Samorodov A. V.¹, Cai B.², Zagidullin N. Sh.¹

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is associated with high virulence, mortality and healthcare burden around the world. One of its features is procoagulant activity, which leads to a high incidence of thromboembolic events in the lungs and other organs. Therefore, from the very onset of the moderate COVID-19, low molecular weight heparins began to be used as anticoagulants, which proved to have a beneficial effect on mortality and the disease course and were included in all guidelines. However, the question on anticoagulant therapy need after discharge from the hospital is controversial. The opinions of various medical professional communities on this issue are divided. In particular, some of them, including the Russian Ministry of Health guidelines recommend 30–45-day anticoagulation using novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), but other sources do not provide such recommendations. This review discusses the effectiveness of anticoagulant therapy after COVID-19, as well as the need to use stratification scales to assess this therapy.

Keywords: coronavirus disease 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, anticoagulants, long COVID-19.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ²Harbin Medical University, Harbin, China.

Davtyan P. A. ORCID: 0000-0002-5972-6418, Gumerov R. M. ORCID: 0000-0002-6110-0377, Zagidullin Sh. Z.* ORCID: 0000-0002-7249-3364, Samorodov A. V. ORCID: 0000-0001-9302-499X, Cai B. ORCID: 0000-0002-6342-4930, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
znaufal@mail.ru

Received: 26.08.2021 **Revision Received:** 16.10.2021 **Accepted:** 25.11.2021

For citation: Davtyan P. A., Gumerov R. M., Zagidullin Sh. Z., Samorodov A. V., Cai B., Zagidullin N. Sh. Is anticoagulant therapy necessary after hospitalization with COVID-19 pneumonia? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4652. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4652

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019г (COVID-19) связана со значительной заболеваемостью и смертностью во всем мире. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 является мультифокальным

заболеванием, поражающим не только дыхательную, но и сердечно-сосудистую, почечную, желудочно-кишечную и центральную нервную системы [1]. Заболевание сопровождается как воспалительными,

так и иммунными реакциями, дисфункцией эндотелия, активацией системы комплемента и гиперкоагуляцией [2-4].

У больных среднетяжёлой и тяжёлой степенями тяжести отмечена повышенная частота тромбозов сосудов, включая венозную тромбоэмболию (ВТЭ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), а также артериальный тромбоз (АТ) в форме инсульта и инфаркта миокарда [5-7]. Часто тромбозы протекают субклинически — в 60-100% выявленные ВТЭ или ТЭЛА *post mortem* не определялись в стационаре [8]. Поэтому уже через несколько месяцев после начала пандемии было показано, что антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами эноксапарином, дальтепаринном и другими в терапевтических дозах способна уменьшить частоту ВТЭ и ТЭЛА. Данные препараты вошли во все имеющиеся рекомендации по лечению данного заболевания [4, 9-13].

Появляются данные о том, что даже после выписки из стационара у 7-10% пациентов с COVID-19 наблюдаются стойкие отдалённые клинические проявления, а также увеличивается частота ВТЭ и АТ, являясь проявлением “постковидного синдрома” или “long COVID-19” [14]. Вопрос использования антикоагулянтной терапии после выписки является неоднозначным, существуют расхождения в рекомендациях различных международных профессиональных сообществ [4, 9-13, 15-19]. В отдельных рекомендациях предлагают либо отрицание рутинной тромбопрофилактики, либо индивидуальный подход с учётом индивидуальных факторов риска (ФР) тромбозов и кровотечений и даже тотальную антикоагуляцию. В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ (версия № 13 по COVID-19) “продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭ и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям” [13]. Пролонгированная профилактика ВТЭ (вплоть до 30-45 сут. после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из ФР тромбозов [13].

В реальной клинической практике во многих COVID-19-центрах Российской Федерации и в мировом врачебном сообществе антикоагулянтная терапия рекомендуется после выписки из стационара всем пациентам или никому из них. Также имеются вопросы по длительности данной терапии, которая может варьировать от 30 до 90 сут. Учитывая факт повышения риска кровотечений на фоне терапии препаратами данного класса, существует потребность более точного определения необходимости антикоагулянтной терапии после выписки из стационара у больных с COVID-19. В данном обзоре мы обсудим некоторые вопросы по данной проблеме.

Нарушение коагуляции при COVID-19

Гиперкоагуляция является частым состоянием у госпитализированных пациентов с COVID-19 и предиктором тяжелого течения заболевания. Часто она ведёт к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, которое определяется у больных в критическом состоянии и является значимым предиктором летального исхода. Тромбоз с легочной внутрисосудистой коагуляцией и ТЭЛА являются частыми находками, которые обнаруживаются при аутопсии пациентов, умерших от COVID-19 [8].

Хотя механизмы COVID-19-ассоциированной коагулопатии окончательно не выяснены, основной теорией её патогенеза является эндотелиальное воспаление и дисфункция эндотелия [20]. Совокупность гистологических и морфологических изменений подтверждает, что эндотелиит может быть прямым следствием поражения SARS-CoV-2 и последующей воспалительной реакцией в месте поражения [21]. Эндотелиальные клетки артерий и вен, клетки гладких мышц артерий, кардиомиоциты и альвеолярные эпителиальные клетки в лёгких человека экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент-2, являясь мишенями для связывания с SARS-CoV-2 [22-24]. Вирус SARS-CoV-2 контактирует с клетками и с помощью основной протеазы Mpro с высокой аффинностью, связываясь с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 и трансмембранной сериновой протеазой-2 TMPRSS2 [25]. Активный сайт Mpro в SARS-CoV-2 имеет структурное сходство с факторами свертывания Ха и тромбина, и поэтому может активировать свертывающую систему. Кроме системного воздействия при COVID-19, существует и локальная легочная васкулопатия, которая, в отличие от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, получила название “лёгочная внутрисосудистая коагулопатия” [25]. Показаны лабораторные особенности коагулопатии при COVID-19, для которой характерны повышение уровней D-димера, фибриногена и тромбоцитов, а также увеличение протромбинового времени [26, 27].

ВТЭ и АТ у больных с COVID-19 и антикоагулянтная терапия в остром периоде заболевания

Обсервационные когортные исследования показали высокую частоту ВТЭ у больных с тяжёлым течением COVID-19, даже несмотря на использование стандартных профилактических доз низкомолекулярных гепаринов [28]. Одно из первых исследований с использованием ультразвуковой доплерографии показало, что у 25% пациентов с COVID-19 в отсутствие антикоагулянтной терапии развивался ВТЭ нижних конечностей vs 5% ВТЭ пациентов у госпитализированных пациентов с другими диагнозами [29]. В других исследованиях было обнаружено,

что у тяжелых пациентов с COVID-19 частота ВТЭ составила 70-80% [30, 31]; ТЭЛА в отделении ИТ выявлялась у 25 из 184 пациентов (13,6%), 72% из которых были в центральных, долевых или сегментарных легочных артериях [32]; венозные и АТ были установлены у 7,7% госпитализированных пациентов [33]. Результаты аутопсии у пациентов с COVID-19 показали дилатацию ветвей легочной артерии и обширный тромбоз мелких артериол аналогично как при хронической лёгочной гипертензии [8].

Пациенты, госпитализированные с COVID-19-ассоциированной пневмонией, в большинстве случаев обладают несколькими ФР ВТЭ, такими как острое респираторное заболевание, активное воспаление и неполное или почти полное ограничение подвижности пациента. Кроме того, у этих пациентов часто встречаются дополнительные клинические ФР ВТЭ: пожилой возраст, опухолевые заболевания, ожирение, беременность, застойная сердечная недостаточность или уже перенесенная ВТЭ в анамнезе. В соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями ещё в “доковидный” период необходимо проводить профилактику ВТЭ стационарным пациентам с высоким риском возникновения протромботических осложнений [17-19]. Наличие COVID-19 значительно расширило показания для применения антикоагулянтов в стационаре. Исследования *in silico* показали, что прямые ингибиторы Ха фактора аписабан и бетриксабан и прямой ингибитор тромбина аргатробан являются ингибиторами инвазии SARS-CoV-2 в клетки организма [34, 35]. Соответственно, антикоагуляция в стационаре снизила частоту ВТЭ на 60% без увеличения частоты серьезных кровотечений. Эти результаты стали основанием для разработки рекомендаций экспертных сообществ о необходимости назначения терапевтических доз антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 [9, 36]. В российских руководствах также для этой цели рекомендуются в лечебных дозах: нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины эноксипарин, дальтепарин, надропарин и др. [13].

Тромбоэмболические осложнения после выписки из стационара и антикоагулянтная терапия

Как известно, часто COVID-19 не заканчивается после окончания госпитализации. Нередко происходит его персистенция и хронизация, в т.ч. в сосудах, что приводит к неблагоприятным отдалённым сосудистым событиям после выписки. Al-Aly Z, et al. отследили 30-сут. и 6-мес. отдалённые результаты после перенесённого COVID-19 у 73435 пациентов [37]. После первых 30 дней болезни у пациентов определялся повышенный риск смерти по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) 1,59), а через 6 мес. наблюдения дополнительная смертность оценивалась в 8,39/1000 пациентов. Тромбофлебиты

нижних конечностей через 30 сут. определялись с частотой 12,76 на 1000 человек, а через 6 мес. их частота уменьшилась до 3,05/1000. Patell, et al. (2020) провели ретроспективное наблюдательное когортное исследование пациентов с COVID-19, выписанных из стационара и не получавших антикоагулянтную терапию после выписки [38]. В когорту вошли 163 пациента со средней продолжительностью наблюдения от выписки до 30 сут. Кумулятивная частота тромбозов (АТ + ВТЭ) на 30-е сут. после выписки составила 2,5% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,8-7,6), частота ВТЭ на 30-е сут. — 0,6% (95% ДИ: 0,1-4,6). 30-сут. частота больших кровотечений составила 0,7% (95% ДИ: 0,1-5,1), а клинически значимых “больших” кровотечений — 2,9% (95% ДИ: 1,0-9,1).

Для определения необходимости антикоагулянтной терапии при госпитализации в стационар по любому поводу используется шкала IMPROVE [9]. Повышенный уровень D-димера, который может отражать степень гипертворения и цитокинового шторма, является сильным предиктором смертности и тромбоза у пациентов с COVID-19 [6, 39]. В связи с этим данную шкалу модифицировали посредством добавления параметра “повышенный уровень D-димера” в сыворотке крови в 2 и более раз [9, 11]. Для COVID-19 данная шкала была скорректирована и названа IMPROVE-VTE. Если формулировать её более точно в баллах, то антикоагуляция назначается при:

- количестве баллов по шкале IMPROVE-VTE ≥ 4 баллов,
- сочетании баллов IMPROVE-VTE ≥ 2 + увеличение D-димеров ≥ 2 раз,
- в возрасте ≥ 75 лет,
- в возрасте > 60 лет + увеличение D-димеров ≥ 2 раз,
- в возрасте 40-60 лет, уровень D-димера ≥ 2 раз и случаи ВТЭ или рака в анамнезе.

По рекомендациям Минздрава России профилактику ВТЭ до 30-45 сут. после выписки необходимо назначать пациентом при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в отделение интенсивной терапии, наличие злокачественного новообразования, ВТЭ/ТЭЛА в анамнезе, ограничение подвижности тела и концентрации D-димера в сыворотке крови в 2 раза больше нормы. Таким образом, критерии назначения длительной антикоагуляции по российским рекомендациям в целом соответствуют шкале IMPROVE-DD-VTE. Пролонгированная профилактика ВТЭ у больных с COVID-19 после выписки может быть назначена при вышеуказанных параметрах и низком риске кровотечений [40]. Базируясь на преимуществах профилактики ВТЭ после выписки для пациентов из группы высокого риска без COVID-19, Federal Drug Administration одобрила две схемы приема пероральных антикоагулянтов (ПОАК): ривароксабан 10 мг

в сут. в течение 31–39 сут. и бетриксабан 160 мг в сут., затем по 80 мг 1 раз/сут. в течение 35–42 сут. [19]. Согласно Российским рекомендациям, для длительной терапии рекомендуются низкомолекулярный гепарин эноксапарин (40 мг 1 раз/сут.) и ПОАК ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз/сут. и апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. вплоть до 30–45 сут. после выписки [13]. Препараты группы ПОАК имеют предпочтение перед эноксапарином из-за удобства перорального пути введения.

Важным подтверждением эффективности данного подхода явилось исследование Giannis, et al., в котором представлены результаты анализа отдалённых неблагоприятных событий у больных с COVID-19 через 90 сут. после выписки из стационара и эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска в течение 90 сут. после выписки [41]. Первичной конечной композитной точкой была сумма ВТЭ, АТ, общей смертности и больших кровотечений. Частота ВТЭ через 90 сут. составила 1,55%, АТ — 1,71%, смертность 4,83% и большие кровотечения — 1,73%. Первичная конечная точка составила 7,13% и она коррелировала с пожилым возрастом (ОШ: 3,66, 95% ДИ: 2,84–4,71), предшествующей ВТЭ (ОШ 2,99, 95% ДИ: 2,00–4,47), пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОШ: 2,22, 95% ДИ: 1,78–2,93), наличием хронической болезни почек (ОШ 2,10, 95% ДИ: 1,47–3,0), заболеваниями периферических артерий (ОШ 2,04, 95% ДИ: 1,10–3,80), окклюзией сонной артерии (ОШ: 2,02, 95% ДИ: 1,30–3,14) ≥ 4 баллов по шкале IMPROVE-VTE-DD (ОШ 1,51, 95% ДИ: 1,06–2,14) и наличием ишемической болезни сердца (ОШ 1,50, 95% ДИ: 1,04–2,17). Крупные кровотечения были диагностированы у 85 (1,73%) пациентов и 17,6% из них получали антикоагулянты после выписки. Антикоагуляция была достигнута с помощью ривароксабана, апиксабана и гораздо реже — низкомолекулярного гепарина эноксапарина и коррелировала со снижением первичной композитной конечной точки на 46% (ОШ: 0,54, 95% ДИ: 0,47–0,81).

Обсуждение

К настоящему времени хорошо известно, что COVID-19 вызывает протромботическое состояние в результате взаимодействия между иммунной, воспалительной и свертывающей системами у госпитализированных больных, что приводит к многократному увеличению риска развития внутрибольничных ВТЭ и АТ [4, 9]. Кроме того, данные аутопсии у госпитализированных пациентов с COVID-19 показали, что от 60% до 100% тромботических событий, включая ТЭЛА, сложно заподозрить до момента смерти, и они зачастую выявляются только при аутопсии [42, 43].

Имеются противоречивые данные о частоте тромбоэмболических событий и смерти после выписки госпитализированных пациентов с COVID-19.

Исследования ограничены небольшими размерами выборок, ретроспективным дизайном и нестандартизированным периодом follow-up наблюдения [38, 44]. У больных с высоким риском развития ВТЭ (включая пациентов с сепсисом/пневмонией, баллами шкалы IMPROVE-VTE ≥ 4 и повышенным уровнем D-димера) показано снижение риска тяжелых и смертельных тромбоемболий (включая АТ и ВТЭ) на 28–38% при использовании тромбопрофилактики после выписки из стационара с помощью ПОАК [7, 45] и даже 46% — в исследовании Giannis, et al. [41]. В последнем исследовании частота сердечно-сосудистых смертей составила 1–2%/мес., атеротромбоза — 0,6%/мес., ВТЭ — 0,5%/мес. и комбинированной конечной точки — 2–3% на протяжении 3-х мес. с прогрессивным снижением [41].

Руководства по антитромботическим препаратам и больничные протоколы для госпитализированных пациентов с COVID-19 различаются по проблемам антикоагулянтной терапии после выписки из стационара: в некоторых из них у пациентов с COVID-19 предлагается проведение пролонгированной антикоагулянтной терапии [4, 9, 10, 13, 15], в то время как в других — данная терапия не поддерживается [11, 12, 16]. В частности, Национальный институт здравоохранения (NIH) в США не рекомендует рутинную профилактику ВТЭ для пациентов с лёгким течением COVID-19 [12]. С другой стороны, Американское общество гематологов предлагает продолжить профилактику ВТЭ от COVID-19 на срок до 90 сут. после выписки [11]. Рекомендации Американского гематологического общества по профилактике ВТЭ у пациентов с медицинскими заболеваниями 2018г [11] и Американского Общества торакальных хирургов по профилактике ВТЭ у нехирургических пациентов 2012г на основе баланса потенциального риска и пользы даже у пациентов с высоким риском ВТЭ не рекомендуют расширять профилактику ВТЭ после выписки из больницы [46, 47]. Кроме того, существуют расхождения в выборе конкретных ПОАК для профилактики ВТЭ. Если FDA для этих целей ещё в “доковидную” пору рекомендовала приём бетриксабана и ривароксабана [48, 49], то российские рекомендации непосредственно для COVID-19 — 3 препарата: ривароксабан, дабигатран и апиксабан [13]. Для более точного определения показаний и противопоказаний, длительности и дозировки препаратов для антитромботической терапии после выписки из стационара у больных с COVID-19 требуются дополнительные рандомизированные контролируемые исследования.

В то же время следует придерживаться рационального назначения ПОАК. Тотальное назначение антикоагулянтов всем пациентам после выписки из стационара может увеличить риск “больших” кровотечений и, в частности, геморрагических инсультов. Известно,

что длительная антикоагулянтная терапия, например, при фибрилляции предсердий, может привести к повышению “больших” кровотечений в пределах 1,5%/год, однако в условиях поражения проницаемости сосудистой системы, эндотелиита, нарушения свёртывающей системы крови при COVID-19 может привести к повышению частоты и тяжести кровотечений. Поэтому необходимо соблюдать баланс риска и пользы антикоагулянтной терапии, прежде всего проводя селекцию пациентов, исходя из указанных выше критериев (шкала IMPROVE-VTE-DD).

Безусловно, решения по методологии проведения профилактики ВТЭ после выписки необходимо принимать не слепо, а индивидуально, следуя шкалам оценки риска, с учетом ФР пациента, включая ограниченную подвижность, риск развития кровотечения, сопутствующие заболевания, психический статус, комплаенс пациентов и др.

Заключение

1) COVID-19 сопровождается выраженной прокоагулянтной активностью, приводя к развитию АТ, ВТЭ, в т.ч. ТЭЛА, что обуславливает необходимость проведения антикоагулянтной терапии при средне-тяжелой и тяжелой степени течения заболевания как в стационаре, так и во многих случаях после выписки из него;

2) На стационарном этапе в соответствии с рекомендациями необходимо назначение антикоагулянт-

ной терапии в виде инфузии нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина в соответствующих дозировках;

3) После выписки из стационара в течение последующих нескольких месяцев у определённых категорий пациентов имеется высокий риск развития ВТЭ и, в меньшей степени, АТ. Риск неблагоприятных сосудистых событий и необходимость антикоагулянтной терапии рекомендуется оценивать с помощью шкалы IMPROVE-DD-VTE. Пролонгированная антикоагулянтная терапия у больных с высоким риском способна снизить риск возможного развития тромбоэмболических событий почти в 2 раза. В качестве антикоагулянтной терапии ПОАК рекомендованы из-за их безопасности и удобства дозирования;

4) В соответствии с рекомендациями Минздрава России антикоагулянтную терапию с использованием низкомолекулярного гепарина эноксапарина (40 мг 1 раз/сут.) или ПОАК (ривароксабан 10 мг 1 раз/сут., апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут.) у больных с COVID-19 необходимо применять в профилактических дозах в течение 30-45 сут. после выписки из стационара. Длительность данной терапии может быть укорочена/продолжена, исходя из динамики клинической ситуации.

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

Литература/References

- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al., Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(07):834-47. doi:10.1002/ajh.25829.
- Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJA. A review: does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of COVID-19? *Pulm Ther*. 2020;6(02):169-76. doi:10.1007/s41030-020-00118-5.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;75(23):2950-73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Hanif A, Khan S, Mantri N, et al. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. *Ann. Hematol*. 2020;99(10):2323-8. doi:10.1007/s00277-020-04216-x.
- Spyropoulos AC, Weitz JI. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism. *Circulation*. 2020;142(2):129-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048020.
- Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1858. doi:10.1093/eurheartj/ehaa254.
- Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open Companion J. Thromb. Haemost*. 2020;4(1):e59-e65. doi:10.1055/s-0040-1705137.
- Gerotziakas GT, Catalano M, Theodorou Y, et al.; Scientific Reviewer Committee. The COVID-19 Pandemic and the Need for an Integrated and Equitable Approach: An International Expert Consensus Paper. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):992-1007. doi:10.1055/a-1535-8807.
- American Society of Hematology. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19. 2020; <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality%20care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/>
- ash%20guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19. Accessed December 15, 2020.
- National Institutes of Health. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. Updated May 12, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctivetherapy/antithrombotic-therapy/>.
- Recommendations of the Ministry of Health on the treatment of coronavirus. Version No. 13 (14.10.2021). (In Russ.) Рекомендации Минздрава по лечению коронавируса. Версия № 13 (14.10.2021) <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
- Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti GM, et al. Long-Term Coronavirus Disease 2019 Complications in Inpatients and Outpatients: A One-Year Follow-up Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;16(8):ofab384. doi:10.1093/ofid/ofab384.
- Cohoon KP, Mahé G, Tafur AJ, Spyropoulos AC. Emergence of Institutional Antithrombotic Protocols for Coronavirus 2019. *Res. Pract. Thromb. Haemost*. 2020;4(4):510-7. doi:10.1002/rth2.12358.
- Moore LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19. *Chest*. 2020;158(3):1143-63. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559.
- Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. 2019 ASH surgical prophylaxis guideline. *Blood Adv*. 2019;3(23):3898-944. doi:10.1182/bloodadvances.2019000975.
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.
- NICE guideline: COVID-19 rapid guideline: vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>.
- Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(01):353. doi:10.1186/s13054-020-03062-7.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(02):631-7. doi:10.1002/path.1570.

23. Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2003;89(03):561-72.
24. Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(3):240-7. (In Russ.) Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240-7. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
25. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
26. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. More on COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(06):1060-1. doi:10.1111/bjh.16791.
27. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
28. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1738-42. doi:10.1111/jth.14850.
29. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98. doi:10.1007/s00134-020-06062-x.
30. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-4. doi:10.1111/jth.14830.
31. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-6. doi:10.1111/jth.14869.
32. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e2010478. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10478.
33. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
34. Biembengut IV, de Souza TACB. Coagulation modifiers targeting SARS-CoV-2 main protease Mpro for COVID-19 treatment: an in silico approach. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2020;115:e200179. doi:10.1590/0074-02760200179.
35. Eleftheriou P, Amanatidou D, Petrou A, Geronikaki A. In silico evaluation of the effectivity of approved protease inhibitors against the main protease of the novel SARS-CoV-2 virus. *Molecules.* 2020;25(11):E2529. doi:10.3390/molecules25112529.
36. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISTET). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167-9. doi:10.2450/2020.0083-20.
37. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259-64. doi:10.1038/s41586-021-03553-9.
38. Patel R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1342-6. doi:10.1182/blood.2020007938.
39. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Updated February 12, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html>.
41. Gianni D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021;20;137(20):2838-47. doi:10.1182/blood.2020010529.
42. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: Results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann. Intern. Med.* 2020;173:350-61. doi:10.7326/M20-2566.
43. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(4):268-77. doi:10.7326/L20-1206.
44. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1347-50. doi:10.1182/blood.2020008086.
45. Gibson CM, Korjian S, Chi G, et al. Comparison of Fatal or Irreversible Events With Extended-Duration Betrixaban Versus Standard Dose Enoxaparin in Acutely Ill Medical Patients: An APEX Trial Substudy. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(7):e006015. doi:10.1161/JAHA.117.006015.
46. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296.
47. Chiasakul T, Evans CR, Spyropoulos AC, et al. Extended vs. standard-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;184:58-61. doi:10.1016/j.thromres.2019.10.027.
48. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al.; APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-44. doi:10.1056/NEJMoa1601747.
49. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC; MAGELLAN Steering Committee. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1945-6. doi:10.1056/NEJMc1303641.



Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками

Смирнова А. Д., Новицкий А. В., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г.

Физическая активность является общепризнанным средством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, но в ряде случаев может быть фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. внезапной сердечной смерти (ВСС). В большинстве исследований анализируется взаимосвязь сердечно-сосудистых катастроф с объемами и общими направлениями физических упражнений, к тому же значительная часть рекомендаций и работ посвящена эффектам аэробных нагрузок, в то время как значение анаэробных упражнений остается дискуссионным. В обзоре анализируются работы, посвященные влиянию силовых нагрузок, таких как тяжелая атлетика, бодибилдинг, пауэрлифтинг и др., на состояние сердечно-сосудистой системы, а также их связь с ВСС и других сердечно-сосудистых событий. Дизайн и контингент анализируемых статей не позволили корректно провести их систематизацию, в этой связи обзор носит в большей мере аналитический характер.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, внезапная сердечная смерть, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, спорт, силовые тренировки.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Смирнова А. Д.* — студентка 6 курса специальности лечебное дело, ORCID: 0000-0001-9898-5458, Новицкий А. В. — ординатор 2 года специальности терапия, ORCID: 0000-0002-8587-5484, Шмойлова А. С. — ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7600-5655, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5205-7311.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ССС — сердечно-сосудистая система, ФР — фактор риска, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 04.03.2021

Рецензия получена 14.04.2021

Принята к публикации 02.11.2021



Для цитирования: Смирнова А. Д., Новицкий А. В., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г. Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4394. doi:10.15829/1560-4071-2021-4394

Risk of sudden cardiac death in strength training

Smirnova A. D., Novitsky A. V., Shmoilova A. S., Shvarts Yu. G.

Physical activity is a generally accepted means of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, but in some cases, it can be a risk factor for cardiovascular events, including sudden cardiac death (SCD). Most studies analyze the relationship of cardiovascular events with the volume and general directions of exercise. Besides, a significant part of the guidelines and studies are devoted to the effects of aerobic exercise, while the importance of anaerobic exercise remains controversial. The review analyzes works devoted to the influence of strength training, such as weightlifting, bodybuilding, powerlifting, etc., on the cardiovascular system, as well as their relationship with SCD and other cardiovascular events. The design and contingent of the analyzed papers did not allow them to be systematized correctly. Therefore, the review is largely analytical in nature.

Keywords: cardiovascular diseases, sudden cardiac death, hypertension, left ventricular hypertrophy, sports, strength training.

Relationships and Activities: none.

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

Smirnova A. D.* ORCID: 0000-0001-9898-5458, Novitsky A. V. ORCID: 0000-0002-8587-5484, Shmoilova A. S. ORCID: 0000-0002-7600-5655, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author: smirnovaald@yandex.ru

Received: 04.03.2021 **Revision Received:** 14.04.2021 **Accepted:** 02.11.2021

For citation: Smirnova A. D., Novitsky A. V., Shmoilova A. S., Shvarts Yu. G. Risk of sudden cardiac death in strength training. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4394. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4394

Регулярные физические упражнения помогают не только улучшить общее состояние здоровья, но и являются средством профилактики и лечения многих заболеваний. Постоянная и адекватная физическая активность улучшает когнитивные функции, снижает риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, диабета второго типа, некоторых форм рака, и, соответственно, улучшает качество жизни. Считается, что в среднем взрослый человек должен уделять аэробным нагрузкам не ме-

нее 150 мин в нед. и 2 дня и более отводить на укрепление мышечной системы [1].

Однако профессиональные спортсмены нередко доводят объем и интенсивность тренировок до предела с целью улучшения своих показателей. Несоблюдение баланса между нагрузкой и реабилитацией приводит к дезадаптации, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения различных заболеваний и травм [2, 3]. Одним из таких последствий может быть внезапная сердечная смерть (ВСС). По

разным оценкам частота ВСС колеблется от 1 на 100 тыс. до 1 на 5 тыс. спортсменов за год [4].

В этом аспекте в основном анализируются преимущества и риски аэробных нагрузок, однако аэробные упражнения становятся не менее популярными в наши дни. В этом обзоре особое внимание будет уделяться проблеме ВСС среди лиц, занимающихся силовыми нагрузками. К ним относятся такие виды спорта, как тяжелая атлетика, пауэрлифтинг, бокс, бодибилдинг, и некоторые другие [4, 5]. Необходимо также отметить, что значительный процент ВСС, особенно у немолодых спортсменов, обусловлен острой коронарной недостаточностью [6]. В этой связи основные факторы риска (ФР) коронарной болезни сердца нами будут рассматриваться в т.ч. как ФР ВСС у спортсменов.

Целью данного обзора является анализ вероятных факторов и маркеров риска ВСС среди спортсменов, занимающихся тренировками с отягощением, а также возможных взаимосвязей силовых нагрузок с вероятностью ВСС и/или острой коронарной недостаточностью.

В базах данных PubMed, Scopus, eLibrary был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: “внезапная сердечная смерть у спортсменов”, “силовые нагрузки”, “нагрузки с сопротивлением”, “артериальная гипертензия у атлетов”, “гипертрофия левого желудочка у спортсменов”, в то время как для англоязычных публикаций использовались такие сочетания, как “sudden cardiac death in athletes”, “resistance training and blood pressure”, “resistance training and arterial hypertension”, “sudden cardiac arrest in athletes”, “athletes and left ventricular hypertrophy”, включены результаты поиска с 1998 по 2021г. По результатам поиска было найдено 2820 статей, из которых было отобрано 326 публикаций, которые включали в себя полнотекстовые материалы и имели связь с заданной темой. Впоследствии было отобрано 48 статей, которые включали в себя данные, касающиеся конкретных силовых нагрузок, оценивающие ФР и маркеры различных сердечно-сосудистых катастроф. Дизайн и контингент указанных статей не позволили использовать статистические методы для эффективного объединения данных, в этой связи обзор носит в большей мере аналитический характер.

ВСС, механизмы и ФР

ВСС определяется как неожиданная смерть из-за сердечной причины, возникшая в течение часа после начала клинических симптомов. В 50% случаев летальный исход происходит у людей без установленной патологии [7, 8]. Оценка распространенности проблемы ВСС крайне затруднена в связи с ограниченными данными по этой теме. В эпидемиологических исследованиях ВСС у спортсме-

нов наибольшая частота этого явления фиксируется у представителей циклических видов спорта, футбола и т.п. [9]. Силовые виды спорта, как правило, либо не упоминаются вообще, либо не выделяются именно спортсмены, а анализируются лица, посещающие тренажерные залы. В целом из опубликованных исследований на эту тему можно сделать два заключения: силовые нагрузки не являются лидером по риску возникновения ВСС, проблема ВСС среди спортсменов, тренирующихся с сопротивлением, изучена крайне недостаточно.

Что касается патофизиологии, то, как известно, ВСС ассоциируется с наличием аритмогенного субстрата и возникновением, как правило, желудочковых тахикардий. Помимо самого субстрата необходимо наличие провоцирующих факторов, при этом возникает так называемый “идеальный шторм” — взаимодействие субстрата и триггера [10].

У молодых людей ВСС чаще возникает на фоне генетических и врожденных патологий, у людей старшего возраста — в 80% случаев на фоне хронических заболеваний. Однако установить конкретную причину зачастую бывает трудно у спортсменов всех возрастных групп, т.к. многие люди старшего возраста имеют не одну патологию сердечно-сосудистой системы (ССС), а заболевания у молодых лиц часто не имеют никаких структурных проявлений, в связи с чем не верифицируются даже при аутопсии [4, 7]. Наиболее частыми причинами у молодых спортсменов могут быть кардиомиопатии и каналопатии, диагностика которых может быть нередко затруднена [10, 11]. Наличие дополнительных предсердно-желудочковых соединений и нарушений проводимости в основном наследственно обусловлены, достаточно легко диагностируется, по поводу занятий спортом на фоне данных нарушений есть четкие рекомендации [4].

Довольно часто непосредственным пусковым механизмом ВСС является возникновение желудочковых тахикардий. Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями упоминается только один вид спорта, который необходимо избегать при постановке диагноза — профессиональное плавание. По данным Mert KU, et al. (2018) желудочковые тахикардии чаще встречаются у бодибилдеров, чем у людей из контрольной группы, не занимающихся спортом, но данное исследование ограничено количеством участников (n=35) и их молодым возрастом [12].

В группе немолодых спортсменов одной из частых причин фатальных желудочковых тахикардий является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности острый коронарный синдром. Говоря об этом заболевании, стоит уточнить, что данная патология также хорошо может выявляться при своевременном скрининге [13], и в этом плане важно следовать при-

нятым клиническим рекомендациям [5, 13] и предложениям ведущих экспертов.

Если рассматривать особенности субстрата, зависящие от вида спорта, то целесообразно выделить те моменты, которые в значительной мере зависят от специфики нагрузки и в меньшей — от врожденных нарушений, являющихся общей проблемой для всех спортсменов. Обобщая, можно выделить две модифицируемые причины ВСС: ремоделирование миокарда и его ишемию. Очевидно, удельный вес этих факторов у спортсменов разных возрастов и в зависимости от вида спорта будет отличаться [14, 15].

Провоцирующим фактором может служить любое событие, которое повышает нагрузку на ССС, в т.ч. и физическая активность. При занятиях спортом часто имеет место комбинация различных видов провоцирующих факторов: физический и эмоциональный стресс, водно-электролитные сдвиги, прием фармакологических препаратов и т.п. Важно также оценивать соответствие подготовленности спортсмена и интенсивности нагрузок [4, 6]. Все эти факторы вполне характерны для силовых видов спорта, особенно при подготовке к соревнованиям и во время оных.

Силовые нагрузки и ФР ВСС

Принято выделять две основных группы физических нагрузок: динамические (аэробные, упражнения на выносливость) и силовые (анаэробные, тренировки с сопротивлением) [11].

Силовые нагрузки заставляют мышцы работать против приложенной силы, в качестве которой часто выступают различные тяжелые предметы, либо собственный вес спортсмена. Во время таких тренировок преобладают процессы анаэробного гликолиза [11, 16]. Важно проанализировать особенности влияния таких нагрузок на гипертрофию миокарда с учетом способствующих этому факторов, в особенности артериальную гипертензию (АГ), а также на риск развития острой коронарной недостаточности. Последнее больше относится к спортсменам-ветеранам.

Тренировки с сопротивлением, как оказалось, оказывают положительное влияние на течение АГ [16]. По некоторым данным, такую нагрузку в качестве оздоровления можно использовать и дополнительно к аэробной 2-3 раза в нед., и в виде самостоятельных упражнений. При этом снижение артериального давления (АД) при силовых тренировках не уступает таковому при динамических нагрузках [16, 17]. По данным Neffernan KS, et al. (2013) помимо периферического АД явно снижается центральное аортальное давление у взрослых с высоким нормальным АД [18]. Исследование на животных показало, что снижение АД и улучшение сердечной функции происходит без гипертрофии сердечной мышцы, что может иметь терапевтическую значимость [19]. Следует отметить, что изменения АД непосредственно при

силовых тренировках изучены крайне недостаточно, не существует консенсуса о границах нормальной реакции АД на силовую нагрузку, в частности у лиц разного возраста. Не оценено значение чрезмерных отклонений АД в ответ на упражнения с сопротивлением в отношении риска сердечно-сосудистых катастроф, при этом вполне очевидно, что резкие колебания АД могут быть небезопасны, однако в целом данные литературы в большей мере свидетельствуют о позитивном влиянии силовых нагрузок на АД, что может косвенно указывать на уменьшение вероятности развития гипертрофии миокарда, одного из значимых ФР ВСС [20].

У лиц, занимающихся спортом, в ответ на упражнения развиваются структурные и функциональные изменения, которые принято называть “спортивным” сердцем. Согласно гипотезе Морганрота (1975), процессы ремоделирования сердца зависят от типа нагрузки: аэробные тренировки приводят к увеличению отделов сердца за счет увеличения конечного диастолического объема, а силовые тренировки приводят к утолщению миокарда [21]. Несмотря на распространенность данной гипотезы, существуют противоречивые ей данные, согласно которым толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) больше у спортсменов, занимающихся упражнениями на выносливость, что, вероятно, связано с разной интенсивностью нагрузок, а также с ограниченным количеством исследований [22, 23]. В то же время многие данные подтверждают преобладание утолщения стенки ЛЖ при силовых нагрузках над дилатацией [24]. Согласно Spence AL, et al. (2011) исследование левых отделов сердца при помощи ядерно-магнитной резонансной томографии показало, что масса ЛЖ и толщина межжелудочковой перегородки увеличивается при аэробных нагрузках и не изменяется при силовых, а увеличение конечного диастолического объема значительно ниже при силовых тренировках, что подтверждает часть гипотезы Морганрота [25]. Исходя из этого, риск внезапной смерти у лиц, тренирующихся с сопротивлением, очевидно может быть ниже, чем у тренирующихся на выносливость.

Необходимо отметить, что гипертрофию миокарда при занятиях спортом необходимо дифференцировать с гипертрофической кардиомиопатией, которая является несомненным риском ВСС и может также встречаться у спортсменов. Для “спортивного” сердца характерно меньшее изменение толщины стенки, а также более равномерное утолщение всех отделов, критерии дифференциальной диагностики четко прописаны [26, 27].

Также важно подчеркнуть, что если гипертрофия миокарда не является обязательным признаком спортивного сердца, тем более у спортсмена, тренирующихся с сопротивлением, то выявление у конкретного атлета гипертрофии миокарда можно

считать неблагоприятным признаком, прогностическое значение которого, конечно же, нуждается в уточнении.

Что касается ИБС, то согласно Mogharnasi M, et al. (2017) силовые и динамические тренировки одинаково снижают уровень холестерина, что позволяет предположить позитивное влияние данных видов нагрузок на развитие ИБС [28]. Помимо этого, экспериментальная работа с моделированием инфаркта миокарда хирургическим путем показала, что силовые тренировки могут улучшать сердечную функцию и процессы восстановления [29].

К этому можно добавить, что дозированные силовые тренировки оказывают положительное влияние на течение сердечной недостаточности. Даже тренировка одной мышечной группы в течение продолжительного времени может улучшить переносимость физической нагрузки [30]. Влияние силовых нагрузок на качество жизни при патологии сердечной мышцы и течение болезни остается спорным и малоизученным [31].

Тем не менее очевидно, что ненормированные нагрузки вне зависимости от их типа повышают риск ВСС, поэтому атлеты должны внимательно относиться к своему уровню подготовки и интенсивности выполняемых упражнений [32]. С другой стороны, отсутствие физических нагрузок негативно сказывается на течении сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. и риске острого коронарного синдрома и ВСС, даже при контроле других модифицируемых ФР [33].

Другим немаловажным ФР ВСС является прием анаболических стероидов [34]. Несмотря на то, что применение данных лекарственных средств запрещено в настоящее время на профессиональных соревнованиях, пока этот фактор исключить крайне затруднительно по различным причинам, особенно в силовых видах спорта, где требуется набор большой мышечной массы. Прием анаболических стероидов приводит к повышению АД, ремоделированию сердца и повышенному риску развития ИБС, что, в свою очередь, является ФР для развития ВСС [34, 35]. Проведенный иммуногистохимический анализ тканей сердца двух бодибилдеров, умерших после длительного приема стероидов, показал, что миоциты и эндотелиальные клетки претерпевают апоптоз, что и лежит в основе структурных изменений [36]. По данным D'Andrea A, et al. (2018) у бодибилдеров, принимающих анаболические стероиды, по сравнению с контрольной группой при проведении эхокардиографии наблюдалось более выраженное ремоделирование левого предсердия, связанное со снижением функциональных возможностей при физических нагрузках [37]. Согласно Barbosa Neto O, et al. (2018), у спортсменов, принимающих анаболические стероиды, помимо повышенного АД наблюдалось удлинение интервала QT в сердце по сравнению

с группой не принимающих стероиды, что очевидно может провоцировать ВСС [38]. Помимо этого, описан клинический случай, при котором прием стероидов привел к неишемической кардиомиопатии, что привело к снижению фракции выброса до 25-30% и отеку легких [39].

Следует отметить, что информация на данную тему ограничена количеством небольших когортных исследований и отсутствием крупномасштабных работ [40].

Можно констатировать, что на данном этапе механизмы адаптации ССС к силовым нагрузкам, в т.ч. и в контексте риска ВСС, мало изучены и требуют дальнейшего исследования [41].

Методы определения риска ВСС и занятия спортом

Основными задачами таких методов является выявление специфических нарушений проведения и ритма, гипертрофии миокарда, а также доклиническая диагностика коронарного атеросклероза.

Говоря о методах определения риска ВСС, в первую очередь стоит отметить электрокардиографию (ЭКГ), которая является общедоступным методом, легко применяемым для скрининга различных патологий ССС. Крайне важным является выявление известных маркеров риска ВСС на ЭКГ при допуске к занятиям спортом и контроле за занимающимися. К таким маркерам относятся удлинение интервала QT, продолжительность QRS, фрагментированные комплексы QRS, укороченный PQ и ранняя реполяризация, вариабельность и турбулентность сердечного ритма, изменения зубца Т и др. [42].

Как уже упоминалось, одним из состояний, приводящим к ВСС, является синдром удлиненного интервала QT. Диагностика данной патологии вызывает трудности, т.к. сама тренировка может привести к удлинению интервала QT, а брадикардия, наблюдаемая у спортсменов, может затруднить корректную оценку ЭКГ. Причиной удлинения может служить формирование "спортивного" сердца [43].

В современной литературе вышеуказанные изменения в основном описаны для спортсменов, занимающихся аэробной нагрузкой, у которых также наблюдается более выраженная гипертрофия ЛЖ. Наличие ЭКГ-признаков гипертрофии ЛЖ, таких как увеличение вольтажа зубцов R и нарушений реполяризации, ассоциируется с повышенным риском ВСС [42]. Tischer SG, et al. (2018) предполагают, что по большей части именно аэробные нагрузки влияют на реполяризацию, которую обнаруживают по зубцу Т на ЭКГ [44]. В отношении тренирующихся с сопротивлением достаточной информации в этом аспекте пока нет.

Кроме опасных желудочковых тахикардий, у спортсменов может чаще, чем у людей, ведущих неактив-

ный образ жизни, регистрироваться желудочковая экстрасистолия, что связано с ремоделированием сердца спортсмена. Тем не менее согласно Corrado D, et al. (2020) желудочковые экстрасистолы, возникающие (или сохраняющиеся) при высокой нагрузке и/или экстрасистолы, вызванные физической нагрузкой, могут сигнализировать об основном заболевании сердца и наличии аритмогенного субстрата, который в последствии может являться причиной ВСС [45].

В целом говорить об изменениях на ЭКГ в контексте ВСС именно у спортсменов, занимающихся силовой нагрузкой, представляется трудновыполнимым из-за недостаточного количества данных.

Очевидно, полезным является применение эхокардиографии, на которой можно обнаружить структурные изменения сердца, такие как гипертрофию миокарда, врожденные пороки и т.п. [22, 46]. Также изменения миокарда, связанные с риском ВСС, в т.ч. локальный фиброз, можно обнаружить при помощи ядерно-магнитной резонансной томографии [24].

Помимо инструментальных методов диагностики, Американская кардиологическая ассоциация предлагает использовать опросник (в рамках комплексного сбора анамнеза) и физическое обследование с целью выявления или возникновения подозрений на генетические и врожденные сердечно-сосудистые аномалии [47]. Также одним из наиболее простых и важных методов контроля эффективности и безопасности силовых тренировок является контроль АД непосредственно в течение тренировок и уточнение вариантов нормальной реакции на нагрузку, однако реакция организма в контексте АД отличается от таковой при аэробных упражнениях, что требует дальнейших исследований [16, 19].

Согласно “Национальным рекомендациям по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочному процессу” необходимо проводить скрининг с целью решения вопроса о допуске к занятиям спортом, в который должны входить анализ анамнеза, осмотра и регистрация поверхностной ЭКГ в 12 отведениях, а при выявлении каких-либо отклонений, не связанных с тренировочным процессом — углубленное медицинское обследование [48]. При этом стоит отметить, что указанные методы, как и ЭКГ с нагрузкой, обладают очень ограниченной диагностической и предсказательной ценностью и полностью не решают проблемы скрининга.

Для молодых людей, которые имеют более высокий риск ВСС и относительно понятный механизм

ее возникновения, часть экспертов считает полезным проведение компьютерной коронарографии, однако доступность этого метода пока не слишком велика [4, 12]. Основной же проблемой остается отсутствие какого-либо квалифицированного скрининга в значительном большинстве случаев при занятиях спортом, в т.ч. и силовыми его видами.

Следует также обратить внимание на то, что в настоящее время силовые нагрузки активно набирают свою популярность, и отсутствие надлежащего медицинского сопровождения может приводить к таким неблагоприятным последствиям, как сердечно-сосудистые катастрофы, в т.ч. и ВСС.

Заключение

На данном этапе изучения проблемы очевидно, что силовые нагрузки не входят в группу лидеров среди видов спорта, провоцирующих ВСС. Кроме известных наследственных факторов, предрасполагающих к ВСС, таких как каналопатии, нарушения проводимости и кардиомиопатия, актуальными для спортсменов, тренирующихся с отягощениями, могут являться гипертрофия миокарда и коронарная недостаточность. В настоящее время можно полагать, что силовые тренировки позитивно влияют на течение АГ, сердечной недостаточности и ИБС, возможно имея даже некоторые преимущества перед циклическими нагрузками. Последнее касается и такого весомого ФР ВСС, как гипертрофия ЛЖ. Также в настоящее время для всех спортсменов предлагают различные методы диагностики состояний, угрожающих ВСС, в частности для молодых лиц это компьютерная томография коронарных сосудов, однако по различным причинам не все спортсмены имеют доступ к полноценному медицинскому скринингу, что может приводить к несвоевременной постановке диагноза и соответствующим осложнениям — ВСС и острой коронарной недостаточности.

Таким образом, место силовых нагрузок в структуре ФР сердечно-сосудистых заболеваний и ВСС остается неуточненным, в первую очередь из-за ограниченного числа исследований. Остается также очевидным, что неадекватные по интенсивности силовые упражнения, прием анаболических стероидов атлетами, а также неконтролируемые сопутствующие и врожденные заболевания могут привести к неблагоприятным последствиям, в т.ч. и к ВСС.

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

Литература/References

- Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk (published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2014;64(14):1537). J Am Coll Cardiol. 2014;64(5):472-81. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.058.
- Soligard T, Schwelunus M, Alonso JM, et al. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. Br J Sports Med. 2016;50(17):1030-41. doi:10.1136/bjsports-2016-096581.
- Schwelunus M, Soligard T, Alonso JM, et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. Br J Sports Med. 2016;50(17):1043-52. doi:10.1136/bjsports-2016-096572.
- Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42(1):17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605.
- Morin DP, Homoud MK, Estes NAM 3rd. Prediction and Prevention of Sudden Cardiac Death. Card Electrophysiol Clin. 2017;9(4):631-8. doi:10.1016/j.ccep.2017.07.012.
- Marion E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation. 2011;124:672-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(2):176. doi:10.1016/j.rec.2016.01.001.
- Casa DJ, Stearns RL. Preventing Sudden Death in Sport & Physical Activity. Jones & Bartlett Learning, 2016. ISBN: 9781284077360.
- Bennie JA, De Cocker K, Teychenne MJ, et al. The epidemiology of aerobic physical activity and muscle-strengthening activity guideline adherence among 383,928 U.S. adults. Int J Behav Nutr Phys Act. 2019;16(1):34. doi:10.1186/s12966-019-0797-2.
- McElwee SK, Velasco A, Doppalapudi H. Mechanisms of sudden cardiac death. J Nucl Cardiol. 2016;23(6):1368-79. doi:10.1007/s12350-016-0600-6.
- Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. JAMA. 2018;320(19):2020-8. doi:10.1001/jama.2018.14854.
- Mert KU, Iğit S, Mert GÖ, et al. Noninvasive predictors of cardiac arrhythmias in bodybuilders. Rev Port Cardiol. 2018;37(8):693-701. doi:10.1016/j.repc.2018.01.010.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- El-Sherif N, Boutjdir M, Turitto G. Sudden Cardiac Death in Ischemic Heart Disease: Pathophysiology and Risk Stratification. Card Electrophysiol Clin. 2017;9(4):681-91. doi:10.1016/j.ccep.2017.08.003.
- Malhotra S, Canty JM Jr. Structural and Physiological Imaging to Predict the Risk of Lethal Ventricular Arrhythmias and Sudden Death. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(10):2049-64. doi:10.1016/j.jcmg.2019.05.034.
- MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, et al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2016;5(10):e003231. doi:10.1161/JAHA.116.003231.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (published correction appears in Eur Heart J. 2019;40(5):475). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Heffernan KS, Yoon ES, Sharmar JE, et al. Resistance exercise training reduces arterial reservoir pressure in older adults with prehypertension and hypertension. Hypertens Res. 2013;36(5):422-7. doi:10.1038/hr.2012.198.
- Perilhão MS, Krause Neto W, da Silva AA, et al. Linear periodization of strength training in blocks attenuates hypertension and diastolic dysfunction with normalization of myocardial collagen content in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 2020;38(1):73-81. doi:10.1097/HJH.0000000000002188.
- Niebauer J, Björjesson M, Carre F, et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2018;39(40):3664-71. doi:10.1093/eurheartj/ehy511.
- Grazioli G, Sanz M, Montserrat S, et al. Echocardiography in the evaluation of athletes. F1000Res. 2015;4:151. doi:10.12688/f1000research.6595.1.
- Naylor LH, George K, O'Driscoll G, Green DJ. The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. Sports Med. 2008;38(1):69-90. doi:10.2165/00007256-200838010-00006.
- Haykowsky MJ, Samuel TJ, Nelson MD, La Gerche A. Athlete's Heart: Is the Morganroth Hypothesis Obsolete? Heart Lung Circ. 2018;27(9):1037-41. doi:10.1016/j.hlc.2018.04.289.
- Utomi V, Oxborough D, Whyte GP, et al. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. Heart. 2013;99(23):1727-33. doi:10.1136/heartjnl-2012-303465.
- Spence AL, Naylor LH, Carter HH, et al. A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. J Physiol. 2011;589(Pt 2):5443-52. doi:10.1113/jphysiol.2011.217125.
- Brosnan MJ, Rakhit D. Differentiating Athlete's Heart From Cardiomyopathies — The Left Side. Heart Lung Circ. 2018;27(9):1052-62. doi:10.1016/j.hlc.2018.04.297.
- Abuli M, de la Garza MS, Sitges M. Differentiating Athlete's Heart from Left Ventricle Cardiomyopathies. J Cardiovasc Transl Res. 2020;13(3):265-73. doi:10.1007/s12265-020-10021-8.
- Mogharnasi M, Cheragh-Birjandi K, Cheragh-Birjandi S, Taheri Chadorneshin H. The effects of resistance and endurance training on risk factors of vascular inflammation and atherogenesis in non-athlete men. Interv Med Appl Sci. 2017;9(4):185-90. doi:10.1556/1646.9.2017.36.
- Garza MA, Wason EA, Cruger JR, et al. Strength training attenuates post-infarct cardiac dysfunction and remodeling. J Physiol Sci. 2019;69(3):523-30. doi:10.1007/s12576-019-00672-x.
- Jankowska EA, Węgrzynowska K, Superlak M, et al. The 12-week progressive quadriceps resistance training improves muscle strength, exercise capacity and quality of life in patients with stable chronic heart failure. Int J Cardiol. 2008;130(1):36-43. doi:10.1016/j.ijcard.2007.07.158.
- Hwang CL, Chien CL, Wu YT. Resistance training increases 6-minute walk distance in people with chronic heart failure: a systematic review. J Physiother. 2010;56(2):87-96. doi:10.1016/s1836-9553(10)70038-2.
- Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J. 2015;36(23):1445-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv090.
- Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70(14):1689-700. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.017.
- Junior JFCR, Silva AS, Cardoso GA, et al. Androgenic-anabolic steroids inhibited post-exercise hypotension: a case control study. Braz J Phys Ther. 2018;22(1):77-81. doi:10.1016/j.bjpt.2017.07.001.
- Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. Prog Cardiovasc Dis. 1998;41(1):1-15. doi:10.1016/s0033-0620(98)80019-4.
- Cecchi R, Muciaccia B, Ciallella C, et al. Ventricular androgenic-anabolic steroid-related remodeling: an immunohistochemical study. Int J Legal Med. 2017;131(6):1589-95. doi:10.1007/s00414-017-1589-3.
- D'Andrea A, Radmilovic J, Caselli S, et al. Left atrial myocardial dysfunction after chronic abuse of anabolic androgenic steroids: a speckle tracking echocardiography analysis (published correction appears in Int J Cardiovasc Imaging. 2018). Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(10):1549-59. doi:10.1007/s10554-018-1370-9.
- Barbosa Neto O, da Mota GR, De Sordi CC, et al. Long-term anabolic steroids in male bodybuilders induce cardiovascular structural and autonomic abnormalities. Clin Auton Res. 2018;28(2):231-44. doi:10.1007/s10286-017-0470-2.
- Garner O, Iardino A, Ramirez A, Yakoby M. Cardiomyopathy induced by anabolic-androgenic steroid abuse. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2017223891. doi:10.1136/bcr-2017-223891.
- Angell P, Chester N, Green D, et al. Anabolic steroids and cardiovascular risk. Sports Med. 2012;42(2):119-34. doi:10.2165/11598060-000000000-00000.
- Melo SFS, da Silva Júnior ND, Barauna VG, Oliveira EM. Cardiovascular Adaptations Induced by Resistance Training in Animal Models. Int J Med Sci. 2018;15(4):403-10. doi:10.7150/ijms.23150.
- Abdelghani SA, Rosenthal TM, Morin DP. Surface Electrocardiogram Predictors of Sudden Cardiac Arrest. Ochsner J. 2016;16(3):280-9.
- Saarel EV, Law I, Berul CI, et al. Safety of Sports for Young Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: Long-Term Results of the Multinational ICD Sports Registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11(11): e006305. doi:10.1161/CIRCEP.118.006305.
- Tischer SG, Graff C, Ellervik C, et al. Influence of type of sport on cardiac repolarization assessed by electrocardiographic T-wave morphology combination score. J Electrocardiol. 2018;51(2):296-302. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.09.010.
- Corrado D, Drezner JA, D'Ascenzi F, Zorzi A. How to evaluate premature ventricular beats in the athlete: critical review and proposal of a diagnostic algorithm. Br J Sports Med. 2020;54(19):1142-8. doi:10.1136/bjsports-2018-100529.
- Barbier J, Ville N, Kervio G, et al. Sports-specific features of athlete's heart and their relation to echocardiographic parameters. Herz. 2006;31(6):531-43. doi:10.1007/s00059-006-2862-2.
- Maron BJ, Levine BD, Washington RL, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2356-61. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.034.
- Boytsov SA, Kolos IP, Lidov PI, Smolensky AV. National recommendations on the admission of athletes with deviations from the cardiovascular system to the training and competitive process. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(6):4-60. (In Russ.) Бойцов С.А., Колос И.П., Лидов П.И., Смоленский А.В. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(6):4-60.

Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой

Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П., Наумова К.В., Фатенкова Е.С.

Статья посвящена современному представлению о развитии эндотелиальной дисфункции, роли гипергомоцистеинемии и, как следствие, артериальной гипертензии у пациентов с множественной миеломой, получающих полихимиотерапию. Учитывая, что возможности стандартного обследования не позволяют идентифицировать субклиническую дисфункцию эндотелия, необходимо использование специфических методик, в частности определение уровня гомоцистеина для мониторинга функции эндотелиоцитов.

Целью данного обзора является обобщение современных представлений об этиологии артериальной гипертензии и перспективах выявления ранних, субклинических изменений функции эндотелия, в т.ч. у пациентов с множественной миеломой.

Оценка наличия эндотелиальной дисфункции может быть полезна для определения именно субклинических стадий сердечно-сосудистой патологии с целью стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, гомоцистеин, MTHFR, MMP-2, MMP-9, H₂S, множественная миелома.

Отношения и деятельность: нет.

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

Давыдкин И.Л. — д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Мордвинова Е.В.* — ассистент, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поли-

клинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-6281-6385, Кузьмина Т.П. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-5378-5687, Наумова К.В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-3170-1881, Фатенкова Е.С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-5545-1886.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): liza.mordvinova.94@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АФК — активные формы кислорода, ГЦ — гомоцистеин, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ММ — множественная миелома, ММП — матриксные металлопротеиназы, МС — метионинсинтаза, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — фолиевая кислота, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭК — эндотелиальные клетки, ЭТ-1 — эндотелин-1, MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза.

Рукопись получена 02.07.2021

Рецензия получена 15.07.2021

Принята к публикации 02.11.2021



Для цитирования: Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П., Наумова К.В., Фатенкова Е.С. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4573. doi:10.15829/1560-4071-2021-4573

Role of homocysteine metabolism in the development of endothelial dysfunction and hypertension in patients with multiple myeloma

Davydkin I. L., Mordvinova E. V., Kuzmina T. P., Naumova K. V., Fatenkova E. S.

The article is devoted to the modern understanding of endothelial dysfunction development, the role of hyperhomocysteinemia, and, as a consequence, hypertension in patients with multiple myeloma receiving multiagent chemotherapy. Considering that the potential of a standard examination does not allow identifying subclinical endothelial dysfunction, using specific techniques is necessary, in particular, to determine the homocysteine level to monitor the endothelial function.

The aim of this review was to summarize the current understanding of hypertension etiology and prospects for detecting early, subclinical endothelial changes, including in patients with multiple myeloma.

Assessment of endothelial dysfunction can be useful for detecting precisely the subclinical cardiovascular disease in order to stratify the risk of developing cardiovascular events in patients receiving multiagent chemotherapy.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, hypertension, homocysteine, MTHFR, MMP-2, MMP-9, H₂S, multiple myeloma.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Mordvinova E. V.* ORCID: 0000-0002-6281-6385, Kuzmina T. P. ORCID: 0000-0002-5378-5687, Naumova K. V. ORCID: 0000-0003-3170-1881, Fatenkova E. S. ORCID: 0000-0001-5545-1886.

*Corresponding author: liza.mordvinova.94@mail.ru

Received: 02.07.2021 **Revision Received:** 15.07.2021 **Accepted:** 02.11.2021

For citation: Davydkin I. L., Mordvinova E. V., Kuzmina T. P., Naumova K. V., Fatenkova E. S. Role of homocysteine metabolism in the development of endothelial dysfunction and hypertension in patients with multiple myeloma. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4573. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4573

Множественная миелома (ММ) — это гематологическая злокачественная опухоль, при которой патологические плазматические клетки накапливаются в костном мозге. Средний возраст впервые выявлен-

ных пациентов составляет 70 лет [1]. Выживаемость пациентов с ММ значительно увеличилась за последние несколько десятилетий [2]. Это увеличение соответствует внедрению в практическое здравоохра-

нение и повышению доступности современных методов лечения ММ, включая ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), иммуномодулирующие препараты (леналидомид, помалидомид), моноклональные антитела, направленные на CD38 (дара-тумаб) и SLAMF7 (элотузумаб) и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [3]. Тем не менее их влияние на сердечно-сосудистую систему может значительно снизить качество жизни и сократить ее продолжительность после достижения ремиссии в связи с развитием кардиоваскулярной токсичности.

Мировой анализ 32193 пациентов с впервые установленным диагнозом и рецидивом ММ описал высокую распространенность сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, частота которых составила 72% [4]. Клинический спектр кардиоваскулярной токсичности очень широк и включает артериальную гипертензию (АГ), аритмии и сердечную недостаточность (СН) [5]. В когортном ретроспективном исследовании, в котором были проанализированы данные <9 тыс. человек, были выявлены наиболее часто встречающиеся сердечно-сосудистые события у больных ММ, по сравнению с контрольной группой. Оказалось, что и в той, и в другой группе чаще всего наблюдается развитие АГ. АГ — самая частая причина смертности во всем мире и значимая проблема общественного здравоохранения, ее распространенность заметно увеличивается с возрастом. Причинами её развития среди пациентов с ММ являются и возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, т.к. средний возраст данных пациентов составляет 70 лет, и проявления самой ММ, ассоциированной с развитием анемии, синдрома гипервизкозности, гиперкальциемии и последствия противоопухолевой терапии, а также безусловно особенности образа жизни (курение, гиподинамия, диета с преобладанием белка, чрезмерное употребление поваренной соли) [6].

Целью данного обзора литературы является обобщение современных представлений об этиологии АГ и перспективах выявления ранних, субклинических изменений функции эндотелия, в т.ч. у пациентов с ММ. Нами был выполнен поиск результатов клинических исследований по изучению функции эндотелия у пациентов с ММ в системе PubMed с 1 января 2011г до 01 июля 2021г (за последние 10 лет), основанный на следующих терминах: эндотелий, эндотелиальная дисфункция (ЭД), гомоцистеин (ГЦ), метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), MMP-2, MMP-9, H₂S, АГ, ММ. Полнотекстовые версии статей оценивались качественно и суммировались описательно.

Вазорегулирующая функция эндотелия сосудов

В прошлом эндотелий считался исключительно механическим барьером. Сегодня известно, что эндотелий — это ткань, регулирующая тонус сосудов, кле-

точный рост и взаимодействие между форменными элементами крови и сосудистой стенкой. Эндотелий жизненно необходим для поддержания сосудистого гомеостаза, и его функциональная целостность является фундаментальным элементом здоровья сосудов [7]. Тонус сосудов регулируется предсердным натрийуретическим пептидом, эйкозаноидами, стероидами надпочечников, экскретирующими натрий и воду, а также за счет неврологического контроля, калликреин-кининовой системы и рено-медуллярной эндотелиальной системы. Такие молекулы, как эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II, тромбосан А2, фактор роста эндотелия сосудов и реактивные формы кислорода, известны как производные от эндотелия вазоконстрикторные факторы, тогда как NO и простациклин известны как вазодилатационные факторы [8]. В 1998г получение Нобелевской премии Ф. Мурадом, Р. Ферчготтом и Л. Игнарро в области физиологии и медицины “за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы” стало поворотным моментом в развитии эндотелиологии — изучении роли нарушения функций эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Эндотелиальные клетки постоянно подвергаются воздействию циркулирующей крови и должны функционировать так, чтобы регулировать и удовлетворять потребности в кислороде и питательных веществах подлежащие ткани. В здоровых эндотелиальных клетках баланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами сохраняется. Однако по различным причинам, таким как гипергликемия, гиперлипидемия, психоэмоциональный стресс, а также старение и воздействие определенных лекарств, в т.ч. и химиопрепаратов, может происходить изменение метаболизма оксида азота (NO) или нарушение баланса вазопрессорных и вазорелаксирующих эндотелиальных факторов, что определяется как ЭД [9]. Данное состояние заметно влияет на общую целостность и функцию сердечно-сосудистой системы. ЭД является ранним предиктором атеросклероза и будущих сердечно-сосудистых событий (табл. 1) [10]. Основными маркерами ЭД считают снижение синтеза эндотелиального NO, повышение уровней ЭТ-1, циркулирующего фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, ГЦ, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и др. [11]. Известны четыре основных типа нарушения функции эндотелия: вазомоторный, тромбофилический, адгезивный и ангиогенный. Оценка вазомоторной функции эндотелия включает в себя, главным образом, определение содержания в крови продуцируемых им вазоактивных веществ (NO и ЭТ-1, простациклина и тромбосана А2), либо их более стабильных производных.

Таблица 1

**Факторы, вызывающие ЭД, и вмешательства,
улучшающие функциональное состояние эндотелия**

Факторы, связанные с эндотелиальной дисфункцией	Вмешательства, улучшающие функцию эндотелия
Пожилые возраст	L-аргинин
Мужской пол	Антиоксиданты
Семейный анамнез ишемической болезни сердца	Отказ от курения
Курение	Снижение уровня холестерина
Повышенный уровень общего холестерина	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови	Физическая нагрузка
Гипертония	Средиземноморская диета
Повышенный уровень гомоцистеина	
Сахарный диабет	
Ожирение	
Нарушения диеты	

Самым мощным естественным вазоконстриктором является ЭТ. В норме он синтезируется при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином и вазопрессином. ЭТ регулирует две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление) за счет действия на разные рецепторы. При воздействии на ЕТА-рецепторы, расположенные на миоцитах сосудов, происходит сужение их просвета. В то же время активация ЕТВ-рецепторов эндотелия стимулирует синтез NO, что способствует расширению просвета сосудов [12].

На сегодняшний день известно, что ЭД является ключевым компонентом патогенеза АГ, которая, в свою очередь, является одним из основных факторов риска (ФР) развития других ССЗ и их осложнений у пациентов с ММ [13]. Подтверждением этого является то, что большинство сердечно-сосудистых осложнений являются преходящими, например, уровень натрийуретического пептида после прекращения лечения может вернуться к значению, близкому к исходному. В проспективном обсервационном исследовании, в котором наблюдали за пациентами, получавшими карфилзомиб и бортезомиб, и наблюдали за ССЗ с использованием сердечных биомаркеров и эхокардиографии. При приеме карфилзомиба наблюдались СН, гипертония, аритмия, ишемическая болезнь сердца и легочная гипертензия, но большинство из этих кардиотоксических эффектов были временными и обратимыми. Следует отметить, что частота ССЗ в этой популяции была выше, чем в клинических испытаниях, в которых участвовали здоровые пациенты [14].

АГ и её этиология

АГ является серьезной проблемой здоровья во всем мире, от которой страдает <1 млрд человек, и, по оценке Kearney PM, et al., к 2025г данная патология будет встречаться более чем у 29,2% взрослого населения [15]. Кроме того, порядка 9 млн смертей в год происходит по причинам, связанным с гипер-

тонией. АГ — это один из главных ФР развития ССЗ и основной источник бремени глобального здравоохранения [16]. Это подтверждено результатами Фрамингемского исследования сердца, которое свидетельствует о том, что гипертония предшествовала развитию СН у 91% пациентов. Риск развития СН у гипертоников по сравнению с нормотензивными людьми был почти в 2 раза выше у мужчин и в 3 раза выше у женщин [17]. АГ имеет сложную патофизиологическую основу, при которой генетические факторы и факторы окружающей среды сочетаются с множеством физиологических путей и механизмов, что в конечном итоге формирует фенотип. Эпидемиологические исследования позволили выявить многие ФР, которые способствуют развитию первичной АГ. Их можно разделить на модифицируемые (ожирение и избыточный вес, диета с избытком соли, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем и гипергомоцистеинемия) и немодифицируемые ФР (генетические и этнические факторы, возраст и пол) [18].

Одной из причин развития АГ, в т.ч. у больных ММ, является сосудистое клеточное старение, процесс, в котором сосудистые клетки прекращают делиться и претерпевают характерные фенотипические изменения [19]. По данным Hohensinner PJ, et al., старение эндотелиальных клеток (ЭК) играет ключевую роль в старении сосудов, ведущему к инициации и прогрессированию ССЗ [20]. При старении и увеличивающейся жесткости артерий систолическое давление имеет тенденцию к увеличению, тогда как диастолическое давление — к снижению, и это патофизиологическое явление повышает пульсовое давление и скорость пульсовой волны в аорте. Понятие сосудистого старения неразрывно связано с функциональными и структурными изменениями преимущественно артериальной сосудистой сети. Повышенное систолическое давление увеличивает остаточную нагрузку на левый желудочек с соот-

ветствующим увеличением потребности кислорода в миокарде. Падение диастолического давления снижает перфузию коронарного кровообращения во время диастолы. Эти следствия артериальной ригидности, повышенного систолического давления и пониженного диастолического давления усугубляют гипертрофию левого желудочка, ишемию миокарда, ремоделирование и другие сердечно-сосудистые осложнения у стареющих людей. В патогенезе сосудистого старения выделяют ряд молекулярно-генетических механизмов: клеточная и митохондриальная дисфункция, ЭД, истощение пула прогениторных клеток, укорочение и повреждение теломер, а также хроническое воспаление [21]. Возникающая с возрастом дисфункция митохондрий, в основе которой лежит повреждение митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), приводит к нарушению равновесия между антиоксидантными системами и производством активных форм кислорода, что вызывает окислительный стресс [22].

Известно, что ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилозомиб), применяемые в качестве первой линии противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, вводимые в терапевтических дозах, приводят к увеличению убиквитилированных белков, что указывает на внутриклеточное накопление неправильно свернутых потенциально токсичных белков, а также на активацию протеинкиназы В альфа, ядерного фактора (NF-κB) и пути NFAT-кальциневрина, которые приводят к миокардиальной гипертрофии. В совокупности, активация NF-κB, снижение экспрессии адениннуклеотидтранслоказы типа 1 (ANT1) и внутриклеточные убиквитилированные белки нарушают внутриклеточную передачу сигналов и вызывают митохондриальную дисфункцию, приводящую к продукции реактивных форм кислорода и ультраструктурным изменениям [23].

Окислительный стресс также имеет решающее значение для увеличения экспрессии генов матриксных металлопротеиназ (ММП) и их активности, что влияет на их способность протеолизировать как вне-, так и внутриклеточные белки в гладкомышечных сосудистых клетках [24]. Однако кроме окислительного стресса существуют также другие стимулы, вызывающие экспрессию и активацию ММП, к ним относятся: воспаление, ангиотензин II и гемодинамические силы [25].

ММП представляют собой большое количество эндопептидаз, участвующих в деградации белка внеклеточного матрикса путем расщепления внутренних пептидных связей. Каждая ММП имеет конкретную мишень, которая определяет ее название, например, коллагеназа, желатиназа, стромелизин и матрилизин. У человека известно <20 ММП, разделенных на 6 групп в соответствии с их структурой и субстратной специфичностью [26]. ММП-7 — наименьшая из них (молекулярная масса 28 кДа),

представляет собой секретируемый матрилизин со специфичностью в отношении широкого диапазона субстратов (а именно фибронектина, эластина, коллагена IV типа, и протеогликаны). ММП7 расщепляет внеклеточные субстраты (например, прогепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, Fas-лиганд, Е-кадгерин, β2-адренергический рецептор и фактор некроза опухоли-α) и активирует другие ММП (а именно про-ММП-2 и про-ММП-9). Уровни ММП-7 в сыворотке/плазме повышаются при некоторых типах рака, атеросклерозе, гипертонии, хронической болезни почек и сахарном диабете [27]. ММП-2 и ММП-9 относятся к группе желатиназ и участвуют в патогенезе широкого спектра ССЗ [28]. Хотя ММП-2 и ММП-9 относятся к одной группе, между ними есть некоторые различия. ММП-2 продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками и остеобластами и участвует в физиологическом ремоделировании ткани (например, во время роста), в то время как ММП-9 высвобождается из полиморфноядерных лейкоцитов, эпителиальных клеток и активированных моноцитов, что усиливается патологическими стимулами [29]. Стромелизин-1 (ММП-3) и -2 (ММП-10) разрушают фибронектин, ламинин, желатины-I, III, IV и V, волокна коллагена и протеогликаны. А матрилизины могут гидролизовать фибронектин, желатины и расщеплять плазминоген с образованием фрагмента, который ингибирует ангиогенез. ММП мембранного типа (MT-ММП), трансмембранные или заякоренные GPI (гликозилфосфатидилинозитол) могут разрушать коллаген I, II и III типов и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса [30]. Martinez-Lemus LA, et al. обнаружили ускоренный оборот и отложение компонентов внеклеточного матрикса в сосудистой стенке пациентов с гипертонией, в основном индуцируемые ММП. Кроме того, ММП расщепляют большую молекулу ЭТ, образуя более мелкие вазоактивные фрагменты с последующей активацией гладкомышечных клеток сосудов и вазоконстрикцией [31].

Таким образом, циркулирующие плазменные факторы, сосудистый эндотелий, гладкомышечный аппарат сосудов и гомеостаз внеклеточного матрикса скоординировано влияют на функции сосудов. Изменение любого из этих компонентов может привести к нарушению реакции сосуда на стресс и к развитию АГ. Одним из таких циркулирующих факторов является ГЦ в плазме [32].

Множество исследований продемонстрировало, что ССЗ, в т.ч. АГ, сопровождаются дефицитом фолиевой кислоты (ФК) и гипергомоцистеинемией [33].

Продукты фолатного цикла

Гипергомоцистеинемия характеризуется аномально высоким уровнем ГЦ в крови, обычно определяемым как <15 мкмоль/л. Крупное эпидемиологическое исследование (NHANES III) [34] выявило, что

повышение уровня ГЦ в плазме на каждые 5 ммоль/л увеличивает систолическое и диастолическое артериальное давление на 0,7 и 0,5 мм рт.ст., соответственно, у мужчин, и на 1,2 и 0,7 мм рт.ст., соответственно, у женщин [35]. А согласно данным метаанализа, увеличение ГЦ в крови на 5 ммоль/л увеличивает вероятность инсульта на 59% [36]. По данным большого исследования, мужчины чаще, чем женщины страдают так называемой гипертонией Н-типа (связанной с гипергомоцистеинемией). Возраст, высокий индекс массы тела, высокий уровень общего холестерина и высокий уровень глюкозы являются ФР гипертонии Н-типа у здоровых людей и людей с гипергомоцистеинемией [37].

ГЦ представляет собой тиоловую аминокислоту, синтезируемую из метионина и метаболизирующуюся двумя разными путями: либо путем преобразования в метионин путем реметилирования, либо путем транссульфурации с участием цистеина и сероводорода (H_2S). Уровень ГЦ и H_2S регулируется друг другом, в связи с чем метаболический дисбаланс ГЦ и H_2S делает соотношение H_2S /ГЦ потенциально надежным биомаркером ССЗ [38]. Цистатионин-β-синтаза (CBS), цистатионинлиаза (CSE) и 5,10-MTHFR являются ключевыми ферментами, участвующими в метаболизме ГЦ с витамином B_6 , витамином B_{12} и ФК в качестве кофакторов [39]. Основным механизмом развития, в частности, нейротоксичности, вызванной ГЦ, является дисфункция митохондрий [40]. Являясь основным источником эндогенных активных форм кислорода (АФК), митохондрии вносят значительный вклад в избыточное образование АФК, индуцированное ГЦ, и, как было показано, они являются важной мишенью для H_2S . В исследованиях ЭК головного мозга мышей (bEnd3) Kumar M, et al. продемонстрировали, что ГЦ вызывает повышенную регуляцию N-метил-D-аспартата (NMDA-R1), рецептора для ГЦ, за счет увеличения метилирования ДНК, что приводит к сверхэкспрессии NOX-4 и выработке митохондриального супероксида. Обработка гидросульфидом натрия (NaHS) подавляет экспрессию NMDA-R1, поддерживает целостность митохондрий и ослабляет митохондриальный редокс-стресс, вызванный ГЦ. Снижение митохондриальной токсичности с помощью NaHS за счет антагонизма NMDA-R1 защищает целостность и функцию ЭК, что подтверждается сохранением экспрессии eNOS и ЭТ-1. Более того, эксперименты по модуляции цистатионинлиазы дополнительно продемонстрировали роль эндогенного H_2S в ингибировании образования митохондриального супероксида и митохондриальной токсичности. Исследования *in vitro* изолированных митохондрий из ЭК аорты мышей показали, что ГЦ увеличивает производство АФК, особенно H_2O_2 , в митохондриях, что связано с усилением митофагии [41]. Такое влияние избытка ГЦ

усугубляется широким использованием среди больных ММ схем терапии на основе ингибиторов протеасом, которые также вызывают развитие окислительного стресса.

Повышение уровня ГЦ в плазме может быть следствием генетических аномалий и также обусловлено внешними факторами. Повышенный уровень ГЦ в крови может отражать дефицит ФК, витамина B_6 или витамина B_{12} . Уровни ГЦ обратно пропорциональны потреблению ФК, достигая стабильного исходного уровня, когда потребление ФК превышает 400 мкг/сут. [42]. Витамин B_6 является более слабым фактором, определяющим уровень ГЦ. Некоторые лекарственные средства, используемые для лечения гиперхолестеринемии, такие как фибраты и никотиновая кислота, могут повышать уровень ГЦ ~30%, однако клиническое значение этого недостаточно изучено [43]. Метформин тоже связан с гипергомоцистеинемией, как и метотрексат [44]. Курение сигарет также может повышать уровень ГЦ в крови [45]. Наиболее распространенная форма генетической гипергомоцистеинемии возникает в результате продукции термолабильного варианта MTHFR со сниженной ферментативной активностью. Например, в США 30% населения гетерозиготны по термолабильному варианту MTHFR и 10% гомозиготны [46].

Исследования, в ходе которых были обследованы лица с генетически детерминированным повышением уровня ГЦ в плазме крови для оценки риска развития ССЗ, противоречивы [47]. Например, в метаанализе 40 наблюдательных исследований с участием 11162 пациентов, гомозиготных (ТТ) по термолабильному варианту MTHFR, и 12758 сопоставимых пациентов группы контроля, генотип MTHFR ТТ был связан с более высоким риском развития ишемической болезни сердца (отношение шансов 1,16, 95% доверительный интервал 1,05-1,28) [48]. При этом последующий метаанализ общегеномных ассоциативных исследований, включающих 31400 случаев пациентов и 92927 обследуемых контрольной группы, не выявил связи между генетической оценкой риска гомоцистеинрегулирующих генов и ишемической болезни сердца [49]. Известно, что метионин-синтаза (МС) катализирует перенос метильной группы от 5-метил-тетрагидрофолата к ГЦ, который дает тетрагидрофолат и метионин. Полиморфизм МС A2756G, как полагают, снижает активность фермента и увеличивает уровни ГЦ и гипометилирование ДНК. А полиморфизм редуктазы МС (MTRR) A66G, которая требуется для восстановительного метилирования кобаламина, активированного кофактора для МС, который катализирует реметилирование ГЦ до метионина, был связан с повышенным уровнем ГЦ в генотипе АА по сравнению с другими генотипами среди 601 обследованного здорового мужчины Северной Ирландии [50].

Заключение

Итак, повышенный уровень ГЦ в плазме ассоциирован с увеличением риска развития АГ, ССЗ и cerebrovasкулярных заболеваний. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы первичные атерогенные и протромботические свойства ГЦ, что позволяет предположить возможный механизм этих ассоциаций. Однако в ряде исследований было выявлено, что снижение уровня ГЦ с добавлением витаминов группы В не предотвращает возникновение ССЗ, что указывает на гораздо более сложную организацию регуляции сосудистого тонуса [43]. Таким образом, мы считаем целесообразным проводить оценку уровней ГЦ среди пациентов с АГ и ММ, что будет способствовать дальнейшему обсуждению диагностических подходов и рациональных схем фармакотерапии у данного контингента больных.

В заключение следует отметить, что АГ у онкологических больных является клинически значимой про-

блемой. Нельзя недооценивать ее наличие у данной группы пациентов. Верифицированная ММ не должна побуждать врачей и самих пациентов к восприятию гипертонии как менее важного патологического состояния, т.к. достижение ремиссии не исключает манифестации ССЗ, в основе развития которых лежит ЭД.

Хорошо контролируемые значения АД снижают риск кардио- и эндотелиотоксического эффекта противоопухолевых препаратов. А понимание механизмов развития ЭД, лежащей в основе развития АГ, в частности у больных ММ, имеет важное значение для оценки сердечно-сосудистого риска и применения эффективных фармакологических подходов с целью профилактики и лечения осложнений среди данной категории больных.

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

Литература/References

- Mendeleva LP, Votyakova OM, Rehkina IG, et al.; Association of Oncologists of Russia, National Hematological Society, Society of Oncohematologists. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. Moscow. 2020. p. 222. (In Russ.) Менделеева Л.П., Вотьякова О.М., Рехтина И.Г. и др.; Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Общество онкогематологов. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Москва. 2020. 222 с.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: Cancer J Clin. 2016;66:7-30. doi:10.3322/caac.21332.
- Davydov IL, Mordvinova EV, Kuz'mina TP. Infectious complications in multiple myeloma in the current epidemiological setting: a literature review. Clinical oncohematology. 2021;14(3):386-90. (In Russ.) Давыдов И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П. Инфекционные осложнения при множественной миеломе в условиях современной эпидемиологической обстановки: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):386-90. doi:10.21320/2500-2139-2021-14-3-386-390.
- Heitner SB, Minnier J, Naher A, et al. Bortezomib-based Chemotherapy for Multiple Myeloma Patients Without Comorbid Cardiovascular Disease Shows No Cardiotoxicity. Scott Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2018;18(12):796-802. doi:10.1016/j.cml.2018.08.004.
- Berliner D, Beutel G, Bauersachs J, et al. Echocardiography and biomarkers for the diagnosis of cardiotoxicity. Herz. 2020;45(7):637-44. doi:10.1007/s00059-020-04957-5.
- Kistler KD, Kalman J, Sahni G, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2017;17(2):89-96.e3. doi:10.1016/j.cml.2016.11.009.
- Khan AA, Thomas GN, Lip GYH, et al. Endothelial function in patients with atrial Fibrillation. Annals of Medicine. 2020;52(1-2):1-11. doi:10.1080/07853890.2019.1711158.
- Dawes MG, Bartlett G, Coats AJ, et al. Comparing the effects of white coat hypertension and sustained hypertension on mortality in a UK primary care setting. Ann Fam Med. 2008;6(5):390-6. doi:10.1370/afm.865.
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Adv Exp Med Biol — Advances in Internal Medicine. 2017;956:511-40. doi:10.1007/5584_2016_90.
- Davydov IL, Kuzmina TP, Naumova KV, et al. Endothelial dysfunction in patients with lymphoproliferative disorders and its changes in the course of polychemotherapy. Russian Open Medical Journal. 2020;9:e0309. doi:10.15275/rusomj.2020.0309.
- Margieva TV, Sergeeva TV. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2006;5(3):22-30. (In Russ.) Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. Вopr. соврем. педиатр. 2006;5(3):22-30.
- George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. Am. J. Hypertens. 2011;24(29):964-9. doi:10.1038/ajh.2011.99.
- Rosenthal A, Luthi J, Behlolaev M. Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? Blood Cancer J. 2016;6:e384. doi:10.1038/bcj.2015.112.
- Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2019;JCO.19.00231. doi:10.1200/JCO.19.00231.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2224-60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996;275(20):1557-62.
- Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):783-95.
- Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, et al. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function. Am J Physiol Circ Physiol. 2017;313(5):H890-H895. doi:10.1152/ajpheart.00416.2017.
- Hohensinner PJ, Kaun C, Buchberger E, et al. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells. Biochim Biophys Acta — Mol Cell Res. 2016;1863(2):360-7. doi:10.1016/j.BBAMCR.2015.11.034.
- Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. J Mol Cell Cardiol. 2015;89(Pt B):122-35. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
- Uryga AK, Bennett MR. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. J Physiol. 2016;594(8):2115-24. doi:10.1113/JP270923.
- Heckmann MB, Doroudgar Sh, Katus HA, et al. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 35):S4296-S4305. doi:10.21037/jtd.2018.09.87.
- Castro MM, Tanus-Santos JE. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. Curr Drug Targets. 2013;14(3):335-43.
- Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Can J Cardiol. 2016;32:659-68.
- Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. Adv Drug Deliv. Rev. 2016;97:4-27. doi:10.1016/j.addr.2015.11.001.
- Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, et al. Association of MMP7 -181A→G promoter polymorphism with gastric cancer risk: Influence of nicotine in differential allele-specific transcription via increased phosphorylation of cAMP-response element-binding protein (CREB). J Biol Chem. 2015;290:14391-406. doi:10.1074/jbc.M114.630129.
- Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. Panminerva Med. 2017;59:241-53. doi:10.23736/S0031-0808.17.03321-3.
- Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, et al. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. Physiology. 2013;28:391-403. doi:10.1152/physiol.00029.2013.
- Raffetto JD, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases and their Inhibitors in Vascular Remodeling and Vascular Disease. Biochem Pharmacol. 2008;75:346-59. doi:10.1016/j.bcp.2007.07.004.
- Martinez-Lemus LA, Galianes EL. Matrix metalloproteinases and small artery remodeling. Drug Discov Today Dis Models. 2011;8:21-8. doi:10.1016/j.ddmod.2011.06.002.
- Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. Circulation. 1995;91:1161-74. doi:10.1161/01.cir.91.4.1161.

-
33. Yi X, Zhou Y, Jiang D, et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2014;7(5):1100-10. doi:10.3892/etm.2014.1553.
 34. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1105-13. doi:10.1093/aje/kwf157.
 35. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: A randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int*. 2007;11:210-6. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00171.x.
 36. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325(7374):1202-6. doi:10.1136/bmj.325.7374.1202.
 37. Wang J, Du J, Fan R. Exploration of the risk factors of essential hypertension with hyperhomocysteinemia: A hospital-based study and nomogram analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2233. doi:10.6061/clinics/2021/e2233.
 38. Yang Q, He GW. Imbalance of Homocysteine and H₂S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;7629673. doi:10.1155/2019/7629673.
 39. Kumar M, Mahajan A, Sapehia D, et al. Effects of altered maternal folate and vitamin B12 on neurobehavioral outcomes in F1 male mice. *Brain Res Bull*. 2019;153:93-101. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.07.031.
 40. Kumar M, Sandhir R. Hydrogen Sulfide Attenuates Hyperhomocysteinemia-Induced Mitochondrial Dysfunctions in Brain. *Mitochondrion*. 2019;50:158-69. doi:10.1016/j.mito.2019.11.004.
 41. Sen U, Sathnur PB, Kundu S, et al. H₂S generation by cbs, cse, and 3mst gene therapy improves ex vivo renovascular relaxation in hyperhomocysteinemia. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2012;303(1):C41-51. doi:10.1152/ajpcell.00398.2011.
 42. Christine CW, Auinger P, Joslin A, et al. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2018;33(5):762-70. doi:10.1002/mds.27301.
 43. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD006612. doi:10.1002/14651858.
 44. Zhang Q, Li S, Li L, et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8(12):798. doi:10.3390/nu8120798.
 45. Kawada T. Smoking, hyperhomocysteinemia, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Nutrition*. 2021;81:111031. doi:10.1016/j.nut.2020.111031.
 46. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(2):233-40. doi:10.1007/s10557-018-6790-1.
 47. Van Meurs JB, Pare G, Schwartz SM, et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(3):668-76. doi:10.3945/ajcn.112.044545.
 48. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(16):2023-31. doi:10.1001/jama.288.16.2023.
 49. Harmon DL, Shields DC, Woodside JV, et al. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet Epidemiol*. 1999;17(4):298-309. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(199911)17:4<298::AID-GEPI5>3.0.CO;2-V.
 50. Gaughan DJ, Kluijtmans LA, Barbaux S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):451-6. doi:10.1016/s0021-9150(00)00739-5.
-



Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: современные аспекты лечения. Часть II

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

Во второй части обзора освещены методы лечения разных типов апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Как при обструктивном, так и при центральном апноэ сна особое место в лечении занимают методы вентиляционной поддержки во сне, поэтому в обзоре подробно рассматривается роль различных режимов вентиляции (в частности CPAP-терапия и адаптивная сервоventиляция), анализируются данные доказательной медицины, имеющиеся на настоящий момент в отношении этих методов. Показана также роль низкотоковой кислородотерапии, хирургического лечения и имплантируемых устройств, применение специфической медикаментозной терапии (теофиллин, ацетазоламид) в лечении центрального апноэ сна. Рассматривается новый метод лечения центрального апноэ сна — методика стимуляции диафрагмального нерва.

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

Отношения и деятельность: нет.

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

Крупичка К. С.* — аспирант, ORCID: 0000-0001-8711-7348, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-4982-628X, Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9024-5364, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ЛЖ — левый желудочек, НПКТ — низкотоковая кислородотерапия, ОАС — обструктивное апноэ сна, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТДС — трансвенозная диафрагмальная стимуляция, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ASV — адаптивная серво-вентиляция, BiPAP — двухуровневая вентиляция, CPAP-терапии — терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях, CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия.

Рукопись получена 12.10.2021

Рецензия получена 19.11.2021

Принята к публикации 06.12.2021



Для цитирования: Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: современные аспекты лечения. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4724. doi:10.15829/1560-4071-2021-4724

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

Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: current aspects of treatment. Part II

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

The second part of the review highlights treatments for different types of sleep apnea in patients with heart failure. In both obstructive and central sleep apnea, ventilatory support during sleep takes a special place in treatment. Therefore, the review details the role of different ventilation modes (in particular, CPAP therapy and adaptive servo-ventilation), analyzes available evidence-based medicine data. The role of low-flow oxygen therapy, surgical treatment, implantable devices, specific therapy (theophylline, acetazolamide) in the treatment of central sleep apnea is also shown, and a novel method of treating central sleep apnea is considered — phrenic nerve stimulation.

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

Relationships and Activities: none.

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

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

*Corresponding author: kristinakrupichka@gmail.com

Received: 12.10.2021 Revision Received: 19.11.2021 Accepted: 06.12.2021

For citation: Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M. Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: current aspects of treatment. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4724. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4724

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

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной ввиду большой распространенности и неблагоприятного прогноза данной патологии. Известно, что приблизительно у одной трети пациентов с ХСН имеются различные

нарушения дыхания во сне разного генеза, в т.ч. центральное апноэ сна (ЦАС), которое является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Несмотря на прогресс в фармакологическом лечении сердечной недостаточности (СН), оно пока малоэф-

фективно в лечении ЦАС. Поэтому разрабатываются и исследуются альтернативные методы лечения, к которым относятся препараты различных фармакологических групп, кислородная терапия, сердечная ресинхронизирующая терапия (CRT), трансплантация сердца и другие хирургические вмешательства, стимуляция диафрагмального нерва. В этом ряду неинвазивная вентиляционная поддержка в различных режимах занимает свое определенное место.

При подготовке настоящего обзора стратегия поиска включала общедоступные онлайн-базы данных, MEDLINE, Scopus и Web of Science. Поиск в базе данных проводился с использованием тематических медицинских рубрик и ключевых слов. Предпочтение отдавалось публикациям, опубликованным за последние 10 лет, а также более ранним, содержащим информацию о фундаментальных исследованиях в этой области.

Лечение обструктивного апноэ сна при ХСН

Лечением для средней и тяжелой формы обструктивного апноэ сна (ОАС) первой линии выбора, доказанной клиническими исследованиями, является неинвазивная вентиляционная поддержка во сне постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) [1]. У таких пациентов положительное давление предотвращает коллапс верхних дыхательных путей и контролирует свободное дыхание в течение всей ночи. Это нормализует концентрацию O_2 , препятствует колебанию внутригрудного давления, снижает колебания частоты сердечных сокращений, нормализует артериальное давление, а также улучшает вегетативную регуляцию за счет снижения симпатической активации и повышения чувствительности барорефлекса [2].

При сочетании ХСН и ОАС использование CPAP-терапии имеет такие дополнительные преимущества, как создание положительного давления в конце выдоха (предотвращает спадение альвеол при отеке легких или при наличии интерстициальной жидкости и поддерживает стабильным их размер, тем самым уменьшая работу дыхания). Это увеличивает количество функционирующих альвеол, что улучшает газообмен и уменьшает шунтирование крови справа налево. Положительное внутригрудное давление уменьшает венозный возврат (преднагрузка) и трансмуральное давление левого желудочка (ЛЖ) (постнагрузка) и, следовательно, может несколько увеличить сердечный выброс в некоторых клинических случаях [3]. Лечебное давление при CPAP-терапии в фиксированном режиме находится обычно в пределах 5-10 см водного столба, чтобы не ухудшить гемодинамику. Длительная CPAP-терапия у таких пациентов вызывает значительную стабилизацию гемодинамики в ночное время [4].

Среди многочисленных исследований, посвященных влиянию CPAP-терапии на течение ОАС,

имеется ряд работ, оценивающих применение CPAP у пациентов с сочетанием ОАС и ХСН. CPAP снижает сонливость в дневное время, улучшает некоторые показатели качества жизни и физическую работоспособность у этой категории больных [5]. В рандомизированном контролируемом исследовании у >50 пациентов с ХСН и ОАС применение CPAP-терапии в течение 3 мес. достоверно увеличило фракцию выброса (ФВ) ЛЖ и снизило уровни норадреналина в моче [6].

Kaneko Y, et al. (2003) продемонстрировали, что даже одна ночь использования CPAP снижает систолическое артериальное давление (от 126 ± 6 мм рт.ст. до 116 ± 5 мм рт.ст., $p=0,02$), уменьшает частоту сердечных сокращений (с 68 ± 3 до 64 ± 3 , $p=0,007$) и уменьшает конечно-систолический диаметр ЛЖ (от $54,5 \pm 1,8$ до $51,7 \pm 1,2$ мм, $p=0,009$) у пациентов с ОАС и ХСН по сравнению со стандартной медикаментозной терапией [7]. Исследование Colish J, et al. (2012) с контролем эхокардиограммы и магнитно-резонансной томографии сердца и с последующим динамическим наблюдением продемонстрировало, что CPAP улучшает функцию правого желудочка, снижает уровень легочной гипертензии через 3 мес. лечения. Эти улучшения сохранялись в течение 1 года наблюдения [4].

Оценка лечения CPAP против стандартной медикаментозной терапии для пациентов с сочетанием ХСН и умеренной/тяжелой степени ОАС продемонстрировала более высокий уровень госпитализации или смерти в группе пациентов без CPAP (отношение рисков 2,03, 95% доверительный интервал 1,07-3,68, $p=0,03$) по сравнению с пролеченными пациентами. Больные, которые не были комплаентны к лечению (использование прибора <4 ч за ночь), напротив, имели более высокий риск комбинированной конечной точки (госпитализация и летальный исход) [8].

Лечение ЦАС при ХСН

Тесная взаимосвязь ЦАС с исходами ХСН предполагает, что оно может являться потенциальной мишенью при лечении СН. Исходя из патогенеза ЦАС, становится очевидным, что первым шагом должна быть оптимизация стандартной терапии СН, т.к. именно она действует на компонент центральных апноэ [9].

Стандартная медикаментозная терапия

Оптимальная медикаментозная терапия должна нивелировать ЦАС в результате воздействия на механизмы развития апноэ: повышение сердечного выброса, уменьшение циркуляторной задержки и гиперактивации хеморефлекса, снижая давление наполнения и опосредованную через J-рецепторы стимуляцию дыхания, и увеличивая функциональную остаточную емкость легких за счет уменьшения размеров сердца и плеврального выпота. Эти позитивные эффекты могут привести к стабильности вентиляции [10].

В ретроспективном исследовании, включавшем 50 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (NYHA II-IV функционального класса с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$), по данным исследования сна было показано, что распространенность и тяжесть ЦАС была значительно ниже у пациентов с длительным приемом бета-блокаторов. Значение индекса активации коры мозга и показатели дневной сонливости были лучше у пациентов, получавших бета-блокаторы [11]. Похожие данные были получены при комплексном лечении препаратами из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов минералокортикоидных рецепторов, хотя их влияние на степень тяжести апноэ было менее выраженным [12]. Исследования влияния петлевых диуретиков на ЦАС немногочисленны, однако очевидно, что использование диуретиков часто связано с ноктурией, что может привести в целом к ухудшению качества сна [13].

Хирургия и имплантируемые устройства

Методы нефармакологической терапии, такие как CRT [14], трансплантация сердца [15], также входят в арсенал терапии ХСН, сочетающейся с ЦАС. Так, в исследовании Sinha AM, et al. продемонстрировано, что CRT приводит к значительному снижению индекса активации коры мозга с $19,2 \pm 10,3$ до $4,6 \pm 4,4$ ($p < 0,001$) и улучшению качества сна, а также к увеличению среднего значения SaO_2 с $84 \pm 5\%$ до $89 \pm 2\%$ ($p < 0,001$) у пациентов с ХСН [14].

Трансплантация сердца устраняет ЦАС в результате изменения гемодинамических характеристик, которые опосредуют начало и поддержание нарушения дыхания во сне центрального характера [15, 16]. Однако после трансплантации сердца ЦАС может смениться обструктивным [17], т.к. увеличение веса является обычным явлением у реципиентов в связи с использованием стероидов и регрессом дистрофических изменений. Исследование Javaheri S, et al. (2003) [18] выявило связь с увеличением веса после трансплантации сердца и появлением ОАС. Также встречаются данные о случаях улучшения течения ЦАС после хирургической коррекции порока митрального клапана [19]. Вероятно, это связано с улучшением течения СН после оперативного вмешательства.

Однако нередко только терапии, направленной на улучшение сердечной функции, бывает недостаточно для уменьшения количества центральных апноэ. Несмотря на эволюцию лечения СН и активное внедрение новых методов терапии, распространенность ЦАС среди пациентов с ХСН остается высокой, составляя по разным данным $\sim 25\text{--}40\%$ [20].

Неинвазивная вентиляция легких в лечении ЦАС

Когда стандартная терапия и описанные выше нефармакологические методы не приводят к полной ремиссии или значительному снижению числа

центральных дыхательных событий, в клинической практике применяется лечение при помощи неинвазивной вентиляции легких в разных режимах. Наиболее подробно исследовалось воздействие постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), двухуровневой вентиляции (BiPAP) и адаптивной серво-вентиляции (ASV).

Терапией первой линии среди методов вентиляционной поддержки при лечении ЦАС и дыхания Чейна-Стокса, как одного из вариантов ЦАС у пациентов с ХСН, согласно современным рекомендациям, считают режим вентиляции с постоянным положительным давлением — CPAP [21]. Опубликован ряд исследований, указывающих на эффективность применения CPAP-терапии у таких пациентов [22, 23]. Так, при однократном применении CPAP ЦАС перешло в состояние ремиссии примерно у 43% пациентов с ХСН со сниженной ФВ (СНнФВ) ЛЖ. У этих пациентов, наряду с нормализацией показателя тяжести центральных апноэ, нормализовался уровень ночной сатурации, сократилось количество ночных желудочковых аритмий [22].

В крупном многоцентровом исследовании CANPAP изучалось влияние CPAP-терапии на выживаемость у пациентов СНнФВ ЛЖ. В течение 2 лет наблюдалось 258 пациентов с тяжелой формой апноэ и СНнФВ ЛЖ (в среднем ФВ составила $24,5\%$), получающих оптимальную лекарственную терапию. Применение CPAP-терапии через 3 мес. после начала лечения продемонстрировало снижение избыточной активности симпатической нервной системы (снижение концентрации норэпинефрина), повышение ФВ ЛЖ, толерантности к физической нагрузке, увеличение ночной сатурации, однако увеличения выживаемости отмечено не было [23].

При последующем *post-hoc* анализе этого исследования пациенты, у которых CPAP-терапия была эффективна (использование < 4 ч за ночь), продемонстрировали большее увеличение ФВ ЛЖ в интервале 3 мес. ($P = 0,001$) и значительно лучшую выживаемость без трансплантации сердца, чем в контрольной группе [24].

При анализе механизмов, лежащих в основе эффективной CPAP-терапии ЦАС у больных ХСН, следует отметить, что у некоторых пациентов с ЦАС и ХСН верхние дыхательные пути значительно сужены [25]. Применение CPAP у этих пациентов может нормализовать состояние верхних дыхательных путей по принципу лечебного эффекта при ОАС. Кроме того, CPAP повышает внутригрудное давление, снижая венозный возврат и тем самым снижая ударный выброс правого желудочка, уменьшая объем крови в малом круге и легочное капиллярное давление. Снижение легочного капиллярного давления приводит к нормализации вентиляции за счет снижения хемочувствительности рецепторов (повышение резерва

CO₂) [26]. В то же время повышенное внутригрудное давление снижает постнагрузку ЛЖ, увеличивая тем самым объем сердечного выброса ЛЖ, сокращая время циркуляции и, таким образом, стабилизируя систему контроля вентиляции и нормализуя дыхание [7]. Вероятно, что при таких эффектах CPAP может влиять на гемодинамику при ХСН.

Режим BiPAP — двухуровневая вентиляционная поддержка дыхания во сне — эффективно использовался в небольших исследованиях для лечения ЦАС, хорошо переносился пациентами и был эффективнее CPAP [27]. В небольших по количеству участников исследованиях применение BiPAP-режима у пациентов с ХСН приводило к снижению степени тяжести болезни, повышению качества сна и увеличению ФВ ЛЖ [28].

За последние 2 десятилетия был разработан и внедрен в практику новый метод вентиляции при ЦАС — ASV. Он является вариантом BiPAP, в основе которой лежит алгоритм изменения давления дыхательной поддержки (разница давления вдоха и выдоха) в зависимости от величины дыхательного потока в каждом дыхательном цикле, что предотвращает эпизоды гипервентиляции и восстанавливает дыхание при апноэ [29]. Отсутствие полноценного эффекта от CPAP-терапии у пациентов с ХСН и ЦАС привело к более широкому внедрению устройств с ASV-режимом.

Первые небольшие клинические исследования с ASV у пациентов с ХСН показали улучшение ФВ ЛЖ, величины дистанции 6-мин ходьбы и уровня терминального предшественика мозгового натрийуретического пептида [30, 31], а также улучшение краткосрочного прогноза выживаемости [32]. В более поздних исследованиях не было выявлено существенного влияния этого режима на систолическую функцию сердца, но безопасность и эффективность в отношении снижения тяжести ЦАС не вызывали сомнения [33, 34]. Все эти результаты привели к широкому клиническому использованию данного метода и стали предпосылкой для проведения крупных рандомизированных исследований, оценивающих долгосрочные эффекты вентиляционной терапии в ASV-режиме у пациентов с ХСН.

Однако результаты одного из первых многоцентровых рандомизированных исследований SERVE-HF оказались неожиданными, продемонстрировав повышение риска сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов с ХСН, использующих режим ASV [35]. Противоречивые данные стимулировали поиск возможных причин, оказавших влияние на результаты исследования SERVE-HF. Были выявлены различные недостатки дизайна проведения SERVE-HF, наиболее значимые из которых — низкая приверженность терапии, отсутствие индивидуальной настройки параметров работы аппарата, редкие контрольные визиты пациентов, использование лицевых

масок и невозможность изменения настроек в процессе лечения в данном протоколе [36]. По результатам проведенного субанализа Martin R, et al. не выявлено статистически значимого влияния терапии ASV в течение года на структуру и функцию сердца, на сердечные биомаркеры, на функцию почек, на маркеры системного воспаления у пациентов с систолической СН и ЦАС [37]. Повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, полученная в SERVE-HF, возможно, была не связана с неблагоприятным ремоделированием миокарда, активацией очага аритмии или обострением СН. В качестве одного из объяснений неудачи исследования сами авторы рассматривают идею о компенсаторном характере ЦАС у пациентов с очень низкой ФВ ЛЖ. Авторы предполагают, что ЦАС у таких больных — это маркер тяжести СН. Такой механизм, как гипервентиляция, может быть связан с увеличением дыхательного объема и запаса кислорода при апноэ со снижением избыточной симпатической активации и активацией тонуса блуждающего нерва. Колебания внутригрудного давления могут играть роль дополнительной к сердечному сокращению помпы, а гипокания защищает сердечную функцию во время выраженной гипоксии, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду. Если предположить, что большинство из этих механизмов работает при низком сердечном выбросе, то их отмена при восстановлении дыхания может приводить к декомпенсации ХСН [37].

На отрицательный результат в данном исследовании могли также оказать влияние факторы, не связанные с вентиляцией, провоцирующие желудочковую аритмию и повышающие риск неблагоприятного исхода. Среди них — гипокалиемия на фоне приема диуретических препаратов, сочетание дыхательного и метаболического алкалоза, прием дигоксина и других антиаритмических препаратов. Так, в группе ASV-терапии антиаритмические препараты получало большее число пациентов по сравнению с контрольной группой (19,2% vs 13,5%), что косвенно может свидетельствовать о наличии у них аритмии перед включением в исследование [38].

В отличие от результатов исследования SERVE-HF, по данным другого регистра, включавшего 550 пациентов с СН и преобладающим ЦАС, увеличения смертности во время длительного лечения ASV не было зарегистрировано, однако также не было улучшения объективных показателей физической работоспособности, ФВ ЛЖ или уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида. При этом наблюдалось уменьшение клинических симптомов СН [39].

В настоящее время продолжается другое многоцентровое исследование ADVENT-HF, оценивающее эффективность применения метода ASV у пациентов с ХСН и ЦАС. (clintrials.gov NCT01128816).

Промежуточный анализ пока не выявил проблем безопасности. Это дает надежду на изменение современных рекомендаций, где этот режим вентиляции пока не показан для лечения центральных апноэ во сне у пациентов СНнФВ ЛЖ [21].

Использование специфической фармакологической терапии ЦАС (теофиллин и ацетазоламид)

В исследовании Javaheri S, et al. теофиллин был использован для лечения центрального апноэ по типу дыхания Чейна-Стокса. Было установлено, что терапия теофиллином пациентов со стабильной ХСН и ЦАС в течение 5 сут. позволила снизить количество эпизодов ЦАС и продолжительность времени десатурации <90%, не оказав при этом достоверного влияния на основные характеристики сна, частоту желудочковых аритмий, дневные значения газов крови или ФВ ЛЖ [40]. При этом ранее было установлено, что теофиллин, уменьшая количество эпизодов центрального апноэ, не оказывает существенного влияния на ОАС [41]. Основным ограничением его длительного применения являются возможные проаритмогенные эффекты [42].

Ацетазоламид вызывает метаболический ацидоз и увеличивает разницу между преобладающим PaCO_2 и уровнем порога апноэ во сне. Этот эффект дополнительно стабилизирует дыхание, несмотря на то, что ацетазоламид вызывает гипокапнию. В рандомизированном исследовании у 12 пациентов с ХСН и ЦАС тяжелой степени однократный прием ацетазоламида перед сном приводил к уменьшению степени тяжести центральных апноэ и продолжительности критической десатурации во время сна. Эти изменения характеризовались снижением симпатической активации при пробуждении, уменьшением дневной усталости и избыточной дневной сонливости [43]. В то же время ацетазоламид косвенно провоцирует гиперкапнические дыхательные реакции в ответ на низкий уровень PaCO_2 , что может быть ключевым механизмом, препятствующим эффективному разрешению эпизодов ЦАС [44].

Низкопоточная кислородотерапия (НПКТ)

При СН со снижением ФВ усиливается гипоксическая вентиляторная реакция за счет повышения чувствительности периферических хеморецепторов в каротидных зонах [45]. Интермиттирующая гипоксия активирует симпатическую реакцию, а гиперактивация симпатической нервной системы, в свою очередь, способствуют прогрессированию СН [46].

Современные исследования отражают положительное влияние кислородотерапии на ЦАС у пациентов с систолической ХСН: уменьшение продолжительности периодического дыхания в одном дыхательном цикле, улучшение структуры сна, почти полная нормализация уровня кислорода, снижение симпатической активации и повышение уровня дневной бодрости. В исследовании Javaheri S, et al.

у 36 пациентов со стабильной СН кислородотерапия через носовую канюлю значительно улучшила периодическое дыхание и практически устранила десатурацию. Однако авторы отметили, что при низком уровне PaCO_2 апноэ и гипопноэ сохраняются даже при условии полной коррекции десатурации на фоне терапии кислородом [47].

Регресс гипоксии может положительно сказаться на течении ХСН. В одном из исследований НПКТ в течение 3 мес. у пациентов с ХСН и ЦАС привела к снижению количества нарушений дыхания центрального характера, в результате чего возросла толерантность к физической нагрузке, увеличилась ФВ ЛЖ, снизилась избыточная активность симпатической нервной системы [48, 49]. Однако существуют наблюдения, что применение кислородотерапии у пациентов с ХСН и ЦАС, несмотря на улучшение профиля дыхания и снижение симпатической активности, не оказало влияние на выраженность симптомов [50].

Имеются данные об отрицательном влиянии НПКТ на такие параметры гемодинамики, как сердечный выброс, ударный объем, давление заклинивания легочных капилляров и системную резистентность сосудов при ХСН [51]. Гипероксия приводит к нарушению расслабления сердечной мышцы и повышению давления наполнения ЛЖ у пациентов с ХСН. Таким образом, при отсутствии значимой десатурации применение кислородотерапии у пациентов с СН не показано.

Трансвенозная стимуляция диафрагмального нерва

Новым перспективным подходом к лечению ЦАС является использование трансвенозной диафрагмальной стимуляции (ТДС). Стимуляция диафрагмального нерва вызывает сокращение диафрагмы, тем самым развивая отрицательное внутригрудное давление и восстанавливая регулярный режим дыхания [52]. Первая постоянная система ТДС показала свою эффективность (снижение числа и индекса эпизодов центрального апноэ, повышение ФВ ЛЖ и показателей теста с 6-мин ходьбой) и отсутствие серьезных нежелательных событий у этих пациентов в течение 6 мес. наблюдения [53]. Имплантируемый характер ТДС обеспечивает лечение в течение всего периода сна, что приводит к высокой эффективности в лечении ЦАС. Большое многоцентровое проспективное исследование, включавшее 151 пациента, проведенное в Европе и США, продемонстрировало терапевтическую эффективность данного метода лечения: снижение тяжести центрального апноэ сна, повышение сатурации и улучшение показателей сна и качества жизни [54].

Fox H, et al. (2019) представили первые данные о долгосрочной безопасности и эффективности ТДС для лечения умеренной и тяжелой формы ЦАС в течение длительного наблюдения за пациентами. Они

показали, что эффективность терапии сохраняется в течение 36 мес. использования данного метода [55].

Заключение

Нарушение дыхания во сне очень часто встречается у пациентов с ХСН, и эта патология ассоциируется у них с неблагоприятным прогнозом. Лечение ОАС у пациентов с ХСН при помощи различных методов вентиляционной поддержки доказано улучшает функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. При лечении ЦАС у пациентов с ХСН оптимальный терапевтический метод до настоящего момента остается неопределенным. Успехи в лечении СН в полной мере не могут решить эту проблему, а распространенность ЦАС у пациентов с ХСН остается высокой. В настоящее время рекомендации

не позволяют использовать неинвазивную вентиляцию легких в режиме ASV у пациентов СНнФВ. Многочисленные исследования ряда терапевтических методов (кислородотерапия, лекарственная терапия) также показали неоднозначный результат при коррекции ЦАС. Поэтому неинвазивная вентиляционная поддержка у пациентов с ЦАС и ХСН рекомендована в определенных клинических ситуациях и требует проведения дополнительных рандомизированных клинических исследований для выявления групп пациентов, отвечающих на применение терапии.

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

Литература/References

- Jaffuel D, Philippe C, Rabec C, et al. What is the remaining status of adaptive servo-ventilation? The results of a real-life multicenter study (OTRLASV-study). *Respir Res.* 2019;20:1-14. doi:10.1186/s12931-019-1221-9.
- Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, et al. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2000;18(9):1257-62. doi:10.1097/00004872-200018090-00012.
- Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):353-61. doi:10.1002/ehfj.492.
- Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest.* 2012;141(3):674-81. doi:10.1378/chest.11-0615.
- Timkova V, Nagayova I, Reijneveld SA, et al. Quality of life of obstructive sleep apnoea patients receiving continuous positive airway pressure treatment: A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung.* 2020;49:10-24. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.10.004.
- Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):361-6. doi:10.1164/rccm.200306-752oc.
- Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-41. doi:10.1056/NEJMoa022479.
- Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2008;133(3):690-6. doi:10.1378/chest.07-1901.
- Tamura A, Kawano Y, Kadota J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J.* 2009;73(2):295-8. doi:10.1253/circj.CJ-08-0678.
- Javaheri S. Central sleep apnea in congestive heart failure: Prevalence, mechanisms, impact, and therapeutic options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:44-55. doi:10.1055/s-2005-864206.
- Köhnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir Med.* 2007;101:850-3. doi:10.1016/j.rmed.2006.11.023.
- Jiménez JA, Greenberg BH, Mills PJ. Effects of heart failure and its pharmacological management on sleep. *Drug Discov Today Dis Model.* 2011;8(4):161-6. doi:10.1016/j.ddmod.2011.02.006.
- Riegel B, Moser DK, Anker SD, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120(12):1141-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192628.
- Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):68-71. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.040.
- Braver HM, Brandes WC, Kubiet MA, et al. Effect of cardiac transplantation on Cheyne-Stokes respiration occurring during sleep. *Am J Cardiol.* 1995;76:632-4. doi:10.1016/S0002-9149(99)80174-X.
- Murdock DK, Lawless CE, Loeb HS, et al. The effect of heart transplantation on Cheyne-Stokes respiration associated with congestive heart failure. *J Heart Transplant.* 1986;5(4):336-7.
- Collop NA. Cheyne-Stokes ventilation converting to obstructive sleep apnea following heart transplantation. *Chest.* 1993;104(4):1288-9. doi:10.1378/chest.104.4.1288.
- Javaheri S, Abraham WT, Brown C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea and periodic limb movement in 45 subjects with heart transplantation. *Eur Heart J.* 2004;25(3):260-6. doi:10.1016/j.ehj.2003.10.032.
- Yasuma F, Hayashi H, Noda S, et al. A Case of Mitral Regurgitation Whose Nocturnal Periodic Breathing was Improved after Mitral Valve Replacement. *Jpn Heart J.* 1995;36(2):267-72. doi:10.1536/ihj.36.267.
- Lévy P, Pépin JL, Tamisier R, et al. Prevalence and Impact of Central Sleep Apnea in Heart Failure. *Sleep Med Clin.* 2007;2(4):615-21. doi:10.1016/j.jsmc.2007.08.001.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation.* 2000;101(4):392-7. doi:10.1161/01.cir.101.4.392.
- Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025-33. doi:10.1056/NEJMoa051001.
- Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007;115(25):3173-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683482.
- Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, et al. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1995;78(5):1806-15. doi:10.1152/jappl.1995.78.5.1806.
- Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol.* 2013;3(1):141-63. doi:10.1002/cphy.c110057.
- Khayat RN, Abraham WT, Patt B, et al. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a pilot study. *Chest.* 2008;134(6):1162-8. doi:10.1378/chest.08-0346.
- Arzt M, Wensel R, Montalvan S, et al. Effects of dynamic bilevel positive airway pressure support on central sleep apnea in men with heart failure. *Chest.* 2008;134(1):61-6. doi:10.1378/chest.07-1620.
- Teschler H, Döhring J, Wang YM, et al. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):614-9. doi:10.1164/ajrccm.164.4.9908114.
- Takama N, Kurabayashi M. Effectiveness of adaptive servo-ventilation for treating heart failure regardless of the severity of sleep-disordered breathing. *Circ J.* 2011;75(5):1164-9. doi:10.1253/circj.cj-10-0831.
- Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, et al. Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J.* 2011;52(4):218-23. doi:10.1536/ihj.52.218.
- Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al. Short-term prognosis of adaptive servo-ventilation therapy in patients with heart failure. *Circ J.* 2011;75(3):710-2. doi:10.1253/circj.cj-10-0956.
- Arzt M, Schroll S, Series F, et al. Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1244-54. doi:10.1183/09031936.00083312.

34. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J*. 2015;79(5):981-90. doi:10.1253/circj.CJ-15-0221.
35. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105. doi:10.1056/NEJMoa1506459.
36. Herkenrath SD, Randerath WJ. More than Heart Failure: Central Sleep Apnea and Sleep-Related Hypoventilation. *Respiration*. 2019;98(2):95-110. doi:10.1159/000500728.
37. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnoea in systolic heart failure: results of the major substudy of SERVE-HF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):536-44. doi:10.1002/ehf.1048.
38. Javaheri S, Shukla R, Wexler L. Association of smoking, sleep apnea, and plasma alkalosis with nocturnal ventricular arrhythmias in men with systolic heart failure. *Chest*. 2012;141(6):1449-56. doi:10.1378/chest.11-1724.
39. Javaheri S, Brown LK, Randerath W, et al. SERVE-HF: More Questions Than Answers. *Chest*. 2016;149(4):900-4. doi:10.1016/j.chest.2015.12.021.
40. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335(8):562-7. doi:10.1056/NEJM199608223350805.
41. Guilleminault C, Hayes B. Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19(6):632-4.
42. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest*. 1991;99(6):1415-20. doi:10.1378/chest.99.6.1415.
43. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):234-7. doi:10.1164/rccm.200507-1035OC.
44. Javaheri S, Sands SA, Edwards BA. Acetazolamide attenuates Hunter-Cheyne-Stokes breathing but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):80-6. doi:10.1513/AnnalsATS.201306-201OC.
45. Ding Y, Li YL, Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol*. 2011;589(Pt 1):245-58. doi:10.1113/jphysiol.2010.200584.
46. Krieger AC, Green D, Cruz MT, et al. Predictors of oxidative stress in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath*. 2011;15(4):827-35. doi:10.1007/s11325-010-0444-2.
47. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, et al. Effects of nasal O2 on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep*. 1999;22(8):1101-6. doi:10.1093/sleep/22.8.1101.
48. Nakao YM, Ueshima K, Yasuno S, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study. *Heart Vessels*. 2016;31(2):165-72. doi:10.1007/s00380-014-0592-6.
49. Toyama T, Seki R, Kasama S, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J*. 2009;73(2):299-304. doi:10.1253/circj.cj-07-0297.
50. Bordier P, Orazio S, Hofmann P, et al. Short- and long-term effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea in chronic heart failure. *Sleep Breath*. 2015;19(1):159-68. doi:10.1007/s11325-014-0982-0.
51. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):353-7. doi:10.1016/0735-1097(95)00474-2.
52. Augostini RS, Afzal MR, Costanzo MR, et al. How to implant a phrenic nerve stimulator for treatment of central sleep apnea? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(5):792-9. doi:10.1111/jce.13898.
53. Zhang X, Ding N, Ni B, et al. Safety and feasibility of chronic transvenous phrenic nerve stimulation for treatment of central sleep apnea in heart failure patients. *Clin Respir J*. 2017;11(2):176-84. doi:10.1111/crj.12320.
54. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):974-82. doi:10.1016/S0140-6736(16)30961-8.
55. Fox H, Oldenburg O, Javaheri S, et al. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *Sleep*. 2019;42(11):zs2158. doi:10.1093/sleep/zsz158.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ. ОБРАЗОВАНИЕ В 2021 ГОДУ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ИТОГИ ESC КОНГРЕССА. ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, ЧТО НОВОГО? 2021;26(S3):9-14

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Бейшенкулов М. Т., Чазымова З. М., Калиев К. Р., Токтосунова А. К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М. Х.
СЛУЧАЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НАРУЖНОГО РАЗРЫВА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТА С ПЕРЕДНИМ
ИНФАРКТом МИОКАРДА 2021;26(S2):93-96

Головина Г. А., Ставенчук Т. В., Кижватова Н. В., Космачёва Е. Д.
ОБСТРУКТИВНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2021;26(S3):47-52

Грабовый Д. А., Джинибалаева Ж. В., Адонина Е. В., Дупляков Д. В.
АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ У ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ —
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2021;26(S1):74-80

Ишевская О. П., Намитоков А. М., Кручинова С. В., Космачёва Е. Д.
СЕРИЯ РЕДКИХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ 2021;26(S3):53-59

Кижватова Н. В., Космачева Е. Д., Кручинова С. В., Намитоков А. М.
СЛУЧАЙ СЛОЖНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕДКОЙ ПРИЧИНЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2021;26(S1):81-86

Мусин Т. И., Багманова З. А., Павлов В. Н., Гумеров Р. М., Тюрин А. В., Талипова Х. М., Гареев Д. А.,
Давтян П. А., Загидуллин Н. Ш.
СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В ВИДЕ ЗУБЦА ОСБОРНА ПРИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 2021;26(S1):68-73

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 2021;26(S3):39-46

Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Зеньков А. А., Абдурахманов А. А., Тарасов Д. Г.
ОПЕРАЦИЯ ДЭВИДА ПОСЛЕ РОССА: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ 2021;26(S4):23-28

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Международное общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии/
Общество сердечного ритма/Европейская Ассоциация сердечного ритма/Азиатско-Тихоокеанское
Общество сердечного ритма
КОНТРОЛЬ АРИТМИЙ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ЦИФРОВЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОМУ РИТМУ.
КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ 2021 2021;26(S1):87-148

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Агальцов М. В., Драпкина О. М.
ВЛИЯНИЕ ОТМЕНЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ СРАР-ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА 2021;26(S2):19-25

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) 2021;26(S3):30-38

Ерусланова К. А., Лузина А. В., Онучина Ю. С., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В., Алимова Е. Р.,
Акашева Д. У., Базаева Е. В., Ершова А. И., Драпкина О. М., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н.
СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СВЕРХДОЛГОЖИТЕЛЕЙ МОСКВЫ:
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ФАКТОРОВ РИСКА 2021;26(S1):29-34

Ефимова О. И., Павлова Т. В., Пыщева Л. В., Хохлунов С. М.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ 2021;26(S1):22-28

Климченко 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 2021;26(S3):23-29

- Кузнецов Д. В., Геворгян А. А., Новокшенов В. В., Крюков А. В., Поляева М. В., Ляс М. Н., Хальметова А. А., Дупляков Д. В.
КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЕЙ: ПОИСК ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ..... 2021;26(S1):17-21
- Лепшкова М. Х., Космачева Е. Д.
РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ИНДЕКСА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНОГО СТАТУСА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КРИЗА ОТТОРЖЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА..... 2021;26(S4):17-22
- Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих, А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В.
ПОЧЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА СИРЕНА 2021;26(S2):26-34
- Мусин Т. И., Багманова З. А., Гареев Д. А., Руденко В. Г., Загидуллин Н. Ш.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОНТРОЛЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ И ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ 2021;26(S2):8-18
- Мясников Р. П., Букаева А. А., Куликова О. В., Ершова А. И., Петухова А. В., Зотова Е. Д., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Дивашук М. Г., Пилюс П. С., Харлап М. С., Микова В. М., Корецкий С. Н., Гандаева Л. А., Синицын В. Е., Басаргина Е. Н., Бойцов С. А., Снигирь Е. А., Акиншина А. И., Каштанова Д. А., Макаров В. В., Юдин В. С., Драпкина О. М.
НОВЫЙ ВАРИАНТ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА PRDM16 В СЕМЬЕ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА..... 2021;26(S1):8-16
- 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., Виллевальде С. В., Шляхто Е. В.
ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СОГЛАСНО КОДАМ МКБ-10 В ЭЛЕКТРОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАПИСЯХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, НАГРУЗКА НА СИСТЕМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ИСХОДЫ..... 2021;26(S3):15-22
- Тяпаева А. Р., Семенова О. Н., Ташкенбаева Э. Н., Насырова З. А., Наумова Е. А.
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕРЕЗ МЕСЯЦ ПОСЛЕ ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА..... 2021;26(S4):8-16
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
- Батюшин М. М.
ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. РОЛЬ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА 2021;26(S1):62-67
- Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Черныш Н. Ю., Берестовская В. С., Жиленкова Ю. И., Кухарчик Г. А., Пармон Е. В.
ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКЕ ОБУЧЕНИЯ ВРАЧЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ 2021;26(S1):56-61
- Губарева Е. Ю., Фатенков О. В., Губарева И. В., Клименко Д. А., Шван Л. Ю., Лимарева Л. В.
ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ 2021;26(S1):41-49
- Гумеров Р. М., Гареева Д. Ф., Давтян П. А., Рахимова Р. Ф., Мусин Т. И., Загидуллин Ш. З., Пушкарева А. Э., Плотнокова М. Р., Ишметов В. Ш., Павлов В. Н., Мотлох Л. Я., Загидуллин Н. Ш.
ПРЕДИКТОРНЫЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19 2021;26(S2):35-41
- Давтян П. А., Гумеров Р. М., Загидуллин Ш. З., Самородов А. В., Цай Б., Загидуллин Н. Ш.
НЕОБХОДИМА ЛИ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА С COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ? 2021;26(S4):53-58
- Давыдкин И. Л., Мордвинова Е. В., Кузьмина Т. П., Наумова К. В., Фатенкова Е. С.
РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ..... 2021;26(S4):65-71
- 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..... 2021;26(S3):79-85
- Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г.
ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, АНГИОТЕНЗИНОГЕНА, ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА К АНГИОТЕНЗИНУ-II КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2021;26(S1):35-40

Ермасова С. А., Соколов И. М., Шварц Ю. Г. СИМПТОМНЫЕ ЭПИЗОДЫ ГИПОТОНИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	2021;26(S2):42-47
Загидуллин Н. Ш., Давтян П. А. ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	2021;26(S3):60-66
Золотовская И. А., Сабанова В. Д., Давыдкин И. Л. ВОЗМОЖНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ.....	2021;26(S4):44-52
Илов Н. Н., Арнаутова К. Ш., Нечепуренко А. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Самотруева М. А. РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА СЕРДЦА В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2021;26(S2):63-62
Ионова Ж. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ЭКСПРЕССИЮ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2021;26(S1):50-55
Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. ЧАСТЬ I	2021;26(S2):69-76
Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ. ЧАСТЬ II	2021;26(S4):72-78
Мещеряков Ю. В., Губарева И. В., Губарева Е. Ю., Алексеева А. Ю. РОЛЬ КАТЕСТАТИНА В РАЗВИТИИ И ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	2021;26(S3):73-78
Павлова Т. В. РОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ	2021;26(S3):86-92
Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА: УСПЕШНАЯ ПОГОНЯ ЗА ДВУМЯ ЗАЙЦАМИ.....	2021;26(S2):54-62
Смирнова А. Д., Новицкий А. В., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г. РИСК ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ЗАНИМАЮЩИХСЯ СИЛОВЫМИ НАГРУЗКАМИ	2021;26(S4):59-64
Терещенко А. С., Ускач Т. М., Кондратова Н. В. ФАРМАКОИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА.....	2021;26(S2):48-53
Хасанов Н. Р. ЭМПАГЛИФЛОЗИН: ПУТЬ ОТ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ К СНИЖЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ И ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПРИЧИНЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	2021;26(S4):38-43
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	2021;26(S3):67-72
Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Магомедов Г. М., Екимов С. С., Зеньков А. А., Мотрева А. П., Кадыралиев Б. К., Чернов И. И., Тарасов Д. Г. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ СРАВНЕНИЯ БИМАММАРНОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ <i>IN SITU</i> С КОМПОЗИТНЫМ БИМАММАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И 30-ТИ ДНЕВНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ	2021;26(S2):77-87

ОБЩЕСТВО МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ "РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА". ДНЕВНИК ПРОЕКТА.....	2021;26(S2):97-99
--	-------------------

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Виллелевальде 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.....	2021;26(S3):102-141
Черепанова Н. А., Дупляков Д. В. ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПОСЛЕ ОСТРОГО ЭПИЗОДА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ.....	2021;26(S3):93-101

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Галявич А. С., Фомин И. В., Гайсин И. Р., Валеева Ф. В., Виноградова Н. Г., Саласюк А. С.,
Тарловская Е. И., Хасанов Н. Р., Шутов А. М., Володина Е. Н., Грехова Л. В., Гусева П. С., Денисова Н. Ю.,
Дупляков Д. В., Занозина О. В., Золотова Ю. В., Канышева С. В., Ким З. Ф., Кононов С. К., Кузьмин В. П.,
Маркиянова С. С., Мензоров М. В., Помосов С. А., Ребров А. П., Светлова Н. А., Толстов С. Н.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА.

РЕЗОЛЮЦИЯ ОНЛАЙН-СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА 2021;26(S4):29-37

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

РЕЗОЛЮЦИЯ ОНЛАЙН-СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPEROR-REDUCED "НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН.

ОТ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPA-REG OUTCOME К ИССЛЕДОВАНИЮ EMPEROR-REDUCED" 2021;26(S2):88-92

ЭЛИКВИС®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



↓ **21%**

ИНСУЛЬТ / СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ **31%**

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ **11%**

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспinalные 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),

кровоотек, 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 породе 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 породе 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. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться 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 IQVIA MIDAS³⁻⁵. *** Показатели учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 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