

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Интегрированное решение для пациентов
очень высокого сердечно-сосудистого риска.
Промежуточные результаты.

ИБС: анализ медицинских свидетельств о смерти

Прогнозирование течения ИБС у больных
с диффузным поражением коронарных артерий
после коронарного шунтирования

Предтестовая вероятность ИБС как фактор
оптимизации применения инвазивной диагностики
в реальной клинической практике

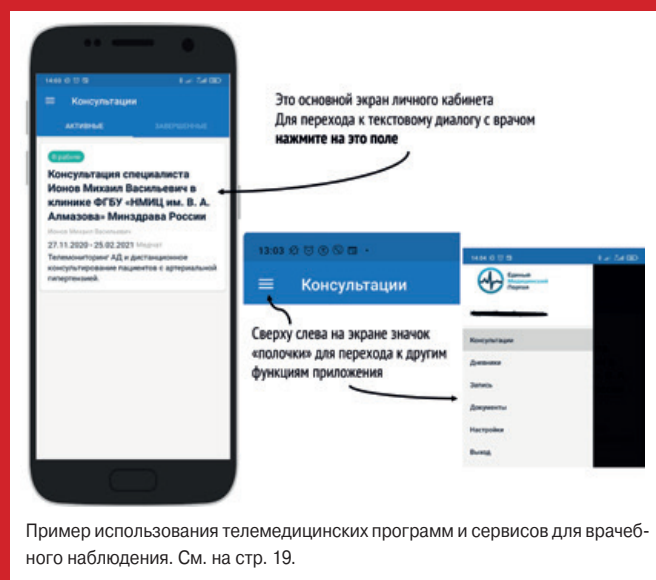
Антропометрические индексы и их взаимосвязь
с неблагоприятным прогнозом у пациентов
с ИБС и ожирением

Развитие детского сердца и контрактильность
от внутриутробного до постнатального периода

Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D
и сердечно-сосудистой патологии

В ФОКУСЕ:

Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда



Пример использования телемедицинских программ и сервисов для врачебного наблюдения. См. на стр. 19.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович



ПОСЕЩАЕМОСТЬ SCARDIO.RU: ПРОСМОТРЫ



более 40 000 пользователей

более 60 специальностей

14 000 кардиология
12 100 терапия
5 500 неврология
4 800 эндокринология

3 800 функциональная диагностика
2 200 педиатрия
1 540 сердечно-сосудистая хирургия
1 500 анестезиология и реаниматология

а также:

внутрисердечное и гемодиализное
сосудистое вмешательство
сосудистая медицинская помощь
клиническая лабораторная диагностика
и другие



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

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

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

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

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

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 27 (1) 2022

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

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

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

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

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

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

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

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

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

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

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

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, член-корр. РАН

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

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

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804**

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (1) 2022

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Kozioleva (Perm) Professor

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

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Corresponding member of RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

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

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Орбеладзе Н. В., Ходырева А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э.

9 Usova E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Orbeladze N. V., Khodyreva A. A., Yakovlev A. N., Zvartau N. E.

Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Промежуточные результаты

An integrated approach for very high cardiovascular risk patients. Intermediate results

Самородская И. В., Чернявская Т. К., Какорина Е. П., Семёнов В. Ю.

22 Samorodskaya I. V., Chernyavskaya T. K., Kakorina E. P., Semyonov V. Yu.

Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти

Ischemic heart disease: medical certificate of cause of death analysis

Курбанов С. К., Власова Э. Е., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М., Ильина Л. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С.

29 Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Vasiliev V. P., Galyautdinov D. M., Ilyina L. N., Shiryayev A. A., Akchurin R. S.

Прогнозирование течения ишемической болезни сердца у больных с диффузным поражением коронарных артерий после коронарного шунтирования

Prediction of clinical course in patients with diffuse coronary artery disease after coronary bypass surgery

Симонян М. А., Калюта Т. Ю., Генкал Е. Н., Посненкова О. М., Гриднев В. И.

35 Simonyan M. A., Kalyuta T. Yu., Genkal E. N., Posnenkova O. M., Gridnev V. I.

Предтестовая вероятность ишемической болезни сердца как фактор оптимизации инвазивной диагностики в реальной клинической практике

Pretest probability of coronary artery disease as a factor for optimizing invasive diagnostics in routine clinical practice

Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю.

42 Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Martsevich S. Yu.

Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС

Prognostic value of calcific aortic stenosis in patients of the PROGNOZ IBS registry

Сваровская А. В., Трубачева О. А., Переверзев С. В., Гарганеева А. А.

48 Svarovskaya A. V., Trubacheva O. A., Pereverzev S. V., Garganeeva A. A.

Антропометрические индексы и их взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением

Anthropometric indices and their relationship with poor prognosis in patients with coronary artery disease and obesity

Миклишанская С. В., Орловский А. А., Чигинева В. В., Карлова Н. А., Муksiнова М. Д., Мазур Н. А.

54 Miklishanskaya S. V., Orlovsky A. A., Chigineva V. V., Karlova N. A., Muksinova M. D., Mazur N. A.

Оценка содержания висцерального жира у больных ишемической болезнью сердца с помощью биоимпедансного метода

Assessment of visceral adipose tissue in patients with coronary artery disease using bioelectrical impedance analysis

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Збышевская Е. В., Гумерова В. Е., Эринчек В. П., Логунова Н. А.

62 Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E., Erinchek V. P., Logunova N. A.

Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления

Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control

Кецко Ю. Л., Терешина О. В.

74 Ketsko Yu. L., Tereshina O. V.

Возможность мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: тромбоэластометрия и эхокардиография

Anticoagulant therapy monitoring in COVID-19 patients in the intensive care unit: thromboelastometry and echocardiography

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Барбараш О. Л., Тарасов Р. С., Ганюков В. И.
Острый коронарный синдром у пациентов с коронарным шунтированием в анамнезе. Обзор литературы

Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Унашева А. И.,
Неклюдова Г. В., Карпов Р. С.

Развитие детского сердца и контрактильность
от внутриутробного до постнатального периода

Сытая Ю. С.

Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D
и сердечно-сосудистой патологии

Атаманюк Е. Р., Тарасов Р. С., Тырышкин А. Г.

Реваскуляризация миокарда методом чрескожного
коронарного вмешательства при хронических окклюзиях
коронарных артерий у пациентов старческой возрастной
группы: современный взгляд на проблему

LITERATURE REVIEWS

82 *Barbarash O. L., Tarasov R. S., Ganyukov V. I.*
Acute coronary syndrome in patients with prior coronary
artery bypass grafting. Literature review

89 *Pavlyukova E. N., Kolosova M. V., Unasheva A. I.,
Neklyudova G. V., Karpov R. S.*
Child's heart development and contractility from prenatal
to postnatal period

95 *Sytaya Yu. S.*
Key mechanisms of the relationship between vitamin D
and cardiovascular disease

104 *Atamanyuk E. R., Tarasov R. S., Tyryshkin A. G.*
Myocardial revascularization by percutaneous coronary
intervention in senile patients with chronic total occlusion:
a modern view of the problem

Уважаемые коллеги!

Главная тема первого номера Российского кардиологического журнала в 2022 году — вопросы диагностики и управления рисками у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Раздел “Оригинальные статьи” открывает исследование, посвящённое оценке эффективности программ индивидуализированного врачебного наблюдения за пациентами после перенесенного острого коронарного синдрома с интеграцией телемедицинской программы и проверки ее клинической и пациент-ориентированной эффективности. Результаты исследования показали, что применение телемедицинских технологий у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска позволяет эффективно контролировать липидные факторы. Однако такой подход не решает полностью проблему низкой приверженности пациентов к выполнению рекомендаций врача.

В другом оригинальном исследовании анализируются медицинские свидетельства о смерти при ИБС. Авторы приходят к выводу о высокой частоте смертей вне стационара, а также от тех форм ИБС, которые не имеют четких критериев установления диагноза (острая сердечная или коронарная недостаточность). К сожалению, до сих пор в случаях смерти от хронических форм ИБС очень часто (47,3%) встречаются неклассификационные диагнозы, такие как “атеросклеротический” или “мелкоочаговый кардиосклероз”. Отсутствие четких критериев при установлении причин смерти при ИБС не позволяет корректно использовать эти критерии при оценке эффективности программ по снижению смертности населения.

Безусловный интерес читателя привлекут работы, посвященные изучению предикторов и разработке модели стратификации риска ишемических событий у больных с диффузным поражением коронарных артерий, а также после коронарного шунтирования. Для практических врачей несомненный интерес представляет выбор правильного алгоритма диагностики ИБС, в частности необходимости использования предтестовой вероятности, входящей в клинические рекомендации, но редко используемой в реальной клинической практике для оптимизации инвазивной диагностики заболевания. С позиции коморбидности важно отметить результаты регистрового исследования ПРОГНОЗ ИБС, установившего выраженное отрицательное влияние кальцинированного аортального стеноза на отдаленный прогноз у больных ИБС, сопоставимого с наличием стеноза ствола левой коронарной артерии, тяжелой хронической сердечной недостаточности и перенесенного инсульта. Не менее интересны и другие оригинальные работы, представленные в данном номере.

В разделе “Обзоры литературы” несомненный интерес читателей вызовет работа по острому коронарному синдрому у шунтированных ранее пациентов. Данная проблема мало освещена в литературе, но востребована в практическом отношении, учитывая широкое распространение хирургической реваскуляризации у пациентов с ИБС. Приведенный обзор восполняет данный пробел и ориентирует практического врача на правильное решение сложной клинической ситуации. В этом же разделе журнала привлекают внимание новые данные, посвященные развитию и становлению контрактильности детского сердца, что представляет не только теоретический интерес, но и важно для практической работы неонатологов и детских кардиологов. Не менее интересен обзор, посвященный роли витамина Д, продемонстрировавшего актуальность не только во время ковид-эпидемии, но и в качестве универсального предиктора сердечно-сосудистого риска и прогрессирования кардиальной патологии. Наконец, завершается раздел обзором по возможности использования чрескожного коронарного вмешательства при хронических окклюзиях коронарных артерий у пациентов старческой возрастной группы, что до настоящего времени, по мнению авторов, является дискуссионным вопросом.

Надеемся, что очередной номер журнала, посвященный вопросам коронарной патологии, будет интересен широкому кругу читателей.

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, профессор

Галявич А.С., профессор

Якушин С.С., профессор



Барбараш Ольга Леонидовна



Галявич Альберт Сарварович



Якушин Сергей Степанович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Группа авторов исследования OCVC-HF, Sotomi, et al. (2022), Япония, проводили фенотипирование случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. Исходной предпосылкой был факт, что данная категория сердечной недостаточности довольно неопределённая, а потому подходы к её лечению довольно гетерогенны. В анализе авторами у госпитализированных в 2016-2018 гг. пациентов выделено 160 признаков, которые затем прошли валидацию в когорте 2019-2020 гг. В анализ включено 83 признака. Выделено 4 фенотипических группы декомпенсации: аритмия как триггер (обычно — фибрилляция предсердий); артериальная гипертензия как триггер; инфекция как триггер; группа с плохим метаболическим статусом и низким питанием. Данные фенотипические подгруппы показали существенные и достоверные различия в исходах госпитализации. Различия подтвердились в когорте валидации.

(По данным: Heart BMJ, 2022)

Beaton, et al. (2022) провели исследование возможностей вторичной антибиотикопрофилактики ревматической болезни сердца в популяции детей и подростков Уганды в возрасте 5-17 лет. У участников была выявлена латентная ревматическая болезнь сердца при помощи эхокардиографического скрининга. Им вводился бензатин бензилпенициллин каждый месяц в течение двух лет. Имелась контрольная группа без лечения. Популяция скрининга составила 102 тыс. пациентов, из которых 1 тыс. в итоге были рандомизированы. Прогрессирование заболевания было выявлено у 0,8% в группе лечения и у 8,2% в группе контроля. Авторы отмечают, что показаны явные преимущества профилактики, хотя для популяционного внедрения требуется более широкомасштабное исследование.

(По данным: NEJM, 2022)

Испанские исследователи Royatos, et al. (2022) указывают на особенности поведения прогениторных клеток эндотелия при инфекции SARS-CoV-2. В исследование были включены 63 недавно перенесших заболевание человека и 31 не болевший — в группу контроля. Показаны сосудистые последствия перенесённой COVID-19. В частности, повышено число эндотелиальных колоние-формирующих клеток (ECFC) в кровотоке, по сравнению с контролем. При этом такой разницы не было в случае, если пациент перенёс тромбоэмболию лёгочной артерии. Более высокий уровень ECFC показан в случае мужского пола, наличия системной гипертензии, повышенного уровня гемоглобина, а также если в период заболевания была выражена гипоксемия.

(По данным: Transl Res, 2022)

Японские авторы Terasaki, et al. (2022) обращаются к синдрому такоцубо. Они включили данные 6,2 тыс. таких пациентов из общенационального регистра, в т.ч. 18% с тяжёлым течением. Отличий по возрасту в группе

более тяжёлого течения не было, тогда как мужчин в этой группе было значительно больше. Тридцатидневная летальность в группе тяжёлого течения была 11,4% по сравнению с 2,6% в остальной группе, причём 66% умерли в первые 7 дней. После многофакторного анализа основными отягощающими независимыми факторами были мужской пол, коморбидная пневмония, коморбидный сепсис, в целом высокий индекс коморбидности Чарлсона и госпитализация по скорой помощи.

(По данным: Heart BMJ, 2022)

Abouleisa, et al. (2022) изучали возможность индукции клеточного цикла для регенерации миокарда после инфаркта миокарда. В исследовании *in vivo* они применяли цепочки РНК для выявления стадий клеточного цикла, необходимых для репрограммирования, во время индуцированной пролиферации кардиомиоцитов, на уровне единичных клеток. Проводилось также первое доклиническое исследование такого подхода. Авторы заключают, что благодаря новому вирусному вектору получены обладающие в плане отсутствия онкогенности индукторы пролиферации кардиомиоцитов, потенциально способные регулировать регенерацию сердца.

(По данным: Circulation, 2022)

Gammie, et al. (2022) изучали возможность одномоментного лечения трикуспидальной регургитации при вмешательстве по поводу дегенеративной митральной регургитации. Был рандомизирован 401 пациент в группы двойного хирургического вмешательства или изолированного. Показано, что двойная операция спустя 2 года наблюдения показала благоприятный прогноз ввиду более редкого перехода в тяжёлую форму трикуспидальной регургитации. Однако пациентам с двойным вмешательством достоверно чаще требовалась имплантация постоянного водителя ритма. Авторы заключают, что оценивать преимущества одномоментного вмешательства пока преждевременно.

(По данным: NEJM, 2022)

Авторы из Австралии Teh, et al. (2022) изучали возможности прогнозирования 10-летней смертности у лиц с атеросклерозом и кальцификацией брюшной аорты, а также уровнем тропонина I высокочувствительным методом. Включено около 1 тыс. женщин старше 75 лет и без клинически выраженной атеросклеротической болезни. Их наблюдали в период с 2003 по 2013 гг. За время наблюдения умерло 15% участниц. Уровень тропонина и полуколичественные показатели кальциноза аорты были независимо ассоциированы со смертностью общей и связанной с атеросклеротической болезнью. Оба показателя несли прогностическую силу независимо друг от друга. Авторы заключают, что подобные недорогие исследования могут быть важным фактором оценки рисков.

(По данным: Heart BMJ, 2022)

Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Промежуточные результаты

Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Орбеладзе Н. В., Ходырева А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э.

Активная реализация мер вторичной профилактики путем модификации ключевых факторов риска, таких как артериальная гипертензия и дислипидемия, улучшает кратковременные и долгосрочные исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и осложнениями. Использование телемедицинских технологий способствует более быстрому достижению целевых значений и жесткому контролю ключевых факторов риска.

Цель. Формирование программы индивидуализированного врачебного наблюдения за пациентами после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) с интеграцией телемедицинской программы и проверки ее клинической и пациент-ориентированной эффективности.

Материал и методы. Использованы данные трёхмесячного периода наблюдения 50 пациентов (50% от запланированного количества; медиана возраста 57 лет [53; 61], 84% мужчин), перенесших ОКС с реваскуляризацией миокарда и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) $>2,4$ ммоль/л. Телемедицинская платформа для самоконтроля показателей артериального давления (АД) и липидограммы была интегрирована в сопровождение пациентов. Описаны базовые демографические, клинико-лабораторные характеристики группы пациентов, проанализирована динамика показателей липидограммы, офисного и домашнего АД за этот период. Проведен анализ принимаемой терапии исходно и в динамике, а также количество обращений за консультациями и опыт работы с мобильным приложением.

Результаты. Через 3 мес. после включения было достигнуто значимое снижение показателей общего холестерина ($-1,67$ ммоль/л, $p<0,0001$) и триглицеридов ($-0,48$ ммоль/л, $p<0,0001$). Изменение показателей ХС-ЛНП было ассоциировано с исходным значением ($R^2=-0,521$, $p<0,0001$) и оставалось значимым ($-1,49$ ммоль/л, $p<0,0001$) после поправки на пол, интенсивность липидснижающей терапии и исходный показатель. У 39 (78%) пациентов удалось добиться снижения уровня ХС-ЛНП как минимум на 1 ммоль/л; 9 пациентов достигли целевых показателей ХС-ЛНП ($<1,4$ ммоль/л и/или снижение на 50% от исходного). Не наблюдалось значимой динамики холестерина липопротеидов высокой плотности ($-0,48$ ммоль/л, $p=0,348$), а также показателей офисного и домашнего АД; доля пациентов с целевым офисным АД осталась прежней ($\chi^2=3,06$, $p=0,08$). Достигли целевого ХС-ЛНП ($\chi^2=10,95$; $p=0,003$) больше пациентов, которым была назначена комбинированная липидснижающая терапия с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимибом) (67% vs 17%). Не было найдено отличий в подгруппах пациентов по факту снижения ХС-ЛНП. Каждый пациент запросил в среднем 15 консультаций с врачом удаленно (от 1 до 54 за 3 мес.). Врачи сделали напоминания 22 пациентам о необходимости регулярного мониторингирования АД. Большинство пациентов нашли программу удобной в использовании.

Заключение. По результатам первых 3 мес. активного наблюдения пациентов, перенесших ОКС, которые использовали телемедицинскую программу для мониторингирования и консультативной поддержки, продемонстрирована положительная динамика по снижению атерогенных липидов, но не показателей офисного АД. Лишь пятая часть пациентов достигла целевого показателя ХС-ЛНП, но у подавляющего большинства наблюдалась стойкая нормотензия. Несмотря на то, что по мнению пациентов программа удобна в использовании, почти половине из них требуются дополнительные напоминания от врача о необходимости соблюдения самоконтроля.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, острый коронарный синдром, телемедицина, ГМГ-КоА статины, самостоятельный контроль, обучение пациентов, качество жизни, удобство использования.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена в рамках Договора о сотрудничестве между ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и АО «Санофи Россия» от 18.04.2019г. Сбор и анализ данных в проекте с последующей их публикацией осуществляется ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России независимо и без участия компании Санофи.

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

Усова Е. И.* — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0108-5996, Ионов М. В. — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Алиева А. С. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Орбеладзе Н. В. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-0712-4044, Ходырева А. А. — врач-методист отдела информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: нет, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. НИЛ технологий прогнозирования рисков сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ORCID: 0000-0001-5656-3978, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ТМ — телемедицинский, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭДС — электронный дневник самоконтроля.

Рукопись получена 29.12.2021

Рецензия получена 13.01.2022

Принята к публикации 21.01.2022



Для цитирования: Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Орбеладзе Н. В., Ходырева А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Промежуточные результаты. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4839. doi:10.15829/1560-4071-2022-4839

An integrated approach for very high cardiovascular risk patients. Intermediate results

Usova E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Orbeladze N. V., Khodyreva A. A., Yakovlev A. N., Zvartau N. E.

The main objective of secondary prevention measures is to modify key risk factors such as hypertension (HTN) and dyslipidemia in patients with established cardiovascular diseases. Its proper implementation improves both short- and long-term outcomes. Telehealth technologies contributes to faster achievement of target levels and better control of key risk factors.

Aim. To establish a comprehensive personalized follow-up framework for patients recovered from an acute coronary syndrome (ACS) that integrates telehealth software and to test its clinical and patient-centered efficacy.

Material and methods. The three-month follow-up data of 50 patients (50% of planned enrollees; median age, 57 years [53; 61]; males, 84%) who suffered ACS with myocardial revascularization and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) at least 2,5 mmol/L at admission. We introduced the simple and save telehealth software for home BP monitoring and lipid profiling. The basic demographic, clinical and laboratory characteristics of patients were described, as well as the changes lipid profile, office and home BP over this period was analyzed. The primary endpoint was a change in LDL-C after 3 months. In addition, we also focused on pharmacological therapy and its dynamics, as well as on remote counseling and patient' experience with the mobile application.

Results. Three months after inclusion, we have noted significant decrease of total cholesterol ($-1,67$ mmol/L, $p<0,0001$) and triglycerides ($-0,48$ mmol/L, $p<0,0001$). LDL-C changes were also significant ($-1,49$ mmol/L, adjusted for age, sex and lipid-lowering therapy; $p<0,0001$) and was associated only with the baseline LDL-C levels ($R^2=-0,521$, $p<0,0001$). Thirty-nine (78%) patients achieved at least 1 mmol/L drop of LDL-C. Nine of them reached target LDL-C $<1,4$ mmol/L (and/or a decrease of 50% from baseline). Both high-density lipoprotein cholesterol ($-0,48$ mmol/L, $p=0,348$), office and home BP remained mostly unchanged. The proportion of patients with target office BP levels was almost the same ($\chi^2=3,06$, $p=0,08$). Patients who were recommended combined lipid-lowering therapy with cholesterol absorption inhibitor (ezetimibe) were more likely to achieve target LDL-C ($\chi^2=10,95$; $p=0,003$) than those with single agent (67% versus 17%, $p=0,003$). No differences were found in subgroups of patients in LDL-C reduction. In each patient an average of 15 remote consultations have been performed (from 1 to 54 per patient per 3 months). Investigators have had to send reminders to 22 patients regarding the need for regular home BP

monitoring. The majority of patients treated telehealth software as easy-to-use and user-friendly.

Conclusion. According to the 3-month follow-up of patients after ACS who used the framework integrated with telemonitoring and remote counseling, a positive trend in reducing atherogenic lipid levels was demonstrated, but not in office BP. Only a fifth of patients reached the target LDL-C, but the vast majority had target BP. Despite the fact that the program is convenient to use, almost half of participants require additional reminders from physician on self-monitoring.

Keywords: hypertension, dyslipidemia, acute coronary syndrome, telehealth, HMG-CoA statins, self-management, patient education, quality of life, usability.

Relationships and Activities. The article was prepared within the Cooperation Agreement between the Almazov National Medical Research Center and AO Sanofi Russia dated April 18, 2019. The collection and analysis of data in the project with their subsequent publication was carried out by the Almazov National Medical Research Center independently and without the participation of Sanofi.

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

Usova E. I.* ORCID: 0000-0002-0108-5996, Ionov M. V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Orbeladze N. V. ORCID: 0000-0002-0712-4044, Khodyreva A. A. ORCID: none, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950.

*Corresponding author: el.lenkin@yandex.ru

Received: 29.12.2021 **Revision Received:** 13.01.2022 **Accepted:** 21.01.2022

For citation: Usova E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Orbeladze N. V., Khodyreva A. A., Yakovlev A. N., Zvartau N. E. An integrated approach for very high cardiovascular risk patients. Intermediate results. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4839. doi:10.15829/1560-4071-2022-4839

Активное и широкое внедрение мер вторичной профилактики снижает риск повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Традиционные программы амбулаторного наблюдения пациентов, перенесших ССО, не обеспечивают в должной мере контроль ключевых факторов риска, отчасти из-за низкой вовлеченности пациентов. По-прежнему наблюдаются недостаточно быстрые темпы достижения целевого уровня артериального давления (АД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в когортах пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Все шире доказательная база того, что низкая приверженность пациентов к терапии и регулярному наблюдению — основные причины неблагоприятных исходов в этой когорте пациентов высокого риска [2, 3]. Крупные исследования показали, что чем выше информированность и медицинская грамотность пациента, тем выше степень приверженности рекомендуемой терапии [4]. Таким образом, сохраняется потребность в инструментах и подходах, способных персонализи-

ровать программы вторичной профилактики, тем самым повышая приверженность больных.

Самоконтроль пациентами витальных показателей, таких как АД и лабораторных данных (к примеру, глюкозы крови), применим как в процессе диагностики, так и при продленном наблюдении [5]. При этом наблюдается линейная положительная зависимость между интенсивностью врачебной поддержки, дополняющей самостоятельный мониторинг, и общей эффективностью наблюдения и лечения [6]. Дополнительные вмешательства зачастую реализуются через телемедицинские (ТМ) программы и сервисы, которые в большинстве случаев представлены мобильными приложениями [7]. Более чем 40 лет прошло после публикации первых результатов использования простейших цифровых технологий [8], возможности современной мобильной ТМ (m-Health) стали несравнимо больше и разнообразнее [9].

Все больше доказательств эффективности “персонализированной” ТМ, чем стандартных программ

наблюдения. В первом случае, цифровые решения плотно интегрированы в клиническую практику, но служат лишь дополнительным инструментом для мониторинга/контроля приверженности/обучения/повышения информированности, а основная работа строится вокруг индивидуализированной помощи пациенту. Таким образом, наблюдается пересечение между частными тенденциями в области ТМ и глобальным сдвигом парадигмы здравоохранения в сторону ценностно-ориентированной [10] и P4 медицины [11].

В современной литературе широко представлены результаты исследований, посвященных применению ТМ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью [12], отражая как бы два крайних полюса сердечно-сосудистого континуума. Однако по-прежнему крайне мало оригинальных исследований внедрения ТМ среди пациентов, находящихся на медианных этапах сердечно-сосудистого континуума — т.е. перенесших ССО (к примеру, ОКС). В то время как именно в данной когорте больных интенсивная и персонализированная помощь может привести к существенному улучшению краткосрочных и долгосрочных результатов лечения [13].

В связи с этим был инициирован пилотный проект (открытое наблюдательное одноцентровое исследование в одной группе), целью которого было сформировать программу индивидуализированного врачебного наблюдения за пациентами после ОКС с интеграцией в нее ТМ программы и проверки ее клинической и пациент-ориентированной эффективности [14]. В данной работе представлены первые клинические результаты (динамика показателей АД и липидограммы) у 50% из запланированного объема включенных участников, которые прошли через обязательный промежуточный очный визит и как минимум 3 мес. использовали ТМ программу.

Материал и методы

Исследование проводится на базе ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и удовлетворяет положениям Хельсинкской Декларации (2013г пересмотра). Протокол исследования, индивидуальная регистрационная карта пациента, информационный листок и форма информированного согласия пациента были одобрены локальным этическим комитетом (номер заседания 11-20 от 16.11.2020г).

Процедуры скрининга, отбора, включения и последующего наблюдения пациентов были подробно описаны ранее [14]. В исследование включаются пациенты старше 18 лет, подписавшие форму информированного согласия и перенесшие не более

чем за 12 мес. до момента включения ОКС в любой клинической форме с обязательными условиями эндоваскулярной реваскуляризации в индексную госпитализацию и исходным уровнем ХС-ЛНП >2,4 ммоль/л. Дополнительными критериями включения являются наличие у пациента в анамнезе АГ и/или сахарного диабета (СД) 2 типа, вне зависимости от факта достижения целевого АД и/или гликированного гемоглобина.

В качестве ТМ решения используются мобильное приложение (для пациента) и интернет-портал (для врача) в единой цифровой среде. Функционал представлен разделом электронных дневников самоконтроля (ЭДС) и сервисом текстовых **плановых** консультаций. Пациентам рекомендуется вводить в ЭДС ручные показатели АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), массы тела, глюкозы капиллярной крови натощак (при наличии диагноза СД), липидограммы. Предполагается следующая периодичность внесения данных АД и ЧСС: в течение первой недели ежедневно дважды в сутки, затем — индивидуально по факту достижения целевого систолического артериального давления (САД) (<135 мм рт.ст.). Результаты измерения массы тела рекомендуется вносить еженедельно. Результат липидограммы рекомендовано внести через 4-6 нед. после даты включения, но не позже 12 нед., т.к. данные должны быть доступны на момент повторного очного визита (3 мес.). Частота регистрации гликемии протоколом исследования отдельно не установлена. Врачи inspectируют ЭДС на регулярной основе, но не реже 1 раза в нед. Пациенты могут отправлять неограниченное количество сообщений-запросов на консультацию, но минимальный временной интервал для ответа врача составляет 24 ч в будние дни и увеличивается до 72 ч в выходные дни. Экстренные консультации с помощью ТМ программы не предусмотрены.

На визите включения и повторном очном визите (как минимум 3 мес. от даты включения) выполняется измерение офисных показателей АД и ЧСС согласно актуальным клиническим рекомендациям [15]. На промежуточном визите также проводится антропометрия, оцениваются лабораторные параметры с особым вниманием к результатам липидограммы и динамике ХС-ЛНП. Проводится коррекция антигипертензивной, антиишемической и липидснижающей терапии исходя из результатов повторного визита. На повторном визите приверженность оценивается с помощью стандартных вопросов открытого типа в процессе обсуждения с пациентом. Дополнительным непрямым методом оценки приверженности является регулярность ввода показателей АД в ЭДС.

Один из врачей-исследователей после подписания формы информированного согласия на визите включения проводит регистрацию пациентов

и короткий брифинг по функционалу мобильного приложения, пациенты получают также бумажную и электронную версию информационной брошюры (в Приложении). Пациентам также предлагается заполнить 2 опросника в течение 24 ч после визита включения: русскоязычный вариант опросника по качеству жизни для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) — HeartQoL [16] (14 вопросов, распределенных по 2 доменам: 10 вопросов в домене симптоматики и 4 — в психологическом домене) и специально разработанную для данного исследования “Входную анкету удовлетворенности программой” (6 вопросов с рейтинговой шкалой оценки, представлена в Приложении).

Статистический анализ. Количественные переменные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения, медианы с межквартильным размахом или с крайними (минимальными и максимальными) значениями. Проверка согласия распределения количественных показателей с нормальным (Гауссовым) проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка (с учетом $n=50$).

В случае нормального распределения различия средних количественных показателей были рассчитаны с помощью t -теста Стьюдента между группами и внутри групп. В случае несоответствия нормальному распределению переменных, применялись методы непараметрической статистики с оценкой различий по U -критерию Манна-Уитни или Уилкоксона.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентного выражения. Сравнение между группами и внутри групп выполня-

лись с помощью χ^2 -теста (точный критерий Фишера в связи с $n=50$) и теста Мак-Немара (для связанных выборок). Восстановление единичных полностью случайно пропущенных значений (на основании результатов теста Литтла) проводилось их заменой медианными значениями или средним арифметическим в зависимости от степени согласия с нормальным распределением.

Анализ простой линейной регрессии проведен для поиска возможных предикторов динамики ХС-ЛНП. Одномерный дисперсионный анализ (ANCOVA) проводился с целью независимой оценки динамики ХС-ЛНП после поправки на основные категориальные (пол, интенсивность липидснижающей терапии) и количественные переменные (возраст на момент включения и исходный уровень ХС-ЛНП).

Двухсторонний критерий значимости различий был установлен на уровне $p<0,05$. Все этапы статистической обработки данных были проведены с использованием программного пакета SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, США).

Результаты

В соответствии с планом, ранее описанным в протоколе исследования [14], визит включения для первых 50 пациентов (медиана возраста 57 лет, межквартильный размах 49-65 лет [53; 61], 84% мужчин) выполнен до 01 марта 2021г, а первый промежуточный визит — до 01 августа 2021г. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1. У подавляющего большинства ранее была диагностиро-

Таблица 1

Базовая клинико-демографическая характеристика

Параметр	Показатель
Возраст (годы), (Me, IQR)	57 (8)
Мужской пол (n, %)	42 (84%)
Пациент включен в исследование <1 мес. после ОКС (n, %)	18 (36%)
Наследственный анамнез ранних ССО (n, %)	21 (42%)
Активный курильщик (n, %)	17 (34%)
Рацион питания — гиполлипидемическая диета (n, %)	6 (12%)
Гиподинамия (n, %)	38 (76%)
ИМТ (кг/м ²)	28,8±4,3
САД (мм рт.ст.)	134±17
ДАД (мм рт.ст.)	81±9
ЧСС (уд./мин), (Me, IQR)	70 (12)
Усредненный балл по опроснику HeartQoL	2,1±0,6
Суммарный балл согласно анкете удовлетворенности программой, М (95% ДИ)	57 (55-59)
Сопутствующая патология	
Артериальная гипертензия (n, %)	49 (98%)
Сахарный диабет тип 2 (n, %)	5 (10%)
Гликированный гемоглобин (%), (Me, IQR)	6,35 (1,8)
Ожирение (n, %)	18 (36%)

Таблица 1. Продолжение

Параметр	Показатель
Хроническая сердечная недостаточность (п, %)	16 (32%)
• ХСНнФВ	• 3 (19%)
• ХСНпрФВ	• 7 (43%)
• ХСНсФВ	• 6 (38%)
Транзиторная ишемическая атака (п, %)	0
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (п, %)	2 (4%)
Доказанный факт атеросклероза брахиоцефальных артерий (п, %)	12 (24%)
• Значимый стеноз брахиоцефальных артерий (>50%) (п, %)	• 7 (14%)
Доказанный факт атеросклероза артерий нижних конечностей (п, %)	2 (4%)
Хроническая болезнь почек (п, %)	4 (8%)
Особенности заболевания	
Вариант ОКС, в связи с которым госпитализирован пациент:	
• Нестабильная стенокардия	• 26 (52%)
• ОКСнST	• 17 (34%)
• ОКСбпST	• 7 (14%)
ОКС как дебют заболевания (п, %)	27 (54%)
Известный анамнез ИБС до госпитализации (п, %)	23 (46%)
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (п, %)	9 (18%)
Известный анамнез перенесенной реваскуляризации миокарда (п, %)	11 (22%)
Лабораторные показатели	
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	84,9±24,5
рСКФ (по формуле CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	86,7±17,3
Глюкоза венозной крови натощак (ммоль/л), (Me, IQR)	5,8 (0,9)
Общий холестерин сыворотки (ммоль/л), (Me, IQR)	5,47 (1,25)
ХС-ЛНП (ммоль/л), (Me, IQR)	3,59 (1,3)
ХС-ЛВП (ммоль/л), (Me, IQR)	1,65 (0,7)
Триглицериды (ммоль/л)	1,74±0,65
ХС-ЛОНП (ммоль/л)	0,8±0,3
Особенности исходной терапии	
Статины (п, %)	49 (98%)
• Низкоинтенсивная терапия	• 1 (2%)
• Терапия средней интенсивности	• 2 (4%)
• Высокоинтенсивная терапия	• 46 (94%)
Эзетимиб (п, %)	2 (4%)
Ингибиторы АПФ (п, %)	39 (78%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (п, %)	10 (20%)
Диуретики (п, %)	15 (30%)
β-адреноблокаторы (п, %)	48 (96%)
Блокаторы медленных кальциевых каналов (п, %)	12 (24%)
Пероральная сахароснижающая терапия (п, %)	5 (10%)
Двойная антитромботическая терапия (п, %)	49 (98%)
Тройная антитромботическая терапия (п, %)	1 (2%)

Примечание: переменная “возраст” представлена в виде Me с межквартильным размахом (IQR), количество АГП в виде Me и IQR. Остальные показатели представлены как среднее (M) ± среднеквадратичное отклонение (SD) или 95% ДИ.

Сокращения: АГП — антигипертензивные препараты, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДАД — офисное диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОКС — острый коронарный синдром (пST) с подъемом, (бпST) без подъема сегмента ST, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — офисное систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ХСН — хроническая сердечная недостаточность с (н) низкой, (пр) промежуточной, (с) сохранной (ФВ) фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

вана АГ, у половины ОКС стал дебютом ИБС, и чаще в форме нестабильной стенокардии. У трети больных в диагнозе фигурировала хроническая сердечная не-

достаточность, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Диагноз СД и хронической болезни почек присутствовал ме-

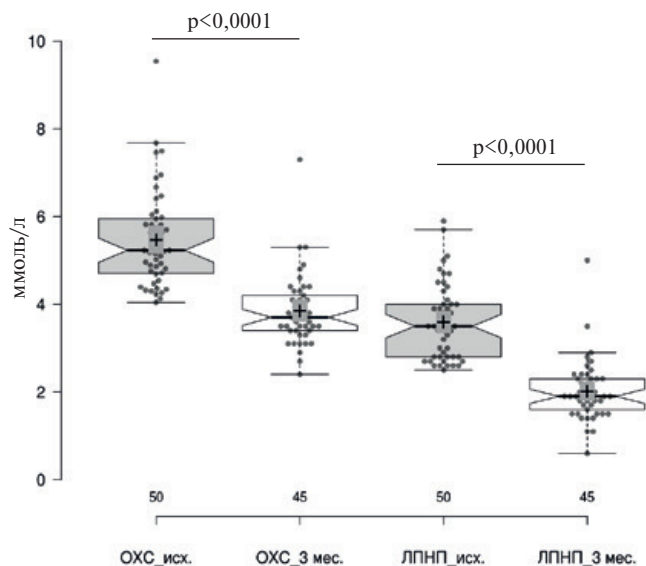


Рис. 1. Динамика показателей ОХС сыворотки крови и ХС-ЛНП спустя 3 мес. после включения.

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром.

нее чем у 10% пациентов. Большинство пациентов ($n=30$, 60%) были довольны проведенным обучением, работе с мобильным приложением и оценили удобство взаимодействия с ТМ приложением максимальной оценкой по анкете (60 баллов).

Большинству пациентов ($n=49$, 98%) при выписке и/или на визите включения в исследование были назначены статины, при этом 46 из них была рекомендована высокоинтенсивная терапия. Лишь 1 пациент по причине транзиторного повышения маркеров цитолитического синдрома (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) свыше трех верхних границ нормы во время индексной госпитализации не получил рекомендаций по приему препаратов из этой группы; ему был назначен препарат из группы ингибиторов абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) в стандартной дозе 10 мг; в дальнейшем, после нормализации лабораторных показателей, возобновлена высокоинтенсивная терапия статинами. Увеличить дозу статинов потребовалось в процессе лечения 18 пациентам (37%) по результатам анализа липидограммы, а 12 из них (67%) потребовалась комбинированная липидснижающая терапия с добавлением эзетимиба. При этом двум из 12 пациентов (17%) потребовалось назначение ингибиторов фермента PCSK9 в дополнение к принимаемым препаратам.

Спустя 3 мес. 45 пациентов (90%) предоставили результаты повторной оценки липидограммы. Выявлено значительное снижение показателей общего холестерина (ОХС) ($-1,67$ ммоль/л, 95% доверительный интервал (ДИ) $(-1,93; -1,42)$, $p<0,0001$)

и триглицеридов ($-0,48$ ммоль/л, 95% ДИ $(-0,66; -0,29)$, $p<0,0001$). Динамика показателей ХС-ЛНП через 3 мес., с коррекцией по полу, интенсивности терапии, возрасту участников и исходному значению показателя, составила $-1,49$ ммоль/л (95% ДИ $(-1,93; -1,04)$, $p<0,0001$), рисунок 1. Исходный уровень ХС-ЛНП влиял на дельту снижения ХС-ЛНП ($R^2=0,427$, $p<0,0001$). Значения холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) не поменялись к моменту проведения промежуточного визита ($-0,48$ ммоль/л, 95% ДИ $(-0,15; 0,05)$, $p=0,348$).

Показатели ХС-ЛНП оказались ниже исходных у 44 пациентов (98%), лишь у 1 пациента этот показатель остался на прежнем уровне. Более того, у 39 (87%) пациентов удалось добиться снижения уровня ХС-ЛНП как минимум на 1 ммоль/л (рис. 2). При этом лишь 9 пациентов (18% от общего числа) достигли целевых показателей ХС-ЛНП ($<1,4$ ммоль/л и/или снижение на 50% этого значения от исходного). Межгрупповой анализ по факту достижения целевого уровня ХС-ЛНП не показал сколько-нибудь значимых различий по большинству качественных параметров (включавших особенности основного заболевания, сопутствующей патологии и терапии), кроме того факта, что большее в процентном отношении количество пациентов (67% vs 17%) получили рекомендации по добавлению в схему липидснижающей терапии эзетимиба ($\chi^2=10,95$, $p=0,003$). Группы пациентов не различались по базовым количественным параметрам и по их динамике (Δ САД, диастолическое артериальное давление (ДАД), показатели липидограммы; $p>0,2$ для всех пар сравнения). Проведен межгрупповой анализ по факту снижения ХС-ЛНП (пациенты со снижением этого показателя на ≤ 1 ммоль/л vs остальные), который также не продемонстрировал каких-либо различий.

Все пациенты получали антигипертензивную терапию, у большинства из них ($n=49$) основой ее были ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одной трети пациентов были назначены рациональные фиксированные комбинации препаратов. На повторном очном визите показатели офисного САД существенно не отличались от исходных и были даже несколько выше (4 мм рт.ст., 95% ДИ $(-1; 9)$, $p=0,132$). Схожая динамика наблюдалась и по офисным показателям ДАД (3 мм рт.ст., 95% ДИ $(0; 6)$, $p=0,056$). Динамика домашних показателей САД и ДАД соответствовала Δ офисных значений. К моменту проведения визита включения у 33 (66%) пациентов наблюдались целевые значения офисного САД, а к промежуточному визиту количество пациентов с контролируемой АГ достигло 41 (82%), хотя и не перешло границу статистической значимости ($\chi^2=3,06$, $p=0,077$). Достигшие целевого офисного АД не различались по частоте достижения целевых показателей ХС-ЛНП или по доле достигших сни-

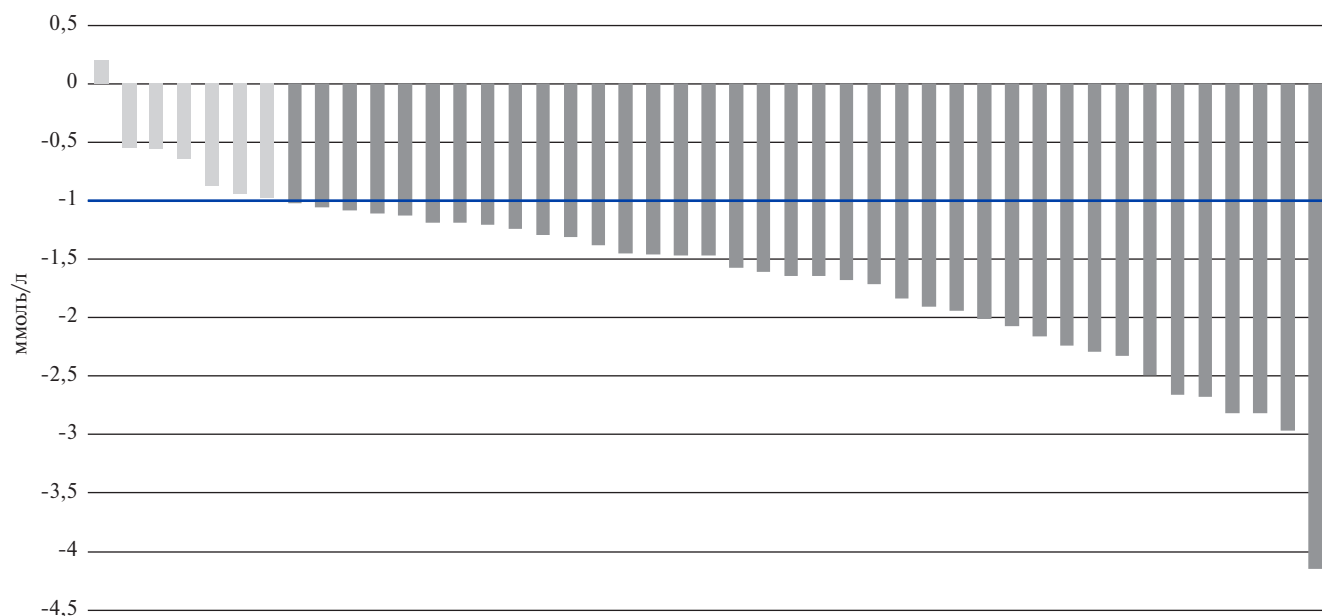


Рис. 2. Индивидуальная динамика показателей ХС-ЛНП в течение 3 мес. после включения.

Примечание: горизонтальная черта показывает критическое снижение ХС-ЛНП в 1,0 ммоль/л, которое приводит к снижению риска ССО у пациентов, перенесших ОКС, на 21-38% [27].

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

жения ХС-ЛНП на 1 ммоль/л и более. Показатели ЧСС остались неизменными спустя 3 мес. (70 vs 68 уд./мин, $p=0,421$).

С учетом небольшого количества пациентов в промежуточной группе с диагнозом СД, динамика показателей гликемии натощак не оценивалась. Показатели массы тела не отличались от исходных.

За 3 мес. в адрес врача поступило 562 сообщения от пациентов (в среднем 15 сообщений на одного пациента [min 1; max 54]). Большинству пациентов удаленная консультация потребовалась по вопросам субъективных ощущений или дополнительных жалоб; по назначенному лечению или обследованию. Эти три группы причин составили 93% всех обращений (рис. 3), при этом практически половина сообщений (278) были отправлены ими в течение первых 4 нед. после включения в процесс активного наблюдения.

Не все пациенты были привержены к ведению ЭДС и внесению лабораторных показателей. В связи с этим количество сообщений врачей в адрес пациентов составило 1818 (в среднем 34 сообщения 1 пациенту), что более, чем в 3 раза превышает количество запросов от пациентов. Сообщения врача в основном носили характер уточнений и напоминаний. 22 (44%) пациентам потребовался дополнительный телефонный звонок от врача-исследователя (после нескольких текстовых напоминаний). Проведенный межгрупповой анализ по факту дополнительных напоминаний и звонков также не показал значимых различий по факту достижения целевого АД и/или

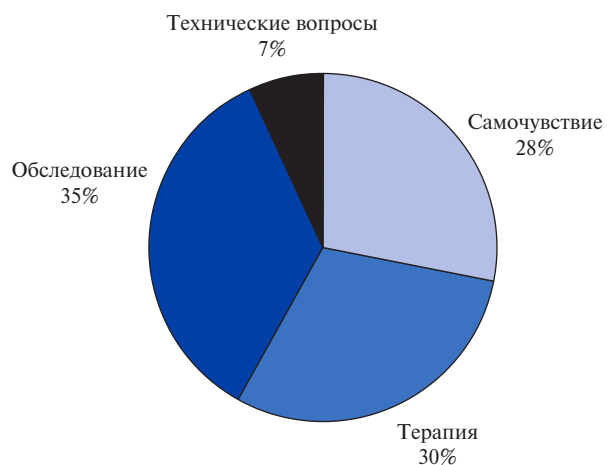


Рис. 3. Основные причины запроса удаленной консультации с врачом за 3 мес. с момента включения.

ХС-ЛНП. После дополнительного звонка эти пациенты продолжили вести ЭДС, и ни один из пациентов не был исключен по причине низкой приверженности. Интервью с пациентами на повторном визите показало, что 48 пациентов (96%) регулярно принимали препараты в рекомендованных дозах.

Обсуждение

Управление сердечно-сосудистым риском отличается на стационарном и амбулаторном этапах. При выписке из стационара больной получает большое количество разнообразных рекомендаций, касающихся изменения образа жизни и медикаментозной

терапии. При этом каждый из пунктов рекомендаций напрямую влияет на “твёрдые” конечные точки в раннем периоде после перенесенного ОКС [17, 18]. В первые 12 мес. удаленное мониторирование витальных показателей (АД, ЧСС, уровень глюкозы, ХС-ЛНП) и консультирование предоставляют пациенту дополнительную поддержку, а врачу данные для своевременной коррекции лечения, что способствует повышению приверженности и снижению терапевтической инертности [19].

Пилотный проект направлен на создание программы активного врачебного наблюдения за пациентами после ОКС с интеграцией в нее ТМ решения, проверку ее эффективности с точки зрения возможных бенефициаров: врача, пациента и системы здравоохранения. По результатам первого временного сегмента (3 мес.) наблюдается значительная положительная динамика показателей ХС-ЛНП, ОХС и триглицеридов среди участников, при этом пациенты активно используют цифровое решение, большинство находят его удобным и простым в использовании.

Пациенты зрелого возраста составили большинство участников программы. Необходимо подчеркнуть, что мы не ожидали активного отклика от старших возрастных групп, в литературе также часто указывается на успех ТМ вмешательств среди более молодых участников [20]. Более того, функционал интегрированного решения предполагает активное взаимодействие в цифровом пространстве, что зачастую является ограничением для пожилых пациентов.

В выбранном ТМ приложении присутствует возможность текстовых консультаций по типу “врач-пациент”, что выгодно отличает наш проект от других программ, в которых не всегда удавалось достигнуть значимых результатов. В одном из рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием пациентов после ОКС (СМС-сообщения против стандартного наблюдения) через 12 мес. в активной группе ХС-ЛНП стал значительно ниже исходного уровня, но степень снижения между группами не различалась. Однако доля пациентов, достигших целевых значений офисного АД и гликированного гемоглобина, была значимо выше в активной группе ($\Delta 20\%$ и $\Delta 40\%$; $p < 0,02$ для обоих показателей) [21]. Снижения уровня атерогенных липидов не наблюдалось в РКИ CHAT (Cardiovascular Health And Text messaging) [22], где в качестве дополнительной поддержки использовались СМС-сообщения. Ожидаются результаты РКИ SPRITE (Secondary Prevention Risk Interventions via Telemedicine and tailored patient Education) [23] у 450 пациентов с АГ после недавно перенесенного инфаркта миокарда, в ходе которого будет проведена сравнительная оценка стандартной программы наблюдения против групп с телефонными звонками или Интернет-программой.

Результаты первого этапа исследования демонстрируют значимое снижение ХС-ЛНП. В целом схожих результатов удалось добиться несколькими исследовательским группам, результаты этих 4 РКИ были объединены в метаанализе Xu Y, et al.: в группах пациентов со стабильной ИБС, в т.ч. после чрескожного коронарного вмешательства, ТМ вмешательство приводит к снижению показателей ОХС и ХС-ЛНП по сравнению с исходными и таковыми в группах контроля [24]. Необходимо подчеркнуть, что результаты первых нескольких месяцев наблюдения в ТМ программах зачастую не соответствуют окончательным. Например, в 12-мес. исследовании, включившем 312 пациентов (61 год, 81% мужчин) с ИБС после планового чрескожного коронарного вмешательства, в группе пациентов, использовавших мобильное приложение для смартфона (изменение образа жизни, контроль факторов риска, консультации), в течение первых 6 мес. изменений липидного профиля не наблюдалось, однако к концу проекта было продемонстрировано снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП по сравнению с исходным значением и с группой стандартного ведения [25].

Мы не регистрировали изменений офисных, домашних показателей АД и ЧСС через 3 мес. наблюдения. Нельзя исключить факт эффективного подбора антигипертензивной терапии еще на этапе стационарного лечения, т.к. более половины пациентов пребывали в целевом диапазоне АД на момент включения. В большинстве проектов по активному наблюдению пациентов с ИБС (с или без использования ТМ) исследователи фиксируют изменения сразу нескольких факторов риска. Так, Dorje T, et al. [25] проанализировали не только динамику липидов, но и гемодинамических параметров: если через 2 мес. различий между группами пациентов с ИБС после реваскуляризации (использование поддержки через сервис WeChat против стандартного наблюдения) не отмечалось, то уже через 6 мес. наблюдалось значимое снижение показателей САД и ЧСС в активной группе (-9 мм рт.ст. ($p=0,029$) и -6 уд./мин ($p=0,039$), соответственно) по сравнению с группой контроля. Антигипертензивный эффект ТМ вмешательства был продемонстрирован в исследовании Blasco A, et al. [21], в котором через 12 мес. наблюдения пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, в группе дистанционного мониторинга чаще достигали целевого уровня АД (62% vs 43% , $p=0,012$).

В нашем исследовании не было автоматических напоминаний о приеме препаратов или выполнении самоконтроля АД, также не было специализированной оценки приверженности. На повторном визите приверженность оценивалась при опросе пациентов, а также косвенно по активности использования больными приложения и по заполнению ЭДС. Тем не менее пациентам, чья активность была ниже пред-

ПРАЛУЭНТ — ЕДИНСТВЕННЫЙ ИНГИБИТОР PCSK9, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО НАБЛЮДАЛОСЬ СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ОБЩЕЙ* СМЕРТНОСТИ¹



Пралуэнт
алирокумаб

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ
ПОДХОД ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ
ЦЕЛЕЙ ТЕРАПИИ²**



ПУ ЛП-№(000321)-(PG-RU)



ПУ ЛП-№(000321)-(PG-RU)

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРАЛУЭНТ

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. **СОСТАВ:** алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для подкожного введения. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 1) препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для длительного лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1) в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы), в сочетании или без сочетания с другой липидмодифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приёме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липидмодифицирующей терапии у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению; для уменьшения частоты проведения ЛПНП-афереза у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. 2) препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий посредством снижения ХС-ЛПНП как дополнение к коррекции других факторов риска в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов, в сочетании или без сочетания с другой липидмодифицирующей терапией, в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липидмодифицирующей терапии у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели, или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров, как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** почечная недостаточность тяжёлой степени, печёночная недостаточность тяжёлой степени. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьёзных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено, и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о неблагоприятном воздействии алирокумаба на фертильность отсутствуют. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печёночной недостаточностью тяжёлой степени. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание, кожный зуд; реакции в месте введения препарата, включая эритему/гиперемию, кожный зуд, отек, боль / болезненную чувствительность. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ:** ЛП-№(000321)-(PG-RU). Дата регистрации: 26.07.2021.

С подробной информацией ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт.

ОКС — острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9. * У пациентов после ОКС^{1,2}. 1. Schwartz G.G., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome // New England Journal of Medicine. 2018. Т. 379. № 22. С. 2097-2107. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт, ПУ ЛП-№(000321)-(PG-RU) от 26.07.21. MAT-RU-2105072.

Материал подготовлен при поддержке компании Санofi.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru. MAT-RU-2103414-1.0-07/2021.

SANOFI

полагаемой по протоколу, врачом выполнялись дополнительные напоминания и звонки. Трехкратное превышение количества сообщений от врачей-исследователей в нашем проекте, вероятнее всего, было обусловлено тем, что пациенты на амбулаторном этапе ещё не выработали систематического контроля витальных показателей, что говорит о необходимости дополнительной поддержки у пациентов в первые недели после выписки из стационара. Не исключается влияние на успех программы наличия возможности беспрепятственного общения с врачом и частых напоминаний. В пользу этого предположения свидетельствуют данные CONCORDANCE — регистра пациентов, перенесших ОКС [26]: в 6-мес. интервале налаженная реабилитационная программа и более частое посещение врача общей практики на 36% и 40%, соответственно, повышали вероятность высокой приверженности к терапии.

Результаты нашего исследования следует интерпретировать с учетом ограничений. Наиболее важными из них являются изначальное отсутствие контрольной группы и небольшой объем выборки.

Литература/References

- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125(9):882-7.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;121(6):750-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523.
- Du L, Cheng Z, Zhang Y, et al. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(9):962-70. doi:10.1177/2047487317695628.
- Lussier MT, Richard C, Glaser E, Roberge D. The impact of a primary care e-communication intervention on the participation of chronic disease patients who had not reached guideline suggested treatment goals. *Patient Educ Couns.* 2016;99(4):530-41. doi:10.1016/j.pec.2015.11.007.
- Clark NM. Management of chronic disease by patients. *Annu Rev Public Health.* 2003;24:289-313. doi:10.1146/annurev.publhealth.24.100901.141021.
- Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2017;14(9):e1002389. doi:10.1371/journal.pmed.1002389.
- Gonçalves-Bradley DC, Buckley BS, Fønhus MS, et al. Mobile-based technologies to support healthcare provider to healthcare provider communication and management of care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(1):CD012927. doi:10.1002/14651858.CD012927.
- Ascione FJ, Brown GH, Kirking DM. Evaluation of a medication refill reminder system for a community pharmacy. *Patient Educ Couns.* 1985;7(2):157-65. doi:10.1016/0738-3991(85)90006-0.
- Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, et al. Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. *J Med Internet Res.* 2015;17(2):e52. doi:10.2196/jmir.3951.
- Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363(26):2477-81. doi:10.1056/NEJMp1011024.
- Sobradillo P, Pozo F, Agusti A. P4 medicine: the future around the corner. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(1):35-40. English, Spanish. doi:10.1016/j.arbres.2010.09.009.
- Eze ND, Mateus C, Cravo Oliveira Hashiguchi T. Telemedicine in the OECD: An umbrella review of clinical and cost-effectiveness, patient experience and implementation. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237585. doi:10.1371/journal.pone.0237585.
- Frederix I, Hansen D, Coninx K, et al. Effect of comprehensive cardiac telerehabilitation on one-year cardiovascular rehospitalization rate, medical costs and quality of life: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(7):674-82. doi:10.1177/2047487315602257.
- Pavlyuk EI, Ionov MV, Alieva AS, et al. Integrated solution for very high cardiovascular risk patients. Rationale and design of a pilot study. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4608. (In Russ.) Павлюк Е.И., Ионов М.В., Алиева А.С. и др. Интегри-

Заключение

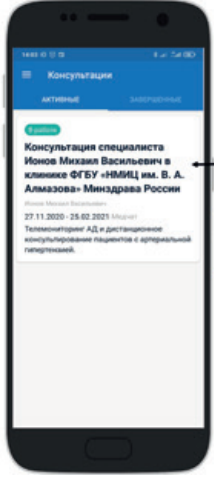
По результатам 3 мес. наблюдения пациентов, перенесших ОКС, с использованием ТМ приложения, продемонстрирована положительная динамика по снижению атерогенных липидов, но не показателей офисного АД. По мнению пациентов, ТМ приложение удобно в использовании, однако почти половине из них требуются дополнительные напоминания о необходимости самоконтроля витальных показателей. Данные результаты являются предварительными, проект продолжается как в части увеличения количества пациентов, так и продолжительности наблюдения.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена в рамках Договора о сотрудничестве между ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России и АО “Санофи Россия” от 18.04.2019г. Сбор и анализ данных в проекте с последующей их публикацией осуществляется ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России независимо и без участия компании Санофи.

- рованное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обоснование и дизайн пилотного исследования. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4608. doi:10.15829/1560-4071-2021-4608.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
 - Pogosova NV, Baychorov IKh, Sokolova OYu, Vygodin VA. A new European HeartQoI questionnaire for assessing the quality of life of patients with coronary heart disease. *Kardiologija.* 2016;56:66-72. (In Russ.) Порогова Н.В., Байчоров И.Х., Соколова О.Ю., Выгодин В.А. Новый европейский опросник HeartQoI для оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2016;56:66-72.
 - Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
 - Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
 - Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
 - Wildenbos GA, Peute L, Jaspers M. Aging barriers influencing mobile health usability for older adults: A literature based framework (MOLD-US). *Int J Med Inform.* 2018;114:66-75. doi:10.1016/j.ijmedinf.2018.03.012.
 - Blasco A, Carmona M, Fernández-Lozano I, et al. Evaluation of a telemedicine service for the secondary prevention of coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32(1):25-31. doi:10.1097/HCR.0b013e3182343aa7.
 - Zheng X, Spatz ES, Bai X, et al. Effect of Text Messaging on Risk Factor Management in Patients With Coronary Heart Disease: The CHAT Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(4):e005616. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005616.
 - Shah BR, Adams M, Peterson ED, et al. Secondary prevention risk interventions via telemedicine and tailored patient education (SPRITE): a randomized trial to improve postmyocardial infarction management. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(2):235-42. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.951160.

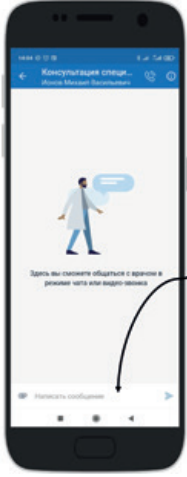
24. Xu Y, Ye H, Zhu Y, et al. The efficacy of mobile health in alleviating risk factors related to the occurrence and development of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2021;44(5):609-19. doi:10.1002/clc.23596.
25. Dorje T, Zhao G, Tso K, et al. Smartphone and social media-based cardiac rehabilitation and secondary prevention in China (SMART-CR/SP): a parallel-group, single-blind, randomised controlled trial. Lancet Digit Health. 2019;1(7):e363-e374. doi:10.1016/S2589-7500(19)30151-7. Erratum in: Lancet Digit Health. 2020;2(1):e15.
26. Brieger D, Chow C, Gullick J, et al.; CONCORDANCE Investigators. Improving patient adherence to secondary prevention medications 6 months after an acute coronary syndrome: observational cohort study. Intern Med J. 2018;48(5):541-9. doi:10.1111/imj.13736.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380:581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.

Приложение 1



Это основной экран личного кабинета. Для перехода к текстовому диалогу с врачом нажмите на это поле.

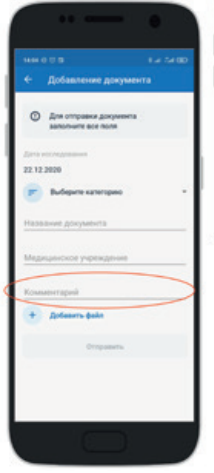
Сверху слева на экране значок «шестеренки» для перехода к другим функциям приложения.



При нажатии на «Консультация...» переход к текстовому диалогу с врачом. Вы можете обмениваться сообщениями, а также высылать врачу файлы с медицинской информацией. Врач может также присылать Вам файлы или документы для заполнения.

Для того, чтобы начать писать сообщение – нажмите на поле: «Написать сообщение».

Для того, чтобы отправить врачу файл с результатами обследований, анализов и проч. Нажмите на «скрепка» в нижнем левом углу экрана.



Укажите дату исследования, категорию, заполните все поля на странице, включая поле «Комментарий» (любой знак). Добавьте сам файл в виде фото или скана из памяти телефона.



Выбрав на боковом блоке «Дневники», Вы перейдете к этому окну.

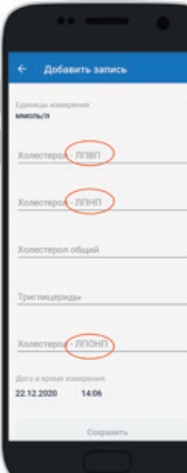
На первичном инструктаже будут добавлены дневники «Артериальное давление», «Вес» и «Липидограмма».

Для добавления новой записи нужно перейти в интересующий дневник, затем нажать на знак «+» снизу справа.



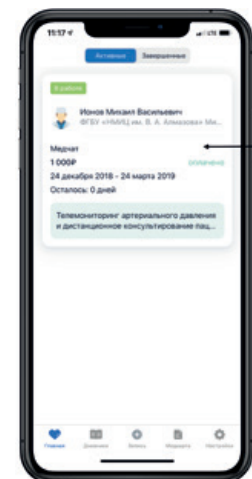
Последовательно нажимая на пустые поля в Дневниках, вносите показатели, которые видите на экране тонометра (Артериальное давление и пульс) и на весах (Вес).

Если Вы забыли внести данные сразу или у Вас не было на это времени в момент измерения, Вы можете внести их после, выбрав дату и время, нажав на «ДД.ММ.ГГГГ» и «ЧЧ:ММ».



Крайне важным дневником для данного исследования является «Липидограмма». Последовательно вносите показатели в соответствующие поля, переписывая данные из результатов, полученных в лаборатории (ориентируйтесь на сокращения – ЛПНП, ЛПВП и проч.).

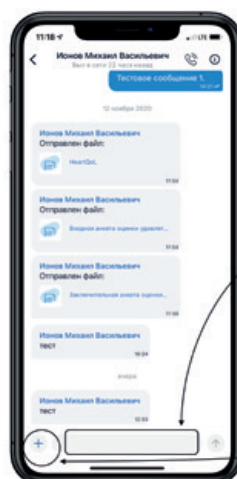
Приложение 2



Это основной экран личного кабинета
Для перехода к текстовому диалогу с врачом
нажмите на это поле

Внизу экрана представлен блок иконок
для перехода к другим функциям приложения

Активное окно выделено голубым цветом

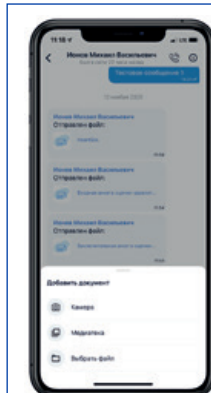


Если нажать на окно «Консультация...», то Вы
перейдете к текстовому диалогу с врачом.
Вы можете обмениваться сообщениями,
а также присылать врачу медицинские документы
(анализы и проч.).
Врач может также присылать Вам файлы или
документы для заполнения (например, опросники).

Для того, чтобы написать врачу сообщение,
нажмите на поле внизу экрана, тогда возникнет
привычная клавиатура для набора сообщения

Для того, чтобы отправить врачу файл с результатами
обследований, анализов и проч.

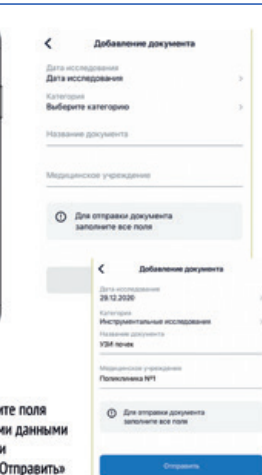
Нажмите на «+» в нижнем левом углу экрана.



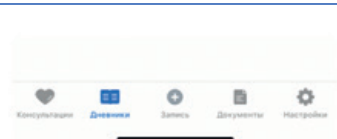
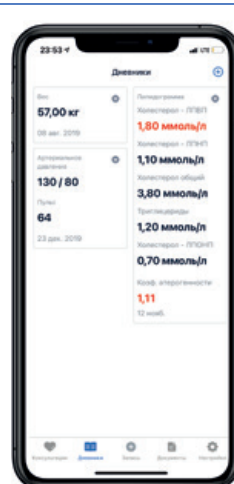
Для того, чтобы добавить медицинский
документ,
выберите файл из памяти телефона или
сфотографируйте документ, нажав на
«Камера»



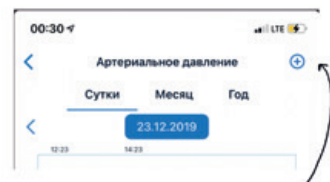
Нажмите «Продолжить»



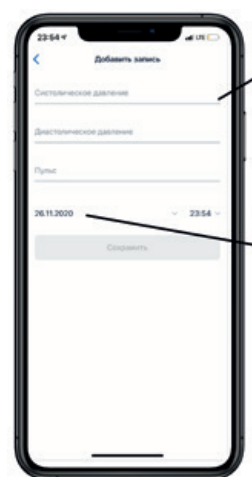
Заполните поля
актуальными данными
и
нажмите «Отправить»



Нажав внизу экрана на иконку «Дневники», Вы перейдете
к этому блоку информации. На первичном инструктаже
будут добавлены дневники «Артериальное давление»,
«Вес» и «Липидограмма»

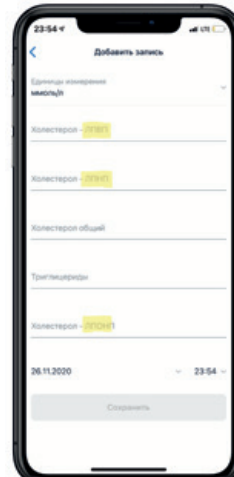
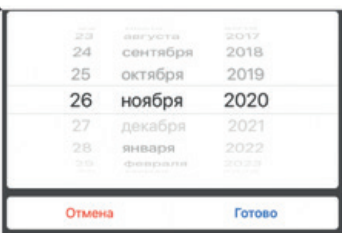


Для добавления новой записи нужно перейти в интересующий дневник,
затем нажать на знак «+» сверху справа



Последовательно нажимая на пустые поля в Дневниках,
вносите показатели, которые видите на экране тонометра
(Артериальное давление и пульс) и на весах (Вес).

Если Вы забыли внести данные сразу или у Вас не было на это
времени в момент измерения, Вы можете внести их после, выбрав
дату и время, нажав на «ДД.ММ.ГГГГ» и «ЧЧ:ММ»



Крайне важным дневником для данного исследования
является «Липидограмма». Последовательно вносите
показатели в соответствующие поля, переписывая данные
из результатов, полученных в лаборатории
(ориентируйтесь на сокращения – ЛПНП, ЛПВП и проч.)



Приложение 3

Входная анкета оценки удовлетворенности программой

Вступление в программу

1. Знакомство с условиями программы в центре Алмазова

Оцените пожалуйста по шкале от 1 до 10 следующие элементы вашего участия в Программе (где 1 - совсем не согласен/очень плохо, 10 - полностью согласен/очень хорошо)

Мне понятно объяснили, каким условиям я должен соответствовать для участия в программе*

Мне понятно объяснили цели программы и правила моего участия*

Мне помогли установить мобильное приложение, создать логин и пароль*

Мне объяснили, как пользоваться мобильным приложением*

Мне показали основные функции приложения: как вводить результаты анализов, вести дневники, общаться с врачом*

Я получил ответы на интересующие меня вопросы*



Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти

Самородская И. В.¹, Чернявская Т. К.², Какорина Е. П.^{2,3}, Семёнов В. Ю.⁴

Цель. Анализ данных медицинских свидетельств о смерти (МСС), в которых в качестве первоначальной причины смерти (ППС) указан код из группы “Ишемическая болезнь сердца” (ИБС) (I20-I25) по данным органов ЗАГС Московской области в 2020г.

Материал и методы. Всего включено 23193 случая смерти с кодом I20-I25 в качестве ППС. Определены частота указания отдельных форм ИБС, частота и структура осложнений; средний возраст умерших, доля женщин и мужчин; место регистрации смерти.

Результаты. Средний возраст умерших 73,6±12,5 (мужчин 68,8±10,5, женщин 78,4±12,5; $p<0,0001$). Доля женщин, умерших моложе 70 лет, <20%, мужчин — >50%. Половина смертей зарегистрирована дома, треть в стационаре, остальные в другом месте. С учетом возраста и пола смерть от инфаркта миокарда (ИМ) в стационаре регистрируется в 12 раз чаще, чем при “других острых формах ИБС”. Хронические формы ИБС зарегистрированы в 76,9%; в 47,3% указаны такие формы ИБС, как “атеросклеротический кардиосклероз”, “мелкоочаговый кардиосклероз”. Доля смертей от острого ИМ, смертей после ИМ составила 37,3%. В 92,1% МСС “других острых форм ИБС” указана “острая коронарная недостаточность”. Различия в частоте разных форм ИБС между мужчинами и женщинами статистически значимы ($p<0,0001$). В структуре женских смертей в 3 раза меньше смертей от других (не ИМ) острых форм ИБС и почти в 2 раза меньше смертей от постинфарктного кардиосклероза и аневризмы сердца. В качестве непосредственной причины смерти сердечная недостаточность указана в 78,9%, среди умерших с наличием в анамнезе перенесенного ИМ — в 91%. При других острых формах ИБС — в 89% указана острая коронарная недостаточность.

Заключение. Высокая доля смертей с указанием в качестве причины смерти неуточненных острых и хронических форм ИБС, особенно, у мужчин молодых возрастов, требует комплексного изучения проблемы и формирования Российским кардиологическим обществом критериев установления смерти от разных форм ИБС.

Ключевые слова: ишемические болезни сердца, смертность, медицинское свидетельство о смерти, первоначальная причина смерти.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Минздрава России, Москва; ²Институт лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ³ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Самородская И. В. * — профессор, д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Чернявская Т. К. — к.м.н., зам. директора по образованию, ORCID: 0000-0003-0227-8076, Какорина Е. П. — профессор, д.м.н., зам. директора по науке, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Семёнов В. Ю. — д.м.н., профессор, зам. директора Института кардиохирургии им. В. И. Бураковского, ORCID: 0000-0002-0278-5652.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

samor2000@yandex.ru

ИБС — ишемические болезни сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, МКБ — международная классификация болезней, МСС — медицинское свидетельство о смерти, НПС — непосредственная причина смерти, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППС — первоначальная причина смерти, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии.

Рукопись получена 16.08.2021

Рецензия получена 28.09.2021

Принята к публикации 29.09.2021



Для цитирования: Самородская И. В., Чернявская Т. К., Какорина Е. П., Семёнов В. Ю. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4637. doi:10.15829/1560-4071-2022-4637

Ischemic heart disease: medical certificate of cause of death analysis

Samorodskaya I. V.¹, Chernyavskaya T. K.², Kakorina E. P.^{2,3}, Semyonov V. Yu.⁴

Aim. According to data from the Moscow Oblast civil registry office in 2020, to analyze medical certificates of cause of death (MCCD), where the code from “Ischemic heart disease” (IHD) (I20-I25) group is indicated as underlying cause of death (UCD).

Material and methods. A total of 23193 deaths with I20-I25 codes (UCDs) were included. We assessed the prevalence of individual IHD types, the frequency and patterns of complications, the average age of deceased persons, the proportion of women and men, place of death registration.

Results. The average age of the deceased was 73.6±12.5 (men, 68.8±10.5; women, 78.4±12.5; $p<0,0001$). The proportion of women who died under the age of 70 was <20%, men — >50%. Half of the deaths were registered at home, a third in a hospital, and the rest elsewhere. Taking into account age and sex, inhospital death from myocardial infarction (MI) is recorded 12 times more often than in “other forms of acute IHD”. Chronic forms of IHD were registered in 76.9% of cases; in 47.3%, such IHD form as “Atherosclerotic heart disease” was noted. The proportion of deaths from acute MI and deaths after MI was 37.3%. In 92.1% of MCCDs of “other forms of acute IHD”, “acute coronary insufficiency” is indicated. Differences in the prevalence of various IHD forms between men and women were

significant ($p<0,0001$). In female mortality pattern, there are 3 times less deaths from other (non-MI) acute forms of IHD and almost 2 times less deaths from old myocardial infarction and cardiac aneurysm. As the immediate cause of death, heart failure was indicated in 78.9%, while among those with prior MI — in 91%. In other acute forms of IHD, acute coronary insufficiency was indicated in 89%.

Conclusion. A high proportion of deaths with unspecified acute and chronic forms of IHD as the cause of death, especially in young men, requires a comprehensive study and development by the Russian Society of Cardiology of criteria for death from various IHD forms.

Keywords: ischemic heart disease, mortality, medical certificate of cause of death, underlying cause of death.

Relationships and Activities: none.

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

²Institute of Leadership and Health Management, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical

Research Institute, Moscow; ⁴A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Samorodskaya I. V.* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Chernyavskaya T. K. ORCID: 0000-0003-0227-8076, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Semyonov V. Yu. ORCID: 0000-0002-0278-5652.

*Corresponding author: samor2000@yandex.ru

Received: 16.08.2021 Revision Received: 28.09.2021 Accepted: 29.09.2021

For citation: Samorodskaya I. V., Chernyavskaya T. K., Kakorina E. P., Semyonov V. Yu. Ischemic heart disease: medical certificate of cause of death analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4637. doi:10.15829/1560-4071-2022-4637

В предыдущих статьях мы неоднократно отмечали, что на статистику смертности от отдельных причин класса “Болезни системы кровообращения” значительное влияние оказывают “субъективные факторы” (дефекты при заполнении медицинских свидетельств о смерти (МСС), различия в подходах к определению первоначальной причины смерти (ППС), в т.ч. связанные с разной интерпретацией правил Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), применения разных кодов для одного и того же диагноза [1-3].

Основное заболевание часто (но не всегда) считается ППС. В части I МСС записывается только одно основное заболевание с осложнениями (рис. 1) [4], и в данных Росстата (и в большинстве других стран) анализ причин смерти проводится только по ППС. Таким образом, если в МСС указано осложнение основного заболевания или причины, способствующие смерти (конкурирующие, фоновые), то такие случаи можно проанализировать только при наличии соответствующих персонифицированных баз данных (регистров).

Ишемические болезни сердца (ИБС), согласно определению Всемирной организации здравоохранения и Международного общества кардиологов от 1979г, — это повреждение миокарда, обусловленное дисбалансом между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде, что может быть вызвано функциональными изменениями, органическим поражением коронарных артерий (КА), другими причинами [5]. В представленном определении термин “атеросклероз коронарных артерий” не упоминается, наличие атеросклероза не приравнивается к понятию ИБС, так же как и его отсутствие не исключает наличия ИБС. В рекомендациях Российского общества патологоанатомов понятие ИБС включает патологические процессы, возникающие вследствие острой или хронической ишемии миокарда, обусловленной спазмом, сужением или обструкцией КА при их атеросклерозе [6]. В отечественных клинических рекомендациях по стабильной ИБС (2020г) указывается, что “ИБС — это поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по КА, возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изме-

22. Причины смерти	Приблизительный период времени между началом патологического процесса и смертью	Код по МКБ
I а) _____ болезнь или состояние, непосредственно приведшее к смерти		
б) _____ патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины, указанной в пункте «а»		
в) _____ первоначальная причина смерти указывается последней		
г) _____ внешняя причина при травмах и отравлениях		
II. Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней, включая употребление алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, содержание их в крови, а также операции (название, дата) _____ _____		

Рис. 1. Фрагмент учетной формы № 106 “Медицинского свидетельства о смерти”.

Таблица 1

Группировка отдельных форм ИБС с учетом их клинической значимости

	Коды	Наименования	Примечание
1	I21-I22.9	ИМ	В тех случаях, когда код не соответствовал словам ИМ в текстовом описании, случай учитывался как ИМ
2	I20, I24-I24.9	Другие формы острой ИБС	В текстовом описании указано нестабильная стенокардия, острая коронарная недостаточность, коронарный тромбоз, не приводящий к ИМ, внезапная коронарная смерть, другие острые формы ИБС
3	I25-I25.0,1,8,9	Хронические формы ИБС (неуточненные формы)	В данную группу отнесены все случаи с данными кодами, если в текстовом описании не было слов ИМ, ишемическая кардиопатия или постинфарктный/перенесенный в прошлом ИМ
4	I25.5	Ишемическая кардиомиопатия	В тех случаях, когда код не подтверждался словами “ишемическая кардиомиопатия”, случай учитывался в группе 3
5	I25.2	ИМ в анамнезе/постинфарктный кардиосклероз	+ Любой код из группы I20-I25.9 в том случае, если в тексте в качестве ППС указано ИМ в анамнезе/постинфарктный кардиосклероз
6	I25.3	Аневризма сердца	Все случаи указаны с правильным кодом, за исключением 1 — несуществующий код

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ППС — первоначальная причина смерти.

нений” [7]. В зарубежных рекомендациях до 2019г использовались термины “coronary artery diseases”, “stable coronary artery disease”, а в 2019г Европейское общество кардиологов предложило новый термин “хронические коронарные синдромы” [8]. В 2020г опубликован второй согласительный документ, согласно которому вводится понятие “ишемия, связанная с необструктивным поражением коронарных артерий” [9].

Таким образом, в настоящее время нет четких диагностических критериев и определения, что такое ИБС, особенно, как ППС. Такая размытость критериев предполагает достаточно свободное трактование причины смерти “от ИБС”, способствует значительным различиям в показателях смертности от ИБС между странами и регионами. Исходя из вышеизложенного, изучение МСС, в которых в качестве ППС указана одна из форм ИБС, имеет важное значение для понимания причин смертей на уровне популяции, оценки эффективности тех или иных программ и организации помощи пациентам, планирования и организации профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение показателей смертности.

Цель исследования: анализ данных МСС, в которых в качестве ППС указан код из группы ИБС (I20-I25) по данным органов ЗАГС Московской области в 2020г.

Материал и методы

Данные об умерших получены из МСС с использованием четырехзначных кодов МКБ-10, внесенных в базу данных смертности жителей Московской области в 2020г.

Анализ данных проводился в несколько этапов. На первом этапе были отобраны все МСС, в которых в качестве ППС были указаны коды из группы ИБС (I20-I25) по МКБ-10, — всего 23206. В анализ не включали случаи, если коды группы ИБС были ука-

заны только в качестве непосредственной причины смерти (НПС) или причины, способствующей смерти. На втором этапе исключены 13 случаев несоответствия текстового диагноза, указанного в качестве ППС, кодам ИБС (I20-I25). Таким образом, в анализ включено 23193 случая смерти с указанием ИБС в качестве ППС и сформированы 6 групп причин с учетом их клинической значимости (табл. 1).

На 3 этапе проведена проверка кодов и словесного описания осложнений. Учитывались следующие НПС:

- сердечная недостаточность (СН), коды I50 и другие коды, если в тексте НПС было написано СН,
- гемоперикард/тампонада/разрыв сердца,
- инфаркт миокарда (ИМ) (указанный в качестве НПС дополнительно к указанной ППС),
- другие осложнения ИМ (разрыв, тромб),
- коды и текстовое описание, подразумевающие вероятность “внезапной смерти”: фибрилляция желудочков, острая коронарная недостаточность/другие формы острой ИБС, остановка сердца,
- тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА),
- отек мозга,
- коды и текстовое описание, подразумевающие вероятность неправильного текстового описания и/или кодирования НПС (атеросклеротический кардиосклероз, ишемическая кардиомиопатия, сахарный диабет, перитонит),
- пневмония (не гипостатическая),
- язвенная болезнь с кровотечением или анемия, обусловленная кровотечением,
- пустые (не заполненные строки).

В данном исследовании не изучалась частота и структура конкурирующих и фоновых заболеваний, указываемых в части II МСС.

На 4 этапе для каждой группы определены:

1. Средний возраст умерших с вычислением стандартного отклонения.
2. Доля женщин и мужчин.
3. Частота регистрации перечисленных осложнений.

Таблица 2

Распределение числа умерших по возрастным группам и полу

Возрастные группы (лет)	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
			Мужчины		Женщины	
До 30	23	0,1	18	0,2	5	0,04
30-49	917	4,0	769	6,7	148	1,3
50-69	7398	31,9	5245	45,4	2153	18,5
70-89	12914	55,7	5043	43,7	7871	67,6
Старше 90	1936	8,3	465	4,0	1471	12,6
Всего	23187	100,0	11540	100,0	11648	100,0

Для сравнения средних величин использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, частот — хи-квадрат. С помощью логистической регрессии (метод Вальда) проведена оценка влияния на указание в МСС в качестве причины смерти ИМ или “другие острые формы ИБС” таких факторов, как возраст, пол, место смерти (стационар, дом, другое место).

Результаты

Доля умерших женщин и мужчин составила 50,2% и 49,8%, соответственно. Средний возраст умерших 73,6±12,5 лет (минимум 19 лет, максимум 103 года), мужчин — 68,8±10,5 лет, женщин 78,4±12,5 лет ($p<0,0001$). Более половины умерших были в возрасте от 70 до 89 лет (табл. 2). Однако среди мужчин доля умерших в возрасте 50-69 лет и 70-89 лет была почти равной (~45%), а среди женщин доля умерших в возрастной группе 70-89 лет составляла почти 68%. Доля женщин, умерших моложе 70 лет, была в 2,5 раза меньше (<20%), чем среди мужчин (>50%).

У трети умерших смерть зарегистрирована в стационаре. Почти во всех возрастных группах (за исключением 30-49 лет) преобладают смерти дома (табл. 3). Минимальная доля смертей в стационаре зарегистрирована в возрасте до 50 лет, максимальная — в возрасте 70-89 лет.

В таблице 4 представлено отношение шансов указания в МСС ИМ как причины смерти по сравнению с указанием в качестве ПСС “другие острые формы ИБС” с учетом таких факторов, как пол, возраст и место смерти. С учетом возраста и пола смерть от ИМ в стационаре регистрируется в 12 раз чаще, чем при “других острых формах ИБС”. Мужской пол реже ассоциируется со смертью от ИМ, чем с “другими острыми формами ИБС”: среди всех умерших от ИМ доля мужчин составила 51,2% (1682 случая), а при “других острых формах ИБС” — 77,1% (1593 случая).

В подавляющем большинстве МСС были указаны хронические формы ИБС (группа 3), такие как “атеросклеротический кардиосклероз”, “мелкоочаговый кардиосклероз”, “болезнь сердца атеросклеротическая” (47,3%). В 92,1% МСС, в которых в качестве

Таблица 3

Структура смертей от ИБС в зависимости от возрастной группы и места смерти

Возрастная группа	Показатель	Дома	В стационаре	В другом месте
До 30 лет	Абс.	11	2	10
	%	47,8	8,7	43,5
30-49 лет	Абс.	372	99	446
	%	40,6	10,8	48,6
50-69 лет	Абс.	3245	1897	2256
	%	43,9	25,6	30,5
70-89 лет	Абс.	6102	4497	2315
	%	47,3	34,8	17,9
Старше 90 лет	Абс.	1057	512	367
	%	54,6	26,4	19,0
Всего	Абс.	10787	7007	5394
	%	46,5	30,2	23,3

Таблица 4

Вероятность указания в МСС от ИМ по сравнению с “другими острыми формами ИБС” с учетом возраста, пола и места смерти

Факторы	Р	ОШ	95% доверительный интервал	
			Нижняя	Верхняя
Мужской пол	<0,0001	0,536	0,46	0,62
Возраст	<0,0001	1,05	1,05	1,06
Место смерти	референсное значение — умер дома			
Стационар	<0,0001	12,5	10,5	15,7
Другое место	0,12	0,9	0,7	1,0

Сокращение: ОШ — отношение шансов.

ППС указан код I24.8 (в МКБ-10 данный код имеет расшифровку “другие острые формы ИБС”), в тексте указано “острая коронарная недостаточность”; в 8 случаях в качестве ППС (с кодом I24.8) указан острый коронарный синдром, еще в 4 — острая ИБС неуточненная, в остальных МСС — код I24.8 сопровождался расшифровкой “внезапная смерть” или “ИБС: стенокардия”. Доля смертей от острого ИМ, смертей после ИМ (с указанием в МСС — постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), перенесенный

Таблица 5

Частота регистрации отдельных форм ИБС среди мужчин и женщин

Группы	Нозологии	Абс.	% от ИБС	Абс.	% от ИБС	Абс.	% от ИБС
				Мужчины		Женщины	
1	ИМ	3299	14,2	1682	14,6	1617	13,9
2	Другие острые формы ИБС	2066	8,9	1593	13,8	473	4,1
3	Хронические формы ИБС (неуточненные)	10962	47,3	4461	38,6	6501	55,8
4	Ишемическая кардиомиопатия	1511	6,5	550	4,8	961	8,2
5	ИМ в анамнезе/постинфарктный кардиосклероз	5138	22,2	3114	27	2024	17,4
6	Аневризма сердца	217	0,9	144	1,2	73	0,6
Итого	ИБС	23193	100,0	11544	100,0	11649	100,0

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 6

Средний возраст умерших от разных форм ИБС

Формы ИБС	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
ИМ	72,1	12,6	31	102
Другие острые формы ИБС	59,8	13,5	19	99
Хронические формы ИБС (неуточненные)	76,2	11,2	27	103
Ишемическая кардиомиопатия	76,4	10,9	24	99
ИМ в анамнезе/постинфарктный кардиосклероз	74,1	11,4	36	102
Аневризма сердца	74,1	11,3	46	96
Всего	73,7	12,5	19	103

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 7

Частота регистрации наиболее часто встречающихся НПС в МСС в зависимости от форм ИБС

Группы по формам ИБС	Часто встречающиеся НПС
1	СН — 2203 (66,8%), гемоперикард/тампонада/разрыв — 755 (22,9%), ИМ — 240 (7,3%). Всего 97%
2	“Внезапная смерть” — 1837 (88,9%), СН — 217 (10,5%), пустые строки — 0,3%. Всего 99,3%
3	СН — 9746 (88,9%), состояния, которые вряд ли можно отнести к НПС — 566 (5,2%), ТЭЛА — 334 (3%). Всего — 97,3%
4	СН — 1292 (85,5%), ТЭЛА — 94 (6,2%), состояния, которые вряд ли можно отнести к НПС — 75 (5%). Всего 96,7%
5	СН — 4726 (92%), состояния, которые вряд ли можно отнести к НПС 180 (3,5%), ТЭЛА 139 (2,7%). Всего 98,2%
6	СН — 193 (88,9%), ТЭЛА — 13 (6%), “внезапная смерть” — 4 (1,8%). Всего 96,7%

Примечание: * — коды и текстовое описание, подразумевающие вероятность “внезапной смерти”, фибрилляция желудочков (I49.0), другие нарушения ритма, острая коронарная недостаточность/другие формы острой ИБС (I24.8), остановка сердца (I46.9).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НПС — непосредственная причина смерти, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии.

в анамнезе ИМ), аневризмы сердца (вероятно, в результате перенесенного ИМ) составила 37,3%. Среди умерших от ИМ доли женщин (49%) и мужчин (51%) сопоставимы, доля мужчин выше в группе умерших от “других острых форм ИБС” (77%), ПИКС (60,6%) и аневризмы сердца (66,4%). Доля женщин выше среди умерших от ишемической кардиомиопатии (63,6%) и неопределенных хронических форм ИБС (59,3%). В структуре смертей у женщин в 3 раза меньше доля от “других острых форм ИБС” и почти в 2 раза меньше смертей от ПИКС и аневризмы сердца (табл. 5). Различия в структуре причин смертей от разных форм ИБС между мужчинами и женщинами статистически значимы ($p < 0,0001$).

Всего хронические формы ИБС зарегистрированы в 76,9% случаев (среди мужчин — 71,6%, жен-

щин — 82,1%; $p < 0,0001$). Средний возраст умерших от хронических форм ИБС (75,6 лет) выше, чем от острых форм (67,4 лет; $p < 0,0001$). Эти различия преимущественно обусловлены меньшим возрастом умерших от других (чем ИМ) острых форм ИБС (табл. 6).

Значительно меньший средний возраст умерших отмечается в группе “острые формы ИБС (без указания на ИМ)”, различия значимы ($p < 0,0001$) при попарном сравнении (с поправкой Бонферрони и Тамхейна) со средним возрастом умерших из других групп. Средняя разность между средним возрастом умерших из группы 2 составляла от 12 лет (по сравнению с группой 1) до 16 лет (группы 3 и 4). Средний возраст умерших от ИМ статистически значимо меньше, чем в группах с хроническими форма-

Таблица 8

**Частота регистрации трёх наиболее часто встречающихся НПС
в зависимости от места регистрации смерти**

Место смерти	Часто встречающиеся НПС
Стационар	СН — 5555 (79,3%), состояния, которые вряд ли можно отнести к НПС, 423 (6%), тромбэмболия лёгочной артерии 309 (4,4%). Всего 89,7%
Дома	СН — 8711 (80,8%), “внезапная смерть” 946 (8,8%), гемоперикард/тампонада/разрыв — 439 (4,1%). Всего 99,3%
В другом месте	СН — 4111 (76,1%), “внезапная смерть” 853 (15,8%), гемоперикард/тампонада/разрыв — 201 (3,7%). Всего — 95,6%

Сокращения: НПС — непосредственная причина смерти, СН — сердечная недостаточность.

ми ИБС, однако различия не столь существенны (на 4 года в среднем с группой 3 и 4 и на 2 года с группами 5 и 6).

Наиболее часто в качестве НПС была указана СН (79,2% или 18377 МСС), вторая по частоте причина — “внезапная смерть” (фибрилляция желудочков, острая коронарная недостаточность, внезапная смерть) установлена в 2029 случаях (8,7%), гемоперикард/тампонада зарегистрированы в 759 случаях (3,3%), ТЭЛА — в 609 случаях (2,6%), ИМ в 242 случаях (1%), другие осложнения (внутрисердечный тромбоз, коронарный тромб, дефект перегородки как текущее осложнение острого ИМ) — в 9 случаях (<0,1%), отек мозга — 53 (0,3%), 34 и 24 случая составили пневмония и язвенное кровотечение/анемия (<0,1%). В 829 (3,6%) МСС указаны заболевания/состояния, которые вряд ли можно отнести к осложнениям основного заболевания, и в 223 (1%) МСС строка НПС не была заполнена (табл. 7).

В таблице 8 представлены 3 наиболее часто встречающиеся НПС в зависимости от места регистрации смерти.

Обсуждение

Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой доле (70%) смертей вне стационара среди тех, у кого в качестве ППС указан один из кодов ИБС. Но эти результаты не позволяют сделать вывод о неадекватном оказании медицинской помощи пациентам с ИБС. Нельзя исключить, что НПС у большинства умерших дома или в других местах (машина скорой помощи, улица, общественное место) были жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков), внезапная остановка сердца. Но это очень трудно подтвердить или опровергнуть в таких ситуациях, даже при патологоанатомическом исследовании. В пользу такой гипотезы может говорить тот факт, что до 50 лет доля умерших вне стационара составила почти 90% (т.е. маловероятно, чтобы при выявлении патологии, при которой необходимо стационарное лечение, людей в этом возрасте не госпитализировали). Эта доля снижается в возрастной группе от 50 до 90 лет, затем вновь растет. В большинстве таких случаев в качестве НПС указывается острая СН или коронарная недостаточность, другие острые формы ИБС.

Обращает внимание, что в качестве ППС почти в половине всех смертей (у женщин 55%, у мужчин 38%) указаны хронические (неуточненные) формы ИБС, такие как “атеросклеротический кардиосклероз”, “атеросклеротическая болезнь сердца”, “кардиосклероз”. В США доля таких смертей составила 66,5% (у женщин 67%, мужчин — 66%) [10]. Фактически число таких смертей сопоставимо с числом смертей от острого ИМ и его последствий (аневризма сердца, ишемическая кардиомиопатия, ПИКС). Почти в 88% случаев смерти в нашем исследовании в качестве НПС зарегистрирована СН/острая коронарная недостаточность/фибрилляция желудочков/другие острые формы ИБС.

В настоящее время на основании кодов и анализа текста, записанного в МСС, невозможно понять, какая доля смертей обусловлена или ассоциирована с хирургическими/эндоваскулярными вмешательствами, несмотря на то, что во всех статистических отчетах о деятельности стационаров есть показатель послеоперационной летальности. Хотя эти методы лечения широко применяются >50 лет, до сих пор такие коды МКБ, как I97.0 (постперикардотомный синдром); I97.1 (другие нарушения, как следствие кардиохирургии); I97.8 и I97.9 (другие постпроцедуральные нарушения сосудистой системы) применяются крайне редко. Так, в США зарегистрировано в МСС всего 34 таких случая [10].

Учитывая отсутствие четких указаний в МКБ и национальных рекомендациях по кодированию причин смерти, как именно кодировать случаи смерти, связанные с: 1) внезапной смертью у человека без выявляемой при жизни патологии, 2) острым ИМ на фоне эндоваскулярных/хирургических методов реваскуляризации и без них, 3) хроническими формами ИБС и хронической прогрессирующей СН с учетом применения инвазивных методов лечения, сложно понять вклад основных патологических звеньев, приводящих к смерти, а следовательно, изменить подходы к организации медицинской помощи. Нельзя исключить, что в настоящее время как при жизни, так и посмертно существует гипердиагностика ИБС, в то время как значительное число смертей может быть обусловлено другой патологией, которая требует совершенно

иных подходов к лечению. Например, злоупотреблением алкоголем (в молодых возрастах) или недиагностированным амилоидозом сердца (у пожилых).

Подходы к определению той или иной патологии могут значительно влиять на показатели смертности от отдельных причин и групп причин [2, 3, 11]. И эта проблема неоднократно обсуждалась, так же как проблемы учета причин смерти от отдельных сердечно-сосудистых заболеваний/состояний вне существующих рамок МКБ-10. Российские кардиологическое общество и общество патологоанатомов проводят работу по адаптации отечественной клинической классификации ИБС к требованиям и терминологии МКБ-10 [6, 7]. Так, согласно Национальным рекомендациям по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти 2018г, основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — прогрессирование хронической СН (50% всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (50%) [12]. Однако анализ данных МСС не позволяет сделать такой вывод, т.к. нет четких критериев для такой оценки и понимания причин смерти от и при ИБС.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Semenov VY, Zayratyants OV. Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation. *Arkh Patol.* 2020;82(3):31-7. (In Russ.) Дракпина О.М., Самородская И.В., Семёнов В.Ю., Зайратьянц О.В. Сравнительный анализ вариабельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации. *Архив патологии.* 2020;82(3):31-7. doi:10.17116/patol20208203131.
2. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Galyavich AS, et al. Statistical, clinical and morphological classifications of coronary heart diseases — possible to unite? *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(3):63-71. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Галаявич А.С. и др. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца — есть ли возможность объединения? *Российский кардиологический журнал.* 2017;(3):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-63-71.
3. Boytsov SA, Zayratyants OV, Andreev EM, Samorodskaya IV. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(6):100-7. (In Russ.) Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(6):100-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 352n dated 04/15/2021 "On approval of accounting forms of medical documentation certifying deaths and the procedure for their issuance". (In Russ.) Приказ Минздрава России от 15.04.2021 №352н "Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи".
5. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation.* 1979;59(3):607-9. doi:10.1161/01.cir.59.3.607.
6. Frank GA, Zayratyants OV, Shpektor AV, et al.; Russian Society of Pathologists. Formulation of pathologic diagnosis in coronary heart disease. Class IX "Diseases

Ограничение исследования. Ограничением данного исследования является то, что при проведении анализа на основании внесенных в базу данных по смертности МСС нельзя исключить ошибки при заполнении МСС и кодировании, о чем свидетельствуют и российские, и зарубежные исследователи.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о значительной доле смертей вне стационара и от тех форм ИБС, которые в отличие от ИМ не имеют четких критериев установления диагноза. НПС в таких случаях чаще всего указывается острая СН или коронарная недостаточность. В настоящее время не решены полностью вопросы дифференциации ППС на фоне "острой сердечной или коронарной недостаточности", вопросы учета смертей после применения хирургических и эндоваскулярных вмешательств, что необходимо для коррекции программ по снижению показателей смертности населения.

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

- of the system blood circulation" ICD-10. Clinical Recommendations. Moscow, 2015. p. 36. (In Russ.) Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Шпектор А.В. и др. Российское общество патологоанатомов. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов пищеварения. Класс XI "Болезни органов пищеварения" МКБ-10. Клинические рекомендации. Москва. 2015. 36 с. Режим доступа: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiZ0qjqr_wAhX5CRAIHruOAswQFjAAegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.volgmed.ru%2Fuploads%2Ffiles%2F2015-11%2F49580-klinicheskie_rekomendacii_po_formulirovke_patologoanatomicheskogo_diagnoza_pri_ibs.pdf&usq=AOwaw3epA_jj6se_eHfgLpDdy1p.
7. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
9. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020;41(37):3504-20. doi:10.1093/eurheartj/ehaa503.
10. CDC WONDER. <https://wonder.cdc.gov>.
11. Cleland JGF, Pfeffer MA, Clark AL, et al. The struggle towards a Universal Definition of Heart Failure — how to proceed? *European Heart Journal.* 2021;42(24):2331-43. doi:10.1093/eurheartj/ehab082.
12. National recommendations for determining the risk and prevention of sudden cardiac death — 2018. *Cardiology: News. Opinions. Training.* 2019;(1):64-88. (In Russ.) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти — 2018. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение.* 2019;(1):64-88.

Прогнозирование течения ишемической болезни сердца у больных с диффузным поражением коронарных артерий после коронарного шунтирования

Курбанов С. К., Власова Э. Е., Васильев В. П., Галаяудинов Д. М., Ильина Л. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С.

Цель. Определить частоту, предикторы и разработать модель стратификации риска ишемических событий в отдаленном периоде у больных с диффузным поражением коронарных артерий, перенесших коронарное шунтирование.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное исследование клинических результатов течения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с диффузным поражением коронарных артерий, перенесших коронарное шунтирование с использованием сложных коронарных реконструкций: коронарная эндартерэктомия и шунтопластика. Включено 232 больных, отдаленные результаты получены у 202 больных, среди них полные данные о клиническом статусе получены у выживших ($n=191$), медиана наблюдения составила 60 (интерквартильный размах 42; 74) мес., минимальный период наблюдения составил 12 мес., максимальный — 96 мес. В качестве первичной принята комбинированная конечная точка, отражающая неблагоприятное течение ИБС, включены коронарные ишемические события (рецидив стенокардии, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация миокарда), в качестве вторичной конечной точки взята общая смертность. Изучены факторы, влияющие на развитие первичной и вторичной конечных точек.

Результаты. Неблагоприятное течение ИБС диагностировано у 39 пациентов (20,4%), количество летальных исходов в указанные сроки составило 11 случаев (5,4%). Однофакторный анализ продемонстрировал значимую роль перенесенного инфаркта миокарда в увеличении смертности ($p=0,029$). Среди факторов, влияющих на течение ИБС, статистически значимых различий не получено ни по одному. Для выделения группы высокого риска неблагоприятного течения ИБС среди больных с диффузным поражением коронарных артерий был выполнен многофакторный анализ. Определены независимые предикторы, наиболее существенный вклад оказали мультифокальный атеросклероз (отношение шансов (ОШ) = 1,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–4,21, $p=0,072$), низкая приверженность мерам вторичной профилактики (ОШ = 2,21, 95% ДИ 0,86–6,89, $p=0,128$) и сахарный диабет (ОШ = 1,73, 95% ДИ 0,79–3,72, $p=0,162$). С использованием полученных результатов составлена прогностическая модель, характеризующаяся высокой специфичностью — 64% при умеренной чувствительности 53%.

Заключение. Наибольшая вероятность неблагоприятного течения ИБС в отдаленном периоде у больных с диффузным поражением коронарного русла отмечена при наличии у них одновременно сахарного диабета, мультифокального атеросклероза и низкой приверженности мерам вторичной профилактики. Полученные результаты исследования позволяют определить группу высокого риска в данной когорте больных, определить меры вторичной профилактики и сформулировать направления улучшения клинических результатов.

Ключевые слова: диффузное поражение коронарных артерий, вторичная профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Курбанов С. К.* — м.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7767-1695, Власова Э. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Васильев В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2297-6026, Галаяудинов Д. М. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-0257-1398, Ильина Л. Н. — к.м.н., н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2789-4844, Ширяев А. А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, г.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3325-9743, Акчурин Р. С. — академик РАН, профессор, зам. генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2105-8258.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kurbanov_said_93@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, NPV — предсказательная ценность отрицательного результата, PPV — предсказательная ценность положительного результата.

Рукопись получена 12.10.2021

Рецензия получена 03.11.2021

Принята к публикации 21.11.2022



Для цитирования: Курбанов С. К., Власова Э. Е., Васильев В. П., Галаяудинов Д. М., Ильина Л. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С. Прогнозирование течения ишемической болезни сердца у больных с диффузным поражением коронарных артерий после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4727. doi:10.15829/1560-4071-2022-4727

Prediction of clinical course in patients with diffuse coronary artery disease after coronary bypass surgery

Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Vasiliev V. P., Galyautdinov D. M., Ilyina L. N., Shiryayev A. A., Akchurin R. S.

Aim. To determine the incidence, predictors and develop a model for long-term risk stratification of ischemic events in patients with coronary artery disease after coronary bypass surgery.

Material and methods. This retrospective study of the clinical course in patients with diffuse coronary artery disease (CAD) after coronary endarterectomy and bypass grafting surgery. A total of 232 patients were included, while long-term outcomes were assessed in 202 patients. Among them, complete data on clinical status were obtained from survivors ($n=191$). The median follow-up was 60 (interquartile range, 42; 74) months, while the minimum follow-up — 12 months,

the maximum was 96 months. The primary composite endpoint reflecting the unfavorable course of CAD included coronary ischemic events (recurrent angina, myocardial infarction, repeat revascularization), while secondary endpoint — all-cause mortality. The factors influencing the development of primary and secondary endpoints were studied.

Results. An unfavorable CAD course was diagnosed in 39 patients (20,4%), while 11 deaths were recorded (5,4%). Univariate analysis demonstrated a significant role of prior myocardial infarction in the increase in mortality rate ($p=0,029$). Among the factors influencing the CAD course, no significant differences were obtained

for any of them. A multivariate analysis was performed to identify a high-risk group for an unfavorable course of diffuse CAD. Independent predictors were identified, the most significant contribution of which was made by multifocal atherosclerosis (odds ratio (OR)=1,99, 95% confidence interval (CI), 0,93-4,21, $p=0,072$), low adherence to secondary prevention measures (OR=2,21, 95% CI, 0,86-6,89, $p=0,128$) and diabetes (OR=1,73, 95% CI, 0,79-3,72, $p=0,162$). Using the results obtained, a prognostic model with high specificity (64%) and moderate sensitivity (53%) was created.

Conclusion. The highest probability of an unfavorable long-term course of diffuse CAD was noted in patients with diabetes, multifocal atherosclerosis, and low adherence to secondary prevention measures. The obtained results make it possible to identify a high-risk group in this cohort of patients, determine the reserve of secondary prevention measures and a direction of actions to improve outcomes.

Keywords: diffuse coronary artery disease, secondary prevention.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Kurbanov S. K. * ORCID: 0000-0001-7767-1695, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Vasiliev V. P. ORCID: 0000-0002-2297-6026, Galyautdinov D. M. ORCID: 0000-0002-0257-1398, Ilyina L. N. ORCID: 0000-0003-2789-4844, Shiryayev A. A. ORCID: 0000-0002-3325-9743, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-2105-8258.

*Corresponding author:

kurbanov_said_93@mail.ru

Received: 12.10.2021 **Revision Received:** 03.11.2021 **Accepted:** 21.11.2022

For citation: Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Vasiliev V. P., Galyautdinov D. M., Ilyina L. N., Shiryayev A. A., Akchurin R. S. Prediction of clinical course in patients with diffuse coronary artery disease after coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4727. doi:10.15829/1560-4071-2022-4727

Тяжелое диффузное поражение коронарных артерий (КА) является одной из причин развития рефрактерной стенокардии и существенно ограничивает проведение прямой реваскуляризации миокарда [1-3]. В ранние годы диффузный коронарный атеросклероз расценивался как неоперабельный, в то же время консервативное ведение больных в ряде исследований сопровождалось высоким уровнем смертности [4, 5]. Постоянный рост числа эндоваскулярных вмешательств на КА и новые возможности длительной клинической стабилизации больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при лечении современными медикаментами привели к постепенному увеличению когорты с диффузным поражением КА среди пациентов, направляемых на коронарное шунтирование (КШ) [6]. Эти обстоятельства обусловили необходимость в поиске новых решений, таким образом, широкое применение в клинической практике приобрела коронарная микрохирургия с использованием сложных реконструктивных вмешательств на КА в виде коронарной эндартерэктомии и шунтопластики.

Данные отечественной и международной литературы последних двух десятилетий демонстрируют высокую эффективность хирургической реваскуляризации с использованием сложных коронарных реконструкций у больных с диффузным поражением КА [7-9]. Актуальными оказались вопросы ведения данной когорты больных в послеоперационном периоде, вторичной профилактики возврата коронарной ишемии и сердечно-сосудистых событий. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2014г наличие диффузного коронарного атеросклероза впервые упоминается в качестве фактора высокого риска ишемических событий, требующего усиленных мер вторичной профилактики в виде двойной антиагрегантной терапии с классом рекомендаций Ib. В последних рекомендациях ЕОК 2019г класс рекомендаций для назначения вто-

рого антитромботического препарата был повышен (IIa) у больных с диффузным поражением при наличии одного дополнительного фактора риска (ФР) [10]. Текущие рекомендации базируются на исследованиях, в которых не изучались больные с диффузным коронарным атеросклерозом. Стратификация риска и возможности оптимизации мер вторичной профилактики в послеоперационном периоде требуют дополнительных исследований.

Материал и методы

Выполнено одноцентровое ретроспективное исследование. Включены больные со стабильной ИБС, стенокардией II-IV функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, многососудистым поражением КА, которым в отделе сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии в период с 01.01.2010г по 31.12.2016г выполнено изолированное первичное КШ. Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/м² по СКД-EPI, хроническая обструктивная болезнь легких умеренной стадии и более (II-IV по классификации GOLD), другие тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз (злокачественные новообразования). Помимо этого, из исследования исключены пациенты, отказавшиеся от контрольного обследования в отдаленном периоде. Чтобы минимизировать влияние технических факторов, исключены операции, выполненные на работающем сердце, т.к. при этой методике не проводилась коронарная эндартерэктомия и не всегда была возможной полная реваскуляризация миокарда.

Исследование выполнено в рамках диссертационной работы, включавшей больных, перенесших коронарную эндартерэктомию в указанные сроки

($n=116$), и КШ с помощью пролонгированных анастомозов с артериями малого диаметра ($n=724$). С помощью метода псевдорандомизации были получены две равновеликие группы по 116 пациентов. Таким образом, включено 232 больных с диффузным поражением КА, большинство из которых были мужчины ($n=187$), средний возраст составил $64,2 \pm 8,4$ года. Все были госпитализированы в плановом порядке со стабильной ИБС, диффузным поражением КА для проведения операции первичного изолированного КШ в 2010-2017 гг. У части больных в связи с тяжестью поражения КА и невозможностью формирования дистального анастомоза была выполнена коронарная эндартерэктомия ($n=116$) с последующим шунтированием целевой КА. Определение “диффузного поражения” КА формировалось по результатам анализа предоперационной коронарографии двумя независимыми экспертами и интраоперационного подтверждения этой оценки. Целью исследования было выделение группы наиболее высокого риска ишемических событий и смерти для оптимизации мер вторичной профилактики у больных с диффузным поражением КА. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Изучение отдаленных результатов выполнено в период 2018-2020 гг. Медиана наблюдения составила 60 (интерквартильный размах 42; 74) мес., минимальный период наблюдения составил 12 мес., максимальный — 96 мес. Выполнено анкетирование больных и/или их родственников (телефонный опрос, почтовый опрос) со сбором жалоб и анамнеза, анализом и интерпретацией предоставленной медицинской документации, оценкой приверженности медикаментозным и немедикаментозным мерам вторичной профилактики и достижения ее целевых значений. У всех симптомных больных проводилась нагрузочная проба; рецидив стенокардии верифицировался в случае положительного результата нагрузочной пробы (стресс-эхокардиография). Приняты следующие конечные точки: комбинированная точка — возврат стенокардии, “новый” инфаркт миокарда (ИМ), повторная реваскуляризация, в качестве дополнительной конечной точки взята общая смертность.

Анализ данных и предиктивное моделирование проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Пошаговый отбор (метод включения-исключения) переменных осуществлялся на основании информационного критерия Акаике (AIC). Кроме того, производился конт-

роль мультиколлинеарности предикторов, критическим для включения переменной в итоговую модель было значение фактора инфляции дисперсии (VIF) $< 1,5$, для выявления ассоциированных переменных проводилась иерархическая кластеризация матрицы попарных расстояний Хефдинга. Отобранные предикторы включались в бинарную логистическую регрессионную модель без взаимодействий. В качестве метрик диагностических характеристик полученной модели использовали чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного результата (PPV), предсказательную ценность отрицательного результата (NPV), отношение правдоподобия для положительного результата и отношение правдоподобия для отрицательного результата, и соответствующие точные 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты

При анализе результатов в отдаленном периоде 11 больных было исключено из исследования: 4 больных умерло на госпитальном этапе, 7 отказались от дальнейшего участия в исследовании. Часть больных оказались не доступны для контакта и получения информации о клиническом результате ($n=19$).

Отдаленные результаты получены у 202 больных (91,4%). Среди которых зарегистрировано 11 случаев летального исхода (5,4%), из них кардиальная смертность составила 54,5% ($n=6$). Оценка клинических результатов выполнена у выживших ($n=191$), частота развития рецидива стенокардии составила 20,4% ($n=39$), развития ИМ — 1,5% ($n=3$), повторной реваскуляризации — 8,4% ($n=16$). Выполнена оценка клинико-демографических параметров и приверженности мерам вторичной профилактики в качестве факторов, ассоциированных с общей смертностью и развитием коронарных ишемических событий. Критерием мультифокального атеросклероза было наличие атеросклеротической бляшки с инструментально подтвержденным стенозом $> 50\%$ в бассейне сонных артерий (внутренняя сонная артерия) или артерий нижних конечностей у больных с клиникой перемежающейся хромоты. Сюда же мы отнесли больных, ранее перенесших процедуры реваскуляризации в указанных сосудистых бассейнах. Высокой называлась приверженность при постоянном в течение всего послеоперационного периода приеме антитромботической и гиполипидемической терапии, соблюдении диеты, регулярной физической нагрузке и отказе от курения. В случае небрежного соблюдения рекомендаций по приему медикаментозной терапии, увеличению веса или курении больные относились к группе низкой приверженности. Результаты анализа представлены в таблице 1.

При однофакторном анализе единственным фактором, статистически значимо влияющим на общую

Таблица 1

**Результаты однофакторного анализа
(продемонстрированы ФР при $p \leq 0,2$)**

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
Факторы, ассоциированные с общей смертностью			
ПИКС	4,84	1,02-23,00	0,029
НМК в анамнезе	3,60	0,88-14,81	0,093
ХСН	2,88	0,71-11,67	0,141
Мультифокальный атеросклероз	2,06	0,60-7,03	0,198
Факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением ИБС			
Мультифокальный атеросклероз	2,02	0,97-4,20	0,059
Активное курение	1,23	0,48-3,11	0,152
Гиперхолестеринемия	1,67	0,78-3,59	0,186
Сахарный диабет	1,62	0,77-3,43	0,203

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

**Оценка размера эффекта предикторов,
полученных в многофакторной модели**

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	P
Мультифокальный атеросклероз	1,99 (0,93-4,21)	0,072
Низкая приверженность	2,21 (0,86-6,89)	0,128
Сахарный диабет	1,73 (0,79-3,72)	0,162

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

смертность, оказался перенесенный ИМ, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе продемонстрировало разницу в виде тенденции. При анализе исходных параметров, влияющих на течение ИБС, ни по одному из них не получено статистической значимости и поэтому изучаемые факторы не могут быть расценены как ассоциированные с неблагоприятными событиями в отдаленном периоде.

Для достижения поставленной цели, выделения группы высокого риска была построена прогностическая модель течения ИБС после успешного оперативного вмешательства у больных с диффузным поражением КА. Взяты уже рассмотренный список основных клинико-демографических и ангиографических параметров, дополненный фактором приверженности мерам вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. С целью получения многофакторной модели выполнен пошаговый отбор изучаемых предикторов. Наиболее подходящая модель сформирована при включении в качестве предикторов трех следующих переменных: наличие мультифокального атеросклероза, низкая приверженность мерам вторичной профилактики, сахарный диабет (СД). В таблице 2 представлены оценки размера эффекта предикторов, полученных в многофакторной модели.

Таблица 3

Оценка риска течения ИБС

Сахарный диабет	Мультифокальный атеросклероз	Приверженность	
		Высокая	Низкая
Нет	Нет	8	17
	Есть	15	28
Есть	Нет	13	26
	Есть	24	41

Примечание: жирным шрифтом выделены комбинации, для которых оценка риска ниже средней (20,4%) с учетом результатов, полученных в исследовании.

Таблица 4

**Оценка риска течения ИБС у больных,
перенесших множественную коронарную
энтертерэктомию**

Сахарный диабет	Мультифокальный атеросклероз	Приверженность	
		Высокая	Низкая
Нет	Нет	20	32
	Есть	31	50
Есть	Нет	28	46
	Есть	43	63

Примечание: жирным шрифтом выделены комбинации, для которых оценка риска ниже средней (32,4%) с учетом результатов, полученных в исследовании.

Таблица 5

**Диагностические характеристики полученной модели
(точные 95% ДИ для соответствующих характеристик)**

Характеристика	Пороговое значение (базовый риск)	
	20%	40%
Чувствительность	0,53 (0,36-0,69)	0,16 (0,06-0,31)
Специфичность	0,64 (0,56-0,72)	0,95 (0,90-0,98)
PPV	0,27 (0,18-0,39)	0,46 (0,19-0,75)
NPV	0,84 (0,76-0,90)	0,82 (0,75-0,87)
LR (+)	1,47 (1,01-2,13)	3,34 (1,19-9,36)
LR (-)	0,74 (0,52-1,05)	0,88 (0,77-1,02)

Сокращения: LR (+) — отношение правдоподобия для положительного результата, LR (-) — отношение правдоподобия для отрицательного результата, NPV — предсказательная ценность отрицательного результата, PPV — предсказательная ценность положительного результата.

Для возможности клинического использования результатов на основании полученной модели была составлена таблица оценки риска возврата ишемии в зависимости от значений предикторов у изучаемого больного (табл. 3). Значения предикторов были заданы с учетом размера их эффекта.

Дополнительным преимуществом прогностической модели является возможность оценки вероятности течения ИБС у больных с исходно более тяжелым поражением коронарного русла, как в случае больных, требующих проведения множественной энтертерэктомии (табл. 4).

Полученная модель в целом характеризуется высокой специфичностью — 64% при умеренной чувствительности 53%. Кроме того, использование данной модели в группе больных с худшим прогнозом позволяет прогнозировать развитие неблагоприятного исхода с очень высокой специфичностью — 95% (табл. 5). С целью клинического использования полученных результатов целесообразно использовать параметры, характеризующие PPV и NPV. PPV — это вероятность неблагоприятного течения ИБС при высоком риске развития исхода, в свою очередь NPV — это вероятность благоприятного течения ИБС при низком риске развития исхода. Данная модель характеризуется высоким уровнем NPV (84%), что позволяет прогнозировать долгосрочное благоприятное течение ИБС у “диффузного” больного с достаточно высокой степенью вероятности в том случае, если он не страдает СД, не имеет мультифокального атеросклероза и привержен мерам вторичной профилактики.

Обсуждение

Диффузное поражение КА является общепризнанным ФР неблагоприятного течения ИБС и ограничивает использование стандартной хирургической реваскуляризации. В связи с этим большую актуальность приобретает использование коронарной микрохирургии и сложных коронарных реконструкций. Следствием этого является большая длительность операции и ее объем при диффузном поражении, что было продемонстрировано нами в ранее опубликованных исследованиях [9]. Важным результатом КШ у данной группы больных является достижение сопоставимой эффективности операции при сравнении со стандартным вмешательством в общей популяции больных. Открытым остается вопрос стратификации резидуального риска и оптимизации мер вторичной профилактики.

Современные клинические рекомендации по ведению больных со стабильной ИБС предлагают рассмотреть усиление медикаментозных мер вторичной профилактики в виде добавления к терапии второго антитромботического препарата с высоким классом и уровнем рекомендаций (IIa; A) для больных с диффузным поражением при наличии одного дополнительного ФР, среди которых СД, мультифокальный атеросклероз, повторный ИМ в анамнезе и сниженная функция почек (<60 мл/мин) [10]. Результаты выполненного исследования подтверждают наиболее существенный вклад мультифокального атеросклероза и СД в повышение риска неблагоприятного течения ИБС. Роль других двух факторов не изучалась, поскольку в критериях исключения из исследования нами были выбраны низкая фракция выброса левого желудочка (<40%) и почечная недостаточность, что, по-видимому, исключало больных с повторными ИМ и сниженной почечной функцией.

Результатом нашего исследования является создание модели стратификации риска у больных в послеоперационном периоде. Определение “неблагоприятного течения ИБС” как конечной точки исследования обеспечило достаточный материал для проведения многофакторного статистического анализа. Если при изучении факторов, ассоциированных с общей летальностью, число исходов стало основой для проведения лишь однофакторного анализа, то при использовании возврата стенокардии как исхода стало возможным построение логистической модели. Помимо упомянутых факторов в модель была включена низкая приверженность мерам вторичной профилактики. Использование сочетания этих предикторов в предсказании течения ИБС у больных с диффузным поражением коронарного русла обеспечивает высокую степень значимости прогностической модели, увеличивающей риск неблагоприятных событий более чем в 5 раз; модель характеризуется достаточно высоким уровнем специфичности и позволяет учитывать дополнительный риск, например, множественную энтертерэктомия. Если рассмотреть больного с диффузным поражением КА, страдающего СД, имеющего атеросклеротическое поражение в других бассейнах и плохо приверженного к мерам профилактики, то у него будет наибольшая вероятность (41%) рецидива стенокардии в отдаленном периоде после успешного КШ, даже если оно выполнено с использованием соответствующих технологий. В понятие низкой приверженности нами вложено несоблюдение мер немедикаментозной вторичной профилактики в сочетании с нерегулярным приемом или отказом от приема лекарственных средств (гиполипидемической и антитромботической терапии). В практическом отношении вывод о комбинации факторов, обеспечивающих худший прогноз, дает клиницистам вектор действия для улучшения отдаленных результатов. Продление позитивного результата хирургической реваскуляризации в ситуациях, когда вряд ли можно рассматривать возможность повторной попытки хирургии и часто даже повторных ЧКВ, является основной целью, своеобразной сверхзадачей кардиолога.

Заключение

Использование представленной модели позволяет выделить группу больных высокого риска после перенесенного КШ при диффузном поражении КА. В группе больных высокого риска следует превентивно рассмотреть использование дополнительных мер повышения приверженности мерам вторичной профилактики и назначения усиленной антиагрегантной и гиполипидемической терапии. Клинически важным преимуществом модели является высокая NPV (84%), что позволяет прогнозировать долгосрочное благоприятное течение ИБС у “диффузно-

го” больного с достаточно высокой степенью вероятности в том случае, если он не страдает СД, не имеет мультифокального атеросклероза и привержен мерам вторичной профилактики.

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

Литература/References

1. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002;23(5):355-70. doi:10.1053/eurhj.2001.2706.
2. Akchurin RS, Salichkin DV, Emelyanov AV, et al. Coronary bypass surgery for diffuse and distal lesions of the coronary arteries. *Cardiological Bulletin*. 2015;10(1):50-5. (In Russ.) Акчурин Р.С., Саличкин Д.В., Емельянов А.В. и др. Коронарное шунтирование при диффузных и дистальных поражениях коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2015;10(1):50-5.
3. Belash SA, Barbukhatti KO. Reconstructive operations for diffuse coronary atherosclerosis without endarterectomy. *Innovative medicine of Kuban*. 2019;3(15):53-61. (In Russ.) Белаш С.А., Барбухатти К.О. Реконструктивные операции при диффузном коронарном атеросклерозе без эндартерэктомии. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;3(15):53-61. doi:10.35401/2500-0268-2019-15-3-53-61.
4. McNeil M, Buth K, Brydie A, et al. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2007;31:827-33. doi:10.1016/j.ejcts.2006.12.033.
5. Lozano I, Capin E, de la Hera JM, et al. Diffuse Coronary Artery Disease Not Amenable to Revascularization: Long-term Prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(7):631-3. doi:10.1016/j.rec.2015.02.013.
6. Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, et al. Current trends in coronary surgery. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2017;21(3S):34-44. (In Russ.) Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П. и др. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):34-44. doi:10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44.
7. Belash SA, Barbukhatti KO, Shevchenko SS, et al. Long-term results of reconstructive procedures on coronary arteries with or without endarterectomy in diffuse coronary atherosclerosis. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2020;13(5):377-84. (In Russ.) Белаш С.А., Барбухатти К.О., Шевченко С.С. и др. Отдаленные результаты реконструктивных процедур на коронарных артериях с эндартерэктомией или без нее при диффузном коронарном атеросклерозе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):377-84. doi:10.17116/kardio202013051377.
8. Shehada SE, Mourad F, Balaj I, et al. Long-Term Outcomes of Coronary Endarterectomy in Patients With Complete Imaging Follow-Up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;32(4):730-7. doi:10.1053/j.semtcvs.2019.04.008.
9. Kurbanov SK, Vlasova EE, Salichkin DV, et al. Hospital and annual results of coronary bypass surgery for diffuse coronary artery disease. *Cardiological Bulletin*. 2019;14(1):60-6. (In Russ.) Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В. и др. Госпитальные и годовые результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2019;14(1):60-6. doi:10.17116/Cardiobulletin20191401160.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

Предтестовая вероятность ишемической болезни сердца как фактор оптимизации инвазивной диагностики в реальной клинической практике

Симонян М. А., Калюта Т. Ю., Генкал Е. Н., Посненкова О. М., Гриднев В. И.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, пациентам с болью в груди показан расчет предтестовой вероятности (ПТВ) ишемической болезни сердца (ИБС), с последующим определением диагностической тактики.

Цель. Провести анализ данных регистра пациентов со стабильной формой ИБС с целью оценки частоты расчета ПТВ ИБС, а также обоснованности выбора диагностической тактики у пациентов в зависимости от ее уровня.

Материал и методы. Проанализированы данные регистра пациентов со стабильной формой ИБС за периоды с 2012 по 2014 гг и с 2017 по 2019 гг, получены сведения о количестве пациентов с ИБС в эти периоды, количестве мужчин, распределении пациентов в зависимости от функционального класса стенокардии, расчете значений ПТВ и распределении пациентов в зависимости от ее значения, а также проанализированы диагностические подходы в зависимости от величины ПТВ. Для оценки статистических различий (p) при попарном сопоставлении рассчитанных показателей был применен t -критерий Стьюдента. Достоверными принимались значения $p < 0,05$. Статистический анализ производился при помощи программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Показано, что в 2017–2019 гг увеличилось количество выявленных случаев ИБС, возросла доля мужчин среди пациентов. В оба временных периода сохраняется недостаточный уровень расчета ПТВ ИБС. У пациентов с промежуточной ПТВ 15–85% приоритетной тактикой являются инвазивные вмешательства, а при высокой ПТВ процент инвазивных вмешательств не достигает должного уровня, что не соответствует современным рекомендациям по ведению пациентов с ИБС и приводит к нецелевому расходованию средств и ресурсов здравоохранения.

Заключение. По данным медицинской документации ПТВ может быть определена у менее половины пациентов. Неинвазивное тестирование не проводится в должном объеме у больных ИБС с промежуточной ПТВ, предпочтение отдается коронароангиографии. У пациентов с высокой ПТВ инвазивная диагностика проводится недостаточно.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, предтестовая вероятность, коронароангиография, неинвазивное тестирование, регистр.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России "Разработка технологии радио-

нального применения реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца на основе типовых клинических моделей пациентов с использованием регистров" (номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119021190052-3).

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

Симонян М. А. — м.н.с. отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-9866-3069, Калюта Т. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-3172-0804, Генкал Е. Н. — м.н.с. отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-1287-8331, Посненкова О. М.* — д.м.н., зав. отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-5311-005X, Гриднев В. И. — д.м.н., доцент, директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-6807-7934.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

posnenkova@cardio-it.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ПТВ — предтестовая вероятность, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 12.11.2021

Рецензия получена 05.01.2022

Принята к публикации 18.01.2022



Для цитирования: Симонян М. А., Калюта Т. Ю., Генкал Е. Н., Посненкова О. М., Гриднев В. И. Предтестовая вероятность ишемической болезни сердца как фактор оптимизации инвазивной диагностики в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4765. doi:10.15829/1560-4071-2022-4765

Pretest probability of coronary artery disease as a factor for optimizing invasive diagnostics in routine clinical practice

Simonyan M. A., Kalyuta T. Yu., Genkal E. N., Posnenkova O. M., Gridnev V. I.

According to the European Society of Cardiology guidelines, patients with chest pain requires the calculation of pretest probability (PTP) of coronary artery disease (CAD), followed by the identification of diagnostic tactics.

Aim. To analyze the registry of patients with stable CAD in order to assess the frequency of PTP calculation, as well as the validity of diagnostic tactics choice depending on its level.

Material and methods. The data of the registry of patients with stable CAD for the periods from 2012 to 2014 and from 2017 to 2019 were analyzed. We assessed the number of CAD patients, proportion of men, and distribution of patients depending on angina functional class. In addition, data on PTP calculation, as well as distribution of patients and diagnostic strategy selected depending on its value was analyzed. To assess differences (p) in pairwise comparisons, Student's t -test was used. Differences were considered significant at $p < 0,05$. Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, USA) and STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. In 2017–2019, the number of detected CAD cases and proportion of men increased. In both time periods, an insufficient level of calculating PTP of CAD remains. In patients with intermediate PTP, 15–85% of priority tactics are invasive interventions, and with high PTP, the percentage of invasive methods does not reach the proper level, which does not correspond to modern guidelines for the management of CAD patients and leads to misappropriation of funds and healthcare resources.

Conclusion. According to medical records, PTP can be determined in less than half of patients. In CAD patients with intermediate PTP, non-invasive studies are not carried out in full, since coronary angiography is preferred. In patients with a high PTP, invasive diagnostics is insufficient.

Keywords: coronary artery disease, pretest probability, coronary angiography, non-invasive testing, registry.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment of the Ministry of Health of Russia "Development of technology for the rational use of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease based on typical clinical models of patients using registries" (AAAA-A19-119021190052-3).

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

Simonyan M. A. ORCID: 0000-0002-9866-3069, Kalyuta T.Yu. ORCID: 0000-0003-3172-0804, Genkal E. N. ORCID: 0000-0003-1287-8331, Posnenkova O. M.* ORCID: 0000-0001-5311-005X, Gridnev V.I. ORCID: 0000-0001-6807-7934.

*Corresponding author:
posnenkova@cardio-it.ru

Received: 12.11.2021 **Revision Received:** 05.01.2022 **Accepted:** 18.01.2022

For citation: Simonyan M. A., Kalyuta T. Yu., Genkal E. N., Posnenkova O. M., Gridnev V.I. Pretest probability of coronary artery disease as a factor for optimizing invasive diagnostics in routine clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4765. doi:10.15829/1560-4071-2022-4765

Применение любого диагностического и лечебного вмешательства у конкретного пациента должно быть основано на преобладании потенциальной пользы над риском [1], в связи с чем в помощь практическому врачу разрабатываются шкалы оценки рисков различных событий для обоснования подходов к диагностике и лечению [2]. К одной из таких методик относится оценка предтестовой вероятности (ПТВ) ишемической болезни сердца (ИБС), при помощи которой определяются показания к инвазивным и неинвазивным тестам с целью уточнения необходимости проведения коронарной реваскуляризации конкретному больному [3, 4]. Целевой группой для определения ПТВ и последующего инвазивного обследования становятся пациенты с болевым синдромом в грудной клетке, без клинических признаков предшествующих коронарных событий, имеющие более низкие коронарные риски, чем пациенты с перенесёнными событиями [5]. Поэтому особенно важно оценить пользу, которую приносит внедрение в реальную клиническую практику подхода с определением тактики через предварительный расчет ПТВ, в отличие от предшествовавшего ранее эмпирического назначения инвазивного обследования [5].

Целью исследования был анализ использования в реальной клинической практике нескольких клинических центров в Российской Федерации параметра ПТВ для определения подходов к применению диагностических вмешательств при ИБС и оценка их целесообразности.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были проанализированы регистры пациентов, проходивших госпитальное обследование и лечение в 2012-2014гг и 2017-2019гг в нескольких крупных кардиохирургических центрах Российской Федерации. Сведения о пациентах последовательно вносились в регистр при выписке больного на основании записей в истории болезни. Первичному анализу подверглись данные пациентов в возрасте 30 лет и старше, имеющих в структуре диагноза запись о наличии ИБС, за исключением случаев с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) в последние 3 мес. и перенесенным аортокоронарным шунтированием.

На основании данных регистров были рассчитаны средний возраст пациентов, выраженный в виде $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение), а также абсолютные и относительные значения (выражены в процентах от общего числа группы) следующих показателей: количество мужчин, наличие стенокардии и уточнение ее функционального класса (ФК), сведения о перенесенном ИМ, сведения о проведении инструментальной диагностики и визуализации (электрокардиография (ЭКГ) с нагрузкой, стресс-эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография-ангиография, коронароангиография (КАГ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)), а также сведения о расчете значений ПТВ и распределении пациентов в зависимости от ее значения. Расчет ПТВ проводился на основании клинических рекомендаций по стабильной ИБС Европейского

Таблица 1

ПТВ диагноза стабильной ИБС в зависимости от характера боли в грудной клетке [4]

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Некоронарная боль	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-39	59%	28%	29%	10%	18%	5%
40-49	69%	37%	38%	14%	25%	8%
50-59	77%	47%	49%	20%	34%	12%
60-69	84%	58%	59%	28%	44%	17%
70-79	89%	68%	69%	37%	54%	24%
>80	93%	76%	78%	47%	65%	32%

Таблица 2

Характеристики пациентов с ИБС, внесённых в регистр в 2012-2014гг и в 2017-2019гг

Параметр	2012-2014гг	2017-2019гг	p
Всего в регистре	52529	16832	
Всего с диагнозом ИБС	15151 (28,8%)	5780 (34,3%)	<0,001
Мужчины	6984 (46,1%)	3268 (53,54%)	<0,001
Средний возраст	69,02±11,4	64,84±11,27	0,018
Диагноз "стенокардия напряжения", из них:	7833 (57,7%)	3088 (53,42%)	<0,001
— I ФК	1305 (16,66%)	191 (6,19%)	<0,001
— II ФК	2986 (38,12%)	1663 (52,88%)	<0,001
— III ФК	1368 (17,46%)	745 (24,13%)	<0,001
— IV ФК	16 (0,2%)	11 (0,36%)	0,630
— Нет данных — не внесено данных о ФК	2158 (27,55%)	478 (15,48%)	<0,001
Перенесенный ИМ	4732 (60,41%)	2726 (47,16%)	<0,001
ПТВ рассчитана	3783 (24,97%)	2510 (43,43%)	<0,001
ПТВ не определена	11368 (75,44%)	3271 (56,59%)	<0,001
ПТВ подгруппы:			
<15%	77 (2,04%)	9 (0,36%)	0,56
15-85%	3424 (90,51%)	2303 (91,75%)	0,077
>85%	282 (7,45%)	197 (7,85%)	<0,001
ЭКГ с нагрузкой	622 (4,11%)	282 (4,88%)	0,001
Стресс-ЭхоКГ	15 (0,1%)	11 (0,19%)	0,099
КТ-ангиография	1 (0,01%)	3 (0,05%)	0,074
КАГ	1903 (12,56%)	1215 (21,02%)	<0,001
ЧКВ	979 (6,46%)	1160 (20,07%)	<0,001

Примечание: данные представлены либо в виде среднего и стандартного отклонения — $M \pm SD$, либо абсолютного числа лиц и их доли (в процентах) — n (%). Статистически достоверные различия (p) выделены цветом.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, ПТВ — предтестовая вероятность, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

общества кардиологов 2013г [4]. Для этого по предлагаемой в клинических рекомендациях номограмме (табл. 1) сопоставлялись пол, возраст и характеристики болевого синдрома в груди, указанные в медицинской документации пациента. В результате для каждого пациента определялась вероятность наличия стабильной ИБС в процентах. Если ПТВ составляла <15%, считалось обоснованным отсутствие дальнейших специфических диагностических тестов (неинвазивных нагрузочных и визуализирующих тестов, а также КАГ). Если ПТВ составляла 15-85%, определялось наличие ЭхоКГ и хотя бы одного неинвазивного нагрузочного теста (стресс-ЭКГ, стресс-ЭхоКГ) или компьютерная томография-ангиографии. При ПТВ >85% диагноз ИБС считался доказанным и обоснованным было выполнение любых неинвазивных диагностических тестов или КАГ.

Далее было произведено попарное сопоставление рассчитанных значений описанных показателей друг с другом согласно дате завершения регистра (в 2012-2014гг и в 2017-2019гг). Для оценки статистических различий (p) был применен t -критерий Стьюдента. Достоверными принимались значения $p < 0,05$.

Следующим этапом анализа полученных результатов была оценка выполнения диагностических

мероприятий (ЭхоКГ, КАГ, ЧКВ) согласно распределению на группы в зависимости от величины ПТВ (<15%, 15-85%, >85%), либо отсутствия данных о величине ПТВ. Для данных показателей были также вычислены как абсолютные, так и относительные значения (процент от общего числа пациентов с ИБС) с последующей оценкой достоверности различий между пациентами из регистров 2012-2014гг и 2017-2019гг.

Статистический анализ производился при помощи программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США).

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

Результаты

В ходе первичного анализа данных регистров были рассчитаны основные показатели, описанные ранее в разделе "Материал и методы" (см. выше).

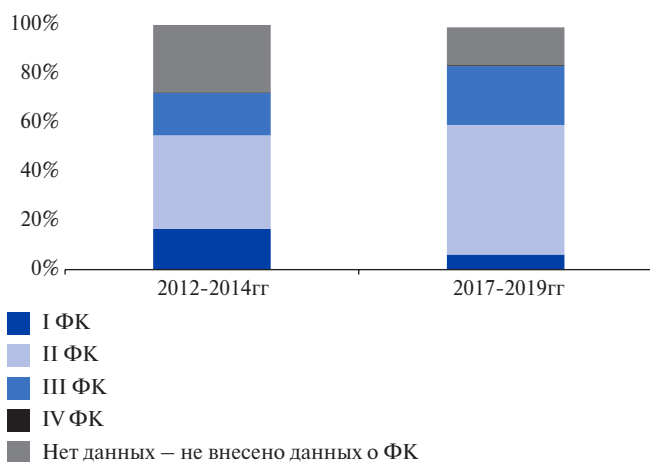


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от ФК стенокардии в 2012-2014гг и в 2017-2019гг.

Сокращение: ФК — функциональный класс.

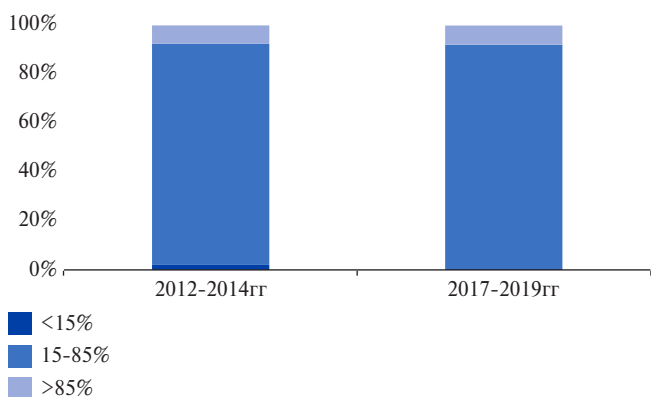


Рис. 2. Распределение количества пациентов с ИБС в зависимости от величины ПТВ в 2012-2014гг и в 2017-2019гг.

Характеристики и статистические различия между группами в зависимости от даты завершения ведения регистра (2012-2014гг и 2017-2019гг) представлены в таблице 2.

Согласно нашим результатам в регистре за 2017-2019гг (табл. 2), запись о наличии у пациентов ИБС встречается в структуре диагноза на 5,5% чаще, чем в регистре за 2012-2014гг ($p < 0,001$). При этом отмечено, что в период с 2017 по 2019гг в среднем ИБС чаще выявляется у женщин ($p < 0,001$), а возраст пациентов стал несколько моложе ($p = 0,018$).

Показано, что в 2017-2019гг заключение о наличии стенокардии напряжения стало реже фигурировать в структуре диагноза на 4,3% ($p < 0,001$). При этом выявлено изменение распределения ФК стенокардии среди пациентов (рис. 1).

Процент пациентов, перенесших ИМ, в 2017-2019гг снизился на 13,3% в сравнении с 2012-2014гг ($p < 0,001$).

Положительным является факт увеличения процента расчета ПТВ в 2017-2019гг на 18,5% ($p < 0,001$). Структура распределения пациентов на группы в зависимости от величины ПТВ представлена на ри-

Таблица 3

Детализация возрастной структуры среди пациентов с рассчитанной ПТВ

ПТВ	Возрастная группа	2012-2014 (n=3783)	2017-2019 (n=2510)	p
<15	18-44	7 (9%)	4 (44,4%)	0,611
	45-59	69 (89,6%)	5 (55,5%)	0,0003
	60-74	0	0	-
	75-90	0	0	-
	>90	1 (1,3%)	0	-
	Всего	77	9	
15-85	18-44	37 (1,1%)	58 (2,52%)	<0,001
	45-59	1119 (32,7%)	487 (21,1%)	<0,001
	60-74	1869 (55,4%)	1266 (55%)	0,7653
	75-90	670 (19,6%)	464 (20,1%)	0,6415
	>90	29 (0,8%)	28 (1,2%)	0,1282
	Всего	3424	2303	
>85	18-44	0	0	-
	45-59	0	0	-
	60-74	112 (39,7%)	93 (47,2%)	0,69
	75-90	169 (59,9%)	98 (49,7%)	0,275
	>90	1 (0,4%)	6 (3%)	0,204
	Всего	282	197	

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа лиц и их доли (в процентах) — n (%). Статистически достоверные различия (p) между регистрами 2012-2014гг и 2017-2019гг выделены цветом.

Сокращение: ПТВ — предтестовая вероятность.

сунке 2. Возрастная детализация, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, пациентов с рассчитанной ПТВ представлена в таблице 3. Наибольшая часть пациентов как в регистре 2012-2014гг, так и в регистре 2017-2019гг относилась к возрастной группе 60-74 года и имела промежуточную ПТВ. Возрастная группа 45-59 лет была второй по численности, а возрастная группа 75-90 лет — третьей в категории промежуточной ПТВ по данным обоих проанализированных регистров. В совокупности эти три возрастные группы (45-90 лет) с промежуточными значениями ПТВ (от 15 до 85%) составили 97% выборки 2012-2014гг и 88% выборки 2017-2019гг.

Следующим фактором, привлекающим внимание, стало количество проведенных инструментальных исследований. Как в период за 2012-2014гг, так и в 2017-2019гг процент выполнения диагностических методик остается монотонно низким (табл. 2).

Далее нами были проанализированы результаты выполнения инструментальных диагностических методов у пациентов с ИБС и рассчитанной ПТВ (табл. 4).

В период с 2017 по 2019гг значительно возросло количество выполненных диагностических мероприятий у пациентов с ПТВ 15-85% (табл. 4). При этом анализ проведенных инструментальных обследо-

Таблица 4

Выполнение диагностических мероприятий у пациентов, в зависимости от уровня ПТВ ИБС

Параметр	ПТВ, 2012-2014гг				ПТВ, 2017-2019гг						
	<15%	15-85%	>85%	N/o	<15%	15-85%	p ₁	>85%	p ₂	N/o	p ₃
Всего	77 (0,5%)	3424 (90,5%)	282 (1,86%)	11368 (75,44%)	9 (0,4%)	2303 (91,8%)	-	197 (7,9%)	-	3271 (56,6%)	-
Определена ФВ ЛЖ	67 (87,0%)	902 (2,34%)	202 (71,63%)	2402 (21,13%)	4 (40%)	1366 (59,3%)	-	155 (79%)	-	1162 (35,5%)	-
ФВ ЛЖ <50%	10 (13%)	131 (3,83%)	30 (10,6%)	346 (3,0%)	2 (20%)	300 (22%)	-	42 (27%)	-	240 (20,7%)	-
Проведено НИТ (ЭКГ с нагрузкой или стресс-ЭхоКГ или КТ-ангиография)	0 (0%)	119 (3,48%)	121 (42,9%)	6 (0,1%)	1 (10%)	140 (6,08%)	<0,001	6 (3%)	<0,001	4 (0,12%)	-
Выполнена КАГ	63 (81,82%)	594 (17,4%)	77 (27,3%)	1267 (11,2%)	2 (20%)	677 (29,4%)	<0,001	83 (42,1%)	0,008	449 (13,7%)	0,012
Выполнено ЧКВ	22 (28,57%)	339 (9,9%)	98 (34,8%)	565 (4,97%)	2 (20%)	605 (26,27%)	<0,001	82 (41,6%)	0,131	468 (14,3%)	<0,001
КАГ+ЧКВ	22 (28,57%)	227 (9,9%)	53 (18,8%)	329 (2,89%)	2 (20%)	496 (21,54%)	<0,001	70 (35,5%)	<0,001	318 (9,72%)	<0,001
НИТ+КАГ	0 (0%)	8 (0,23%)	47 (16,7%)	95 (0,84%)	1 (10%)	20 (0,86%)	<0,001	0 (0%)	-	38 (1,16%)	0,102
НИТ+ЧКВ	0 (0%)	16 (0,47%)	50 (18,4%)	157 (1,38%)	0 (0%)	17 (0,74%)	0,329	1 (0,5%)	-	26 (0,79%)	0,02

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа лиц и их доли (в процентах) — n (%). Статистически достоверные различия (p) выделены цветом; p₁ отражает достоверность различий между группами ПТВ 15-85%, p₂ — достоверность между группами ПТВ >85%; p₃ — достоверность между группой с неопределенной ПТВ (N/o).

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, НИТ — неинвазивное тестирование, ПТВ — предтестовая вероятность, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ний у пациентов с ПТВ >85% не дает столь однозначных результатов. Показано, что у пациентов в период с 2017 по 2019гг значительно реже (почти на 40%) проводилось неинвазивное тестирование (p<0,001), при этом чаще проводили инвазивные вмешательства: КАГ (почти на 15%; p<0,001) и КАГ с последующим чрескожным вмешательством (почти на 17%; p<0,001). К сожалению, оценить качество проведения диагностических мероприятий у пациентов с ПТВ <15% не представляется возможным ввиду малочисленности этой группы в оба периода.

Обсуждение

Проведенный анализ данных регистров больных стабильной ИБС продемонстрировал позицию практикующих врачей в отношении оценки вероятности ИБС у конкретного больного и применения неинвазивных и инвазивных методов диагностики. Несмотря на рекомендации применять ПТВ для выбора наиболее адекватной с точки зрения затраты-результат диагностической стратегии, врачи склонны прибегать к КАГ как “золотому стандарту” диагностики, который вместе с тем является наиболее дорогостоящим методом.

В ходе исследования было показано, что в 2017-2019гг ИБС стали выявлять чаще, чем в период с 2012 по 2014гг. В настоящее время известно о необходимости оценки ПТВ для более точной диагностики ИБС и определения дальнейшей тактики ведения таких пациентов [4, 6]. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе широко обсуждаются вопросы соответствия ожидаемой по ПТВ

вероятности обструктивных поражений коронарных сосудов реальным находкам [5, 7]. Разрабатываются подходы к совершенствованию прогностических моделей [5, 7, 8]. Однако недостатки существующих моделей определения ПТВ не подразумевают исключение их применения из клинической практики. Наоборот, опыт практического применения ПТВ для выбора тактики ведения пациентов со стабильной ИБС может послужить совершенствованию оказания медицинской помощи. Так, более широкое использование ПТВ в практической работе врачей поможет избежать необоснованного выполнения неинвазивного и инвазивного тестирования в тех случаях, когда вероятность обструктивного поражения коронарных артерий невелика, и провести неинвазивное тестирование всем пациентам, у которых необходимо подтвердить ишемию для решения вопроса о назначении медикаментозного лечения ИБС, а в зависимости от эффективности лекарственной терапии — на КАГ с последующей реваскуляризацией миокарда.

Обращает внимание факт, что врачи в период с 2017 по 2019гг стали чаще соблюдать рекомендации по ведению пациентов с ИБС: возрос процент пациентов с рассчитанной ПТВ (табл. 2). Однако, как мы видим, в период с 2012 по 2014гг и в период с 2017 по 2019гг доля пациентов с рассчитанной ПТВ составляет менее половины от общего числа лиц, страдающих ИБС (табл. 2). Учитывая, что пол и возраст в исследуемой группе были известны у всех пациентов, основной причиной, по которой не удалось определить ПТВ, было недостаточно детальное описание

характеристик болевого синдрома в груди, которые характеризуют его типичность для стабильной ИБС.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, среди пациентов с промежуточной ПТВ в 15-85% должны применяться для уточнения диагноза стресс-тесты, в т.ч. — с визуализацией [4]. Исходя из наших результатов, данные неинвазивные методики (стресс-ЭхоКГ, ЭКГ с нагрузкой) как в 2012-2014гг, так и в 2017-2019гг проводятся довольно редко (табл. 2, 4). В то же время врачи с целью верификации диагноза все чаще используют инвазивные подходы в диагностике (табл. 4). Возможно, такой подход связан с желанием врача максимально исключить возможные погрешности неинвазивных методик и получить однозначный ответ о наличии либо отсутствии коронарной патологии. Тем не менее по данным европейских коллег неинвазивные методы тестирования, во-первых, достаточно безопасны для пациентов, а во-вторых, дают достаточно точную оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, что в целом позволяет избежать избыточного применения сложных высокотехнологичных вмешательств [9].

Также это может быть связано с проведением плановых госпитализаций с целью выполнения ЧКВ у пациентов, недостаточно обследованных для исключения некоронарных причин болей в груди, на догоспитальном этапе. Действительно, практическое здравоохранение предоставляет ограниченные возможности по проведению дополнительного обследования пациентов с некоронарогенными болями в груди, в условиях кардиологического отделения, ограничивая число больных, которым по стандартам медицинской помощи может быть выполнено расширенное обследование [3]. Практикующими врачами, знакомыми со сложностями перенаправления пациентов между отделениями различного профиля — терапевтическим, гастроэнтерологическим, хирургическим и т.п., может неосознанно или даже осознанно выбираться не рациональная тактика обследования пациента с болями в груди, предложенная в рекомендациях, а узконаправленная тактика “кардиологического” обследования.

В то же время, согласно нашим результатам, для пациентов с ПТВ >85%, которым рекомендованы инвазивные методы диагностики [4], данные вмешательства проводятся в менее половины случаев как в период с 2012 по 2014гг, так и в 2017-2019гг, в то время как неинвазивное тестирование проводится достаточно часто, особенно, в период с 2012 по 2014гг (табл. 4). Согласно рекомендациям NICE, такой категории пациентов диагностические тесты вообще не нужны, и диагноз “ИБС” можно считать установленным [10]. Очевидно, что и рекомендации по проведению инвазивной КАГ таким пациентам, предусмотренные консенсусами и Европейского

общества кардиологов, и АСС/АНА, подразумевают использование результатов КАГ у таких пациентов сразу с целью подбора оперативной тактики вмешательств на коронарных сосудах [11]. В этой группе, действительно, по данным проведенного нами анализа, у трети пациентов выполнено стентирование коронарных сосудов, однако этого числа явно недостаточно для покрытия потребности во вмешательствах по поводу всех предполагаемых обструктивных поражений в этой группе. Так, по данным исследования CONFIRM, реальная частота обструктивных стенозов для пациентов с предположительно соответствующей им высокой ПТВ при проведении КАГ составила до 40% [12].

Данное наблюдение демонстрирует, что в целом у врачей не складывается четкого представления о необходимости тех или иных вмешательств, что влечет за собой как нецелевое расходование средств и ресурсов здравоохранения для проведения сложных вмешательств, так и несоблюдение баланса риска вмешательства и клинической пользы для пациента. Кроме этого, ранее было показано, что при адекватном медикаментозном лечении возможно избежать интракоронарных вмешательств [13], что еще раз подчеркивает важность своевременного определения величины ПТВ и решения вопроса о целесообразности применения высокотехнологичных методик диагностики и лечения. Следовательно, врачам рекомендуется более внимательно относиться к определению ПТВ у пациентов с болью в груди при выборе диагностической стратегии. При промежуточной или высокой ПТВ до назначения КАГ необходимо выполнить хотя бы один неинвазивный нагрузочный тест для выявления ишемии. До назначения КАГ у всех пациентов с вероятной ИБС (положительный нагрузочный тест, ПТВ >65%) должна быть назначена оптимальная медикаментозная терапия ИБС (статины, антиагреганты, хотя бы один антиишемический препарат первой линии: бета-блокатор или антагонист кальция) и проведен нагрузочный тест на фоне лечения. Это позволит сократить выполнение рентгенэндоваскулярных вмешательств, выполненных не с лечебной целью. Более широкое применение полноценного неинвазивного тестирования исключит механистический подход к реваскуляризации миокарда (лечение стеноза), сместив фокус на коррекцию нарушенной функции миокарда (лечение доказанной ишемии).

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования удалось продемонстрировать, что несмотря на положительную динамику в виде увеличения доли пациентов с рассчитанной ПТВ, данная процедура проводится все же в менее половины случаев. Дальнейший анализ показал, что у пациентов с про-

межуточной ПТВ 15-85% недостаточно применяются рекомендованные методики неинвазивного исследования, отдается предпочтение инвазивным коронарным вмешательствам. Кроме этого, у пациентов с высокой ПТВ >85% инвазивные диагностические вмешательства, в большей степени определяющие дальнейшую хирургическую тактику, необходимую для данной группы пациентов, выполняются в недостаточном количестве. Таким образом, в современном здравоохранении имеет место недостаточно обоснованное использование как диагностических, так и лечебных ресурсов, что влечет за собой неоправданный риск в отношении пациентов как

с промежуточной (риск, связанный с выполнением диагностического вмешательства), так и с высокой ПТВ (риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий).

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России “Разработка технологии рационального применения реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца на основе типовых клинических моделей пациентов с использованием регистров” (номер государственного учёта НИОКТР АААА-А19-119021190052-3).

Литература/References

1. GOST R 52379-2005 Good Clinical Practice. (In Russ.) ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика. <https://docs.cntd.ru/document/1200041147>. (4.11.2020).
2. Burykin IM, Aleeva GN, Khafisyanova RK. Risk management system as a basis of health care safety. Modern Problems of Science and Education. 2013;1:1-15. (In Russ.) Бурькин И. М., Алеева Г. Н., Хафизьянова Р. Х. Управление рисками в системе здравоохранения как основа безопасности оказания медицинской помощи. Современные проблемы науки и образования. 2013;1:1-15. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8463>. (15.12.2020).
3. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Sumin AN. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. Russian Journal of Cardiology. 2017;(11):68-76. (In Russ.) Сумин А. Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2017;(11):68-76. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-68-76.
6. Feger S, Ibes P, Napp AE, et al. Clinical pre-test probability for obstructive coronary artery disease: insights from the European DISCHARGE pilot study. Eur Radiol. 2021;31:1471-81. doi:10.1007/s00330-020-07175-z.
7. Bittencourt MS, Hultén E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology Recommended CAD Consortium Pre-Test Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. Circulation. 2016;134:201-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023396.
8. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. Eur Heart J. 2019;40(18):1426-35. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
9. Knuuti J, Ballo H, Juárez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. European Heart Journal. 2018;39(35):3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267.
10. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. Br J Gen Pract. 2010;60(577):607-10. doi:10.3399/bjgp10X515124.
11. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2012;60:e44-e164. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
12. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: Results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry (CONFIRM). Circulation. 2011;124:2423-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255.
13. Posnenkova OM, Genkal EN, Popova YuV, et al. Medicamentous therapy of stable coronary artery disease sensu the guidelines on myocardial revascularization. Saratov Medical Journal. 2020;1(2):e0202. doi:10.15275/sarmj.2020.0202.

Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС

Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю.

Цель. Оценить влияние кальцинированного аортального стеноза (КАС) на отдаленный прогноз жизни у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы. В анализ включены данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время референсной госпитализации в стационаре НМИЦ ТПМ с 01.01.2004г по 31.12.2007г была проведена коронароангиография и был подтвержден диагноз ИБС, 541 пациент, 432 мужчин и 109 женщин. Средний возраст мужчин $57,5 \pm 0,4$, женщин — $60,9 \pm 0,9$ лет. В анализ выживаемости включены 504 пациента (93%). Средний срок наблюдения составил $7,3 \pm 2,19$ года. Учитывалось наличие в истории болезни КАС по данным эхокардиографии и информации о развитии конечных точек через 4 и 7 лет наблюдения.

Результаты. КАС по данным эхокардиографии во время референсной госпитализации был обнаружен у 29 пациентов (5,4%) с подтвержденным диагнозом ИБС. Через 4 года наблюдения после референсной госпитализации умерло 7 пациентов (24,1%), через 7 лет — 15 (51,7%). Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (первичная конечная точка) через 4 года имели 10 пациентов (34,5%), а через 7 лет все сердечно-сосудистые осложнения оказались фатальными 15 (51,7%). При наличии аортального стеноза относительный риск (RR) развития смерти от всех причин при 4-летнем наблюдении повышался в 2,9 раза ($p < 0,01$), при 7-летнем — в 3,2 ($p < 0,0001$). RR развития первичной конечной точки при 4-летнем наблюдении возрастал в 2,8 раза ($p < 0,01$), при 7-летнем — в 2,3 ($p < 0,001$). Значение КАС по RR смерти при 7-летнем наблюдении было сопоставимо с наличием тяжелой хронической сердечной недостаточности — 3,3 ($p < 0,01$), перенесенным инсультом — 2,4 ($p < 0,05$) и стенозом ствола левой коронарной артерии — 2,5 ($p < 0,0001$).

Заключение. Наличие КАС оказывало выраженное отрицательное влияние на отдаленный прогноз жизни больных ИБС, сопоставимое со значением наличия стеноза ствола левой коронарной артерии, тяжелой хронической сердечной недостаточности и перенесенного инсульта.

Ключевые слова: клапанные пороки сердца, кальцинированный аортальный стеноз, хроническая ишемическая болезнь сердца, регистр, отдаленный прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

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

Толпыгина С. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stolpygina@gnicpm.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПКТ — первичная конечная точка, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 21.12.2021

Рецензия получена 11.01.2022

Принята к публикации 17.01.2022



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю. Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4836. doi:10.15829/1560-4071-2022-4836

Prognostic value of calcific aortic stenosis in patients of the PROGNOS IBS registry

Tolpygina S. N., Zagrebely A. V., Martsevich S. Yu.

Aim. To assess the impact of calcific aortic stenosis on long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease (CAD) included in the PROGNOS IBS registry.

Material and methods. The analysis included data of patients ($n=541$; men, 432; women, 109) from the CHD PROGNOSIS registry, in whom diagnosis of CAD was confirmed using coronary angiography during reference hospitalization in the National Medical Research Center for the period from January 1, to December 31, 2007. The mean age of men was $57,5 \pm 0,4$, women — $60,9 \pm 0,9$ years. The survival analysis included 504 patients (93%). The mean follow-up period was $7,3 \pm 2,19$ years. We assessed the presence of calcific aortic stenosis (CAS) according to echocardiography and data on endpoints after 4 and 7 years of follow-up.

Results. CAS according to echocardiography during reference hospitalization was found in 29 patients (5,4%) with a confirmed CAD. After four-year follow-up, 7 patients (24,1%) died, after 7 years — 15 (51,7%). Fatal and non-fatal cardiovascular events (primary endpoint) after 4 years were revealed in 10 patients (34,5%), and after 7 years, all cardiovascular events were fatal ($n=15$; 51,7%). In the presence of aortic stenosis, the relative risk (RR) of all-cause death at 4-year follow-up increased by 2,9 times ($p < 0,01$), while at 7-year follow-up — by 3,2 ($p < 0,0001$). The RR for the primary endpoint at 4-year follow-up increased by 2,8 times ($p < 0,01$), while at 7-year follow-up — by 2,3 times ($p < 0,001$). The RR of death in CAS patients at 7-year follow-up was comparable to severe heart failure — 3,3 ($p < 0,01$), stroke — 2,4 ($p < 0,05$) and left main coronary artery stenosis — 2,5 ($p < 0,0001$).

Conclusion. The presence of calcific aortic stenosis had a pronounced negative effect on the long-term prognosis of CAD patients, comparable with those in left main coronary artery stenosis, severe heart failure and stroke.

Keywords: valvular heart disease, calcific aortic stenosis, chronic coronary artery disease, registry, long-term prognosis.

Relationships and Activities: none.

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

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Zagrebely A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

Received: 21.12.2021 **Revision Received:** 11.01.2022 **Accepted:** 17.01.2022

For citation: Tolpygina S. N., Zagrebely A. V., Martsevich S. Yu. Prognostic value of calcific aortic stenosis in patients of the PROGNOS IBS registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4836. doi:10.15829/1560-4071-2022-4836

За последнее столетие значительно выросла продолжительность жизни человека, что привело и к росту доли лиц пожилого и старшего возраста, особенно заметному в развитых странах. По данным Организации Объединенных Наций, количество лиц в возрасте ≥ 60 лет в мире в течение следующих 40 лет достигнет >2 млрд [1]. Доля пожилых людей в России уже сейчас превышает 25% [2]. В связи с вышесказанным, особое значение приобретают возраст-ассоциированные заболевания. К таким хорошо известным заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия, присоединились пороки сердца. В настоящее время наиболее часто встречающимся приобретенным пороком сердца является кальцинированный аортальный стеноз (КАС), составляющий около четверти всех клапанных пороков сердца. Встречаемость КАС в популяции увеличивается пропорционально возрасту: от 3–4% у лиц старше 65 лет до 7–8% у пациентов 80 лет и старше [3, 4]. В 29% случаев КАС осложняется развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5] — и характеризуется высоким уровнем смертности пациентов при наличии симптомов, которая достигает 15–30% в год [6]. Учитывая высокую распространенность ИБС у лиц старших возрастных групп, имеющиеся доказательства родственных патогенетических механизмов развития атеросклероза и КАС, а также ухудшение прогноза при наличии коморбидных заболеваний, интерес представляет изучение прогноза жизни больных хронической ИБС и КАС в регистре ПРОГНОЗ ИБС. В настоящее время литературных данных о подобных исследованиях нет.

Цель исследования: оценить влияние КАС на отдаленный прогноз жизни у больных стабильной ИБС, включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.

Материал и методы

В анализ включены данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время госпитализации в НМИЦ ТПМ с 01.01.2004г по 31.12.2007г, была проведена КАГ и был подтвержден диагноз ИБС (541 пациент, 432 мужчин и 109 женщин). Средний возраст мужчин $57,5 \pm 0,4$, женщин $60,9 \pm 0,9$ лет ($p < 0,05$). В анализ выживаемости включены данные 504 пациентов (93%) с установленным жизненным статусом. Средний срок наблюдения составил $7,3 \pm 2,19$ года. Учитывалось наличие в истории болезни при госпитализации КАС любой степени тяжести по данным эхокардиографии и информации о развитии конечных точек через 4 и 7 лет наблюдения. В качестве первичной конечной точки (ПКТ) принималось развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инфаркт, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), отдельно анализировалась смертность от всех причин.

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов применялся пакет статистических программ SPSS 23.0, IBM, США. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) + σ (среднеквадратичное отклонение), при ненормальном — в виде медианы ME 50% (25; 75), номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для определения прогностической значимости влияния конкретных факторов на общую смертность использовался регрессионный анализ с определением относительного риска (RR) и 95% доверительных интервалов с корректировкой на заведомо значимые показатели (пол и возраст больных). Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод построения кривых Каплана-Мейера.

Результаты

Средний период долгосрочного наблюдения составил $7,3 \pm 2,19$ лет. Промежуточный сбор информации о жизненном статусе и развившихся ССО (смерть, ПКТ) проводился через $3,9 \pm 1,92$ лет. Как видно из таблицы 1, больные ИБС, имевшие КАС,

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ИБС, имевших и не имевших КАС

Признак	Есть КАС (n=29), M $\pm$ std, n (%)	Нет КАС (n=512), M $\pm$ std, n (%)
Средний возраст, лет	62,3 $\pm$ 8,3	59,4 $\pm$ 12,6
Мужчины	60,4 $\pm$ 7,4	58,8 $\pm$ 12,6
Женщины	68,1 $\pm$ 8,7*	61,7 $\pm$ 12,9*
Женский пол, n (%)	7 (24)	99 (19,1)
Стенокардия напряжения, n (%)	29 (100)	440 (85,9)*
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	13 (44,8)	243 (47,5)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	3 (10,3)	50 (9,8)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	1 (3,4)	20 (3,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	19 (65,5)	138 (27)***
Мозговой инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	4 (13,8)	16 (3,1)**
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (86,2)	410 (80,1)
Нарушения ритма сердца, n (%)	12 (41,42)	109 (21,3)*
Сахарный диабет, n (%)	6 (20,7)	68 (13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (13,8)	71 (13,9)
Курение, n (%) в настоящее время/ в прошлом	6 (20,7)/ 6 (20,7)	173 (33,8)/ 72 (14,1)
ХОБЛ/БА	3 (10,3)	51 (10)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ для межгрупповых сравнений, ^ — $p < 0,05$ — сравнение возраста мужчин и женщин с КАС.

Сокращения: БА — бронхиальная астма, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Исходы наблюдения на 1 и 2 этапе у лиц с ИБС и установленным жизненным статусом в зависимости от наличия или отсутствия КАС (n=29 и n=512)

Событие	п случаев и % от общего числа больных при 4-летнем наблюдении		п случаев и % от общего числа больных при 7-летнем наблюдении	
	КАС+	КАС-	КАС+	КАС-
Смерть от всех причин (общая смертность)	7 (24,1%)**	40 (7,8%)	15 (51,7%)***	81 (15,8%)
Смерть от ССЗ	7 (24,1%)***	33 (6,4%)	11 (37,9%)***	53 (10,4%)
ПКТ (фатальные и нефатальные)	10 (34,5%)***	63 (12,3%)	15 (51,7%)***	105 (20,5%)

Примечание: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ПКТ — первичная конечная точка, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

Таблица 3

Однофакторный анализ прогностической значимости наличия КАС и ряда других признаков в отношении риска развития общей смертности и ПКТ при 4-летнем наблюдении

Признак	RR ПКТ (ДИ 95%)	RR смерти (ДИ 95%)
КАС	2,831 (1,449-5,533)**	2,885 (1,258-6,475)**
Стеноз ЛКА	2,835 (1,737-4,626)***	3,464 (1,914-6,272)***
Тяжелая ХСН, фракция выброса <40%	2,996 (1,311-6,819)***	5,544 (2,286-11,448)***
ОНМК в анамнезе	2,166 (0,913-5,142)	3,307 (1,256-8,709)*
Возраст	1,043 (1,017-1,070)***	1,038 (1,011-1,065)**

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ПКТ — первичная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 4

Однофакторный анализ прогностической значимости наличия КАС и ряда других признаков в отношении риска развития общей смертности и ПКТ при 7-летнем наблюдении

Признак	RR ПКТ (ДИ 95%)	RR смерти (ДИ 95%)
КАС	2,355 (1,360-4,077)***	3,225 (1,853-5,512)***
Стеноз ЛКА	2,455 (1,635-3,686)***	2,550 (1,644-3,955)***
Тяжелая ХСН, фракция выброса <40%	3,389 (1,752-6,556)***	3,309 (1,535-7,130)***
ОНМК в анамнезе	2,576 (1,228-5,400)*	3,307 (1,256-8,709)*
Возраст	1,004 (1,020-1,060)**	1,663 (1,341-2,063)***

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

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ПКТ — первичная конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 5

Многофакторный анализ прогностической значимости отдельных признаков в отношении риска развития ПКТ при 4-летнем наблюдении

Признак	RR (95% ДИ)	p
КАС	4,062 (1,984-8,316)	0,0001
ХСН	1,760 (1,069-2,899)	0,0263
Стеноз основного ствола ЛКА	3,033 (1,845-4,985)	0,0001
Возраст	1,030 (1,003-1,057)	0,0296

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 6

Многофакторный анализ прогностически значимых признаков в отношении риска развития ПКТ при 7-летнем наблюдении

Признак	RR (95% ДИ)	P
КАС	2,669 (1,463-5,871)	0,0014
ФВ ЛЖ <40% по эхокардиографии	2,153 (1,069-4,338)	0,032
Стеноз ЛКА	2,203 (1,459-3,326)	0,0002
Возраст	1,014 (0,993-1,035)	0,1873

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, ЛКА — левая коронарная артерия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, RR — относительный риск.

достоверно чаще имели стенокардию, нарушения ритма сердца, ХСН, нарушения ритма сердца, перенесенный инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе. Женщины с КАС были старше, чем без него.

Из таблицы 2 очевидна достоверно большая частота достижения ПКТ и смерти от всех причин у пациентов с наличием КАС. Так, общая смертность при 4-летнем наблюдении была выше в 3 раза

($p < 0,01$), сердечно-сосудистая смертность в 3,7 раза ($p < 0,001$), ПКТ — в 2,8 раза ($p < 0,001$). При увеличении срока наблюдения до 7 лет частота общей смертности была выше в 3,3 раза ($p < 0,001$), сердечно-сосудистой смерти в 3,6 раза ($p < 0,001$), ПКТ — в 2,5 раза ($p < 0,001$).

Однофакторный анализ был проведен для определения RR развития ПКТ и общей смертности для КАС и наиболее прогностически неблагоприятных

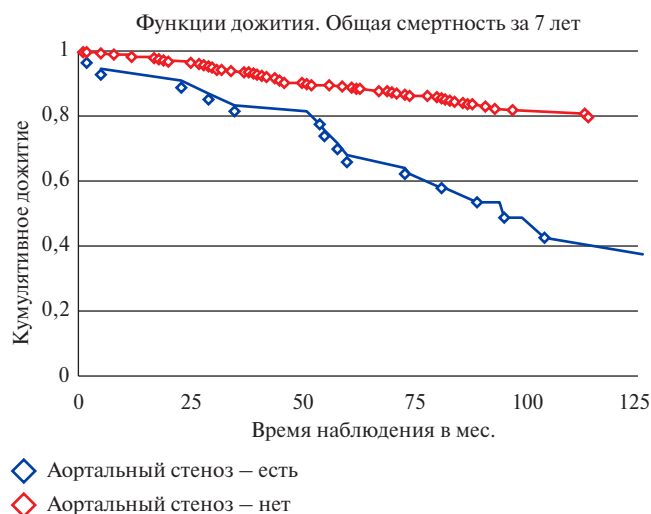


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера для общей смертности в зависимости от наличия или отсутствия КАС.

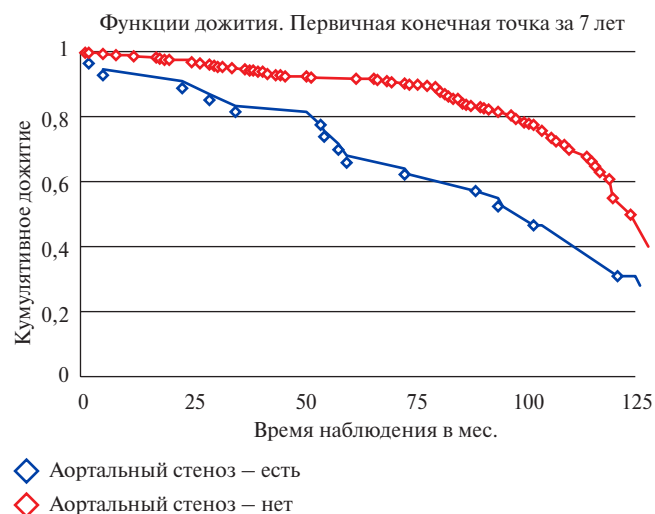


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера для ПКТ в зависимости от наличия или отсутствия КАС.

факторов, значение которых было показано в более ранних публикациях [7-9] — тяжелой ХСН, стеноза ствола левой коронарной артерии (ЛКА), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Из таблиц 3 и 4 наглядно видно, что при однофакторном анализе с учетом пола и возраста, риск развития ПКТ и смерти при наличии КАС был сопоставим по значимости с такими хорошо известными прогностически неблагоприятными факторами, как тяжелая ХСН, наличие стеноза ствола ЛКА, ОНМК/ТИА в анамнезе. Причем последний проявлял себя как прогностически значимый фактор только при долгосрочном наблюдении.

В многофакторном анализе высокая прогностическая значимость КАС сохранялась (табл. 5, 6) даже при учете влияния ХСН и стеноза ствола ЛКА.

Построенные кривые Каплана-Мейера наглядно демонстрируют ухудшение выживаемости и прогноза развития ССО у пациентов, имеющих КАС, по сравнению с больными только ИБС (рис. 1, 2).

Таким образом, наличие КАС достоверно влияло на риск развития ССО и смерти у пациентов с ИБС как при 4-летнем, так и при 7-летнем наблюдении. Кроме того, высокая отрицательная прогностическая значимость КАС сохранялась при учете других факторов.

Обсуждение

Общеизвестно, что при хронической ИБС прогноз жизни хуже у пациентов старшего возраста, с тяжелой стенокардией, выраженной ишемией, многососудистым или тяжелым поражением коронарных артерий, ХСН [10], наличием коморбидных заболеваний [11]. Однако до недавнего времени практически не изучался вопрос влияния КАС на отдаленный прогноз жизни больных ИБС.

При высокой распространенности КАС в настоящее время наши знания о нем недостаточны. В исследованиях под руководством профессора Н.А. Шостак [6, 12, 13] было отмечено, что только 21% наблюдавшихся пациентов имели ревматическую этиологию аортального стеноза, тогда как у большинства больных пороки развились в пожилом возрасте [13, 14]. Наличие массивного кальциноза в толще аортального клапана при КАС свидетельствовало о тесной взаимосвязи КАС с нарушением кальциевого и костного обменов у этих пациентов. Так, у 70% больных КАС были выявлены нарушения минеральной плотности костной ткани, выраженный дефицит витамина D, а у 35% — повышение уровня паратгормона [15]. Кальциево-костный дисбаланс ассоциируется с нарушением внутрисердечной гемодинамики — ремоделированием и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической дисфункцией, увеличением левого предсердия [12, 15, 16]. Другие российские и зарубежные исследователи также изучали патогенез КАС [5, 17-19]. В современной медицинской литературе КАС описывается как “кальцинирующая болезнь клапана аорты” [20], который охватывает все компоненты створок клапана аорты [6]. В результате воспаления, ангиогенеза и отложения липидов в ткани клапана на фоне “остеогенного ремоделирования” костного матрикса при участии классических факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, врожденные пороки развития клапанов, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и дислипидемия) [6] и формируется собственно КАС. Коррекция отдельных патологических процессов не влияет на прогрессирование КАС, поэтому актуален научный поиск в рамках концепции комплексного воздействия на все три компонента — клапан аорты, ЛЖ сердца и сосудистое русло.

Общеизвестно, что аортальный стеноз длительное время протекает бессимптомно, а при появлении клинических проявлений, таких как стенокардия, возникающая как вследствие относительной коронарной недостаточности при гипертрофии ЛЖ, так и наличия стеноза коронарных артерий, а также симптомов ХСН, происходит быстрая декомпенсация. На этой стадии заболевания протезирование клапана уже незначительно влияет на прогноз и, кроме того, сопряжено с высоким интраоперационным риском. В последние годы с появлением техники TAVI (внутрисосудистой имплантации протеза аортального клапана) шансы пациентов с КАС на выживание возросли, т.к. данная операция — значительно более щадящая и может быть выполнена возрастным и коморбидным пациентам.

Неблагоприятный прогноз жизни у пациентов со стабильной ИБС и наличием симптомного КАС иллюстрируется тем, что в регистре ПРОГНОЗ ИБС в течение первых 4 лет умерло 24,1% пациентов с КАС, а через 7 лет 51,7%, причем основной причиной смерти стали ССО. Для сравнения — среди пациентов без КАС общая смертность составила 7,8% и 15,8% при 4-летнем и 7-летнем наблюдении ($p < 0,001$). Ежегодная смертность ~7% оказалась несколько ниже, что описано в наблюдении Карповой Н. Ю. и др. [6] для пациентов с симптомным КАС, однако надо учитывать, что наличие стенокардии у 100% пациентов с КАС в регистре ПРОГНОЗ ИБС не являлось патогномичным для КАС, а могло быть собственно симптомом ИБС, имеющейся у данной выборки пациентов, и только треть больных имела ХСН.

Сравнения прогностической значимости КАС с другими мощными предикторами неблагоприятного прогноза у лиц со стабильной ИБС в доступной литературе не представлено. Анализ данных 4-летнего и 7-летнего наблюдения выявил неблагоприятное влияние на прогноз КАС, сопоставимое по значению с тяжелой ХСН и стенозом ствола ЛКА и перенесенным ОНМК. Так, наиболее значимыми для риска развития ПКТ в однофакторном анализе 4-летнего наблюдения оказалось наличие ХСН (RR 3,0, $p < 0,001$), поражение ствола ЛКА (RR 2,8, $p < 0,001$) и КАС (RR 2,8, $p < 0,01$). Риск смерти повышало наличие ХСН (RR 5,5, $p < 0,0001$), поражение ствола ЛКА (RR 3,5, $p < 0,0001$), ОНМК/ТИА в анамнезе (RR 3,3, $p < 0,05$) и КАС (RR 2,9, $p < 0,01$). При 7-летнем наблюдении также наиболее значимыми для риска развития ПКТ оказалось наличие ХСН (RR 3,4, $p < 0,001$), поражение ствола ЛКА (RR 2,5, $p < 0,0001$), ОНМК/ТИА в анамнезе (RR 2,6, $p < 0,05$) и КАС (RR 2,4, $p < 0,001$). Риск смерти повышало наличие ХСН (RR 3,3, $p < 0,01$), КАС (RR 3,2, $p < 0,0001$),

поражение ствола ЛКА (RR 2,6, $p < 0,0001$) и ОНМК/ТИА (RR 2,4, $p < 0,05$). Неблагоприятное влияние на прогноз жизни больных стабильной ИБС тяжелой ХСН, стеноза ствола ЛКА и перенесенного ОНМК было подробно описано в наших более ранних работах [7-9, 21] и публикациях других авторов [22, 23]. При многофакторном анализе данных среднесрочного наблюдения основными факторами, сохранившими независимое прогностическое значение в отношении риска развития ПКТ, помимо наличия КАС (RR 4,0, $p < 0,0001$), оказались стеноз ствола ЛКА (RR 3,0, $p < 0,0001$) и тяжелая ХСН (RR 1,8, $p < 0,05$), а при долгосрочном наблюдении — КАС (RR 2,7, $p < 0,01$), стеноз ствола ЛКА (RR 2,2, $p < 0,001$) и ХСН (RR 2,1, $p < 0,05$), что соответствует данным, полученным в результате ряда исследований, описанных ранее [24-27].

Крайне неблагоприятное влияние на прогноз сочетания КАС и ИБС было выявлено в исследовании Rosenhek R, et al. (2004). Так, при отсутствии ИБС у больных с КАС 1-2 степени выживаемость без необходимости проведения операции протезирования аортального клапана через 3 и 5 лет составила 86% и 74%, а при наличии ИБС — 63% и 40% ($p < 0,001$) [28]. В исследовании Vekshtein VI, et al, (1990) [29] было выявлено, что наличие ИБС у больных с тяжелым аортальным стенозом повышало риск развития систолической ХСН. В исследовании Чумаковой О.С. и др. [30] наличие аортального стеноза любой степени тяжести у больных, перенесших обострение ИБС, при 1-летнем наблюдении повышало риск развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, независимо от наличия других факторов риска. Так, риск развития ПКТ при наличии аортального стеноза составил 3,2 ($p < 0,001$), ХСН в анамнезе — 1,3 ($p = 0,04$), перенесенном инфаркте миокарда — 1,7 ($p < 0,001$) [30]. Таким образом, вклад КАС в ухудшение прогноза больных со стабильной ИБС в регистре ПРОГНОЗ ИБС в исследовании Чумаковой О.С. и др. оказался идентичным и превосходил почти в 2 раза значение большинства прогностически значимых факторов.

Заключение

Наличие КАС оказывало выраженное отрицательное влияние на отдаленный прогноз жизни больных ИБС, сопоставимое со значением стеноза ствола ЛКА, наличия тяжелой ХСН и перенесенного инсульта.

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

Литература/References

- World report on aging and health. WHO 2015. (In Russ.) Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ 2015. Доступно по: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/047/769/original/Всемирный_доклад_ВОЗ_о_старении_и_здоровье.pdf?1570458859.
- Medkov VM. Demography. Tutorial. Moscow: INFRA-M, 2003. (In Russ.) Медков В. М. Демография. Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 2003.
- Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565-71. doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi:10.1161/cir.0000000000000491.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
- Karpova NYu, Rashid MA, Kazakova TV, et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies. *The Clinician*. 2020;14(1-2):34-41. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования. *Клиницист*. 2020;14(1-2):34-41. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41.
- Tolpygina SN, Martsevich SJ, Gofman EA, et al. Prognostic value of the given instrumental researches at chronically preceding ischemic heart disease at patients of the register "ischemic heart disease PROGNOZ CHD". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):29-35. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Говман Е.А. и др. Прогностическое значение данных инструментальных исследований при хронически протекающей ИБС у пациентов регистра "ПРОГНОЗ ИБС". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):29-35. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-29-35.
- Tolpygina SN, Martsevich SJ, Deev AD. Effects of comorbidities on the long-term prognosis of patients with chronic coronary heart disease according to the CHD PROGNOSIS register. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(6):571-6. doi:10.20996/18196446-2015-11-6-571-6.
- Tolpygina SN, Zagrebelsky AV, Martsevich SJ. Influence of cerebral stroke on life prognosis of patients with stable coronary heart disease in CHD PROGNOSIS REGISTRY. *Clinicist*. 2020;14(3-4):43-51. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Марцевич С.Ю. Значение перенесенного мозгового инсульта для прогноза жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Клиницист*. 2020;14(3-4):43-51. doi:10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-43-51.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 CCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;60(24):44-164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.012.
- Karpova NYu, Shostak NA, Rashid MA, et al. Calcined aortic stenosis. Monograph. Moscow: Media Sphera, 2011. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз. Монография. М.: Медиа Сфера, 2011.
- Egorov IV. Senile aortic stenosis: century of studies. *Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):20-5. (In Russ.) Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения. *Современная ревматология*. 2007;1(1):20-5.
- Rashid MA, Yarov ME, Karpova NYu, et al. Epidemiological aspects of aortic stenosis in old age. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(S1):309. (In Russ.) Рашид М.А., Ядров М.Е., Карпова Н.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты аортального стеноза в пожилом возрасте. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(S1):309. doi:10.15829/1728-8800-2008-0-1-472.
- Karpova NYu, Rashid MA, Shostak NA, Kazakova TV. Calcific aortic stenosis and osteoporosis: general mechanisms and perspectives of pharmacological correction. *The Clinician*. 2011;5(2):86-93. (In Russ.) Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: общие механизмы и перспективы фармакологической коррекции. *Клиницист*. 2011;5(2):86-93. doi:10.17650/1818-8338-2011-2-86-93.
- Rashid MA, Karpova NYu, Shostak NA, Kazakova TV. Calcined aortic stenosis: bone metabolism and aortic valve calcification in elderly people. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2008;1(3):65-9. (In Russ.) Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз: костный метаболизм и кальцификация аортального клапана у пожилых. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008;1(3):65-9.
- Andropova OV, Anokhin VN. Degenerative aortic stenosis: pathogenesis and new principles of treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;(2):131-6. (In Russ.) Андропова О.В., Анохин В.Н. Дегенеративный аортальный стеноз: патогенез и новые принципы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006;(2):131-6. doi:10.20996/1819-6446-2006-2-1-31-36.
- Anokhin VN, Nazarenko GI, Andropova OV. New prospects for noninvasive diagnosis of aortic stenosis of degenerative genesis. *The Clinician*. 2007;(2):4-8. (In Russ.) Анохин В.Н., Назаренко Г.И., Андропова О.В. Новые перспективы неинвазивной диагностики аортального стеноза дегенеративного генеза. *Клиницист*. 2007;(2):4-8. doi:10.20996/1819-6446-2006-2-1-31-36.
- Andropova OV, Alekseeva LA, Minushkina LO. The risk factors of development and progression of calcined aortic stenosis. *Russian Medical Journal*. 2017;23(3):152-7. (In Russ.) Андропова О.В., Алексеева Л.А., Минушкина Л.О. Факторы риска развития и прогрессирования кальцинированного аортального стеноза. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(3):152-7. doi:10.18821/0869-2106-2017-23-3-152-157.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):57-185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Hulin A, Hego A, Lancellotti P, Oury C. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets (mini review). *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5(21):1-8. doi:10.3389/fcvm.2018.00021.
- Tolpygina SN, Martsevich SYu, Deev AD. Enhanced risk stratification scale for predicting death and non-fatal cardiovascular events in patients of the PROGNOZ IBS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3060. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3060. doi:10.15829/1728-8800-2021-3060.
- Sachdev M, Sun JL, Tsatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;4(43):576-82. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.031.
- Boyrtsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
- Rapsomaniki EE, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur. Heart J*. 2014;(35)13:844-52. doi:10.1093/eurheartj/ehf533.
- Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ*. 2005;(331)7521:869. doi:10.1136/bmj.38603.656076.63.
- Akchurin RS, Shiryayev AA, Rudenko BA, et al. Left coronary artery trunk stenosis and coronary atherosclerosis progression after angioplasty and stenting in coronary bypass-directed patients. *Kardiologiya*. 2012;(1)52:58-64. (In Russ.) Акчури Р.С., Ширяев А.А., Руденко Б.А. и др. Стеноз ствола левой коронарной артерии и прогресс коронарного атеросклероза после ангиопластики и стентирования у пациентов, направленных на коронарное шунтирование. *Кардиология*. 2012;(1)52:58-64.
- Rosenhek R, Klaara U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur. Heart J*. 2004;25(3):199-205. doi:10.1016/j.ehj.2003.12.002.
- Vekshtein VI, Alexander RW, Yeung AC, et al. Coronary atherosclerosis is associated with left ventricular dysfunction and dilatation in aortic stenosis. *Circulation*. 1990;82(6):2068-74. doi:10.1161/01.cir.82.6.2068.
- Chumakova OS, Selezneva ND, Evdokimova MA, et al. Prognostic significance of aortic stenosis in patients suffering exacerbation of coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2011;(1):23-8. (In Russ.) Чумакова О.С., Селезнева Н.Д., Евдокимова М.А. и др. Прогностическое значение аортального стеноза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2011;(1):23-8.

Антропометрические индексы и их взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением

Сваровская А. В.¹, Трубачева О. А.¹, Переверзев С. В.², Гарганеева А. А.¹

Цель. Оценить ассоциацию антропометрических индексов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением и изучить их предсказательную значимость в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы. В исследование включено 229 пациентов с ИБС, медиана возраста составила 55±7,56 лет. В зависимости от наличия ожирения по критериям Всемирной организации здравоохранения (1999) пациенты были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 107 пациентов с ожирением, во 2 группу — без ожирения (n=122). Группы были сопоставимы по возрастному составу. Пациентам выполняли измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), вычисляли отношение ОТ/ОБ, рассчитывали индекс массы тела. Определяли показатели липидного спектра ферментативным колориметрическим методом. В ходе исследования рассчитывали следующие индексы: индекс массы тела, индекс висцерального ожирения, индекс инсулинорезистентности, индекс формы тела (ИФТ), индекс триглицериды (ТГ)/глюкоза плазмы крови натощак, отношение ОТ/рост, индекс накопления продуктов липидов, соотношение ТГ/холестерина липопротеидов высокой плотности.

Результаты. За период наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события в 1 группе пациентов установлены у 37 (34,5%) пациентов, во 2 группе пациентов без ожирения частота комбинированной конечной точки составила 12,3%. С целью разработки модели для прогнозирования риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов с ожирением провели логистический регрессионный анализ, который показал, что наиболее значимыми предикторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов оказались индекс ТГ/глюкоза и ИФТ.

Заключение. Таким образом, из всех рассмотренных антропометрических индексов только два обладают независимой информативностью, ассоциированной с ИБС — индекс ТГ/глюкоза и ИФТ. Полученные данные свидетельствуют о правомочности поиска новых показателей ожирения, которые бы обладали высокой предиктивной способностью и были достаточно просты и удобны в применении.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ожирение, антропометрические индексы, индекс формы тела.

Отношения и деятельность. Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А20-120041090007-8.

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

Сваровская А. В.* — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Трубачева О. А. — к.м.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1253-3352, Переверзев С. В. — ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, ORCID: 0000-0002-9426-8942, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kuznecova-alla@list.ru

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИНПЛ — индекс накопления продуктов липидов, ИФТ — индекс формы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности.

Рукопись получена 03.08.2021

Рецензия получена 03.09.2021

Принята к публикации 01.11.2021



Для цитирования: Сваровская А. В., Трубачева О. А., Переверзев С. В., Гарганеева А. А. Антропометрические индексы и их взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4624. doi:10.15829/1560-4071-2022-4624

Anthropometric indices and their relationship with poor prognosis in patients with coronary artery disease and obesity

Svarovskaya A. V.¹, Trubacheva O. A.¹, Pereverzev S. V.², Garganeeva A. A.¹

Aim. To assess the association of anthropometric indices in patients with coronary artery disease (CAD) and obesity and to study their predictive value in the development of adverse cardiovascular events.

Material and methods. The study included 229 patients with CAD (median age, 55±7,56 years). Depending on the presence of obesity according to the World Health Organization criteria (1999), patients were divided into 2 groups. The 1st group included 107 obese patients, while the 2nd group — those without obesity (n=122). The groups were comparable in age. We measured waist (WC) and hip circumference (HC), followed by waist-to-hip ratio and body mass index calculation. The lipid profile parameters were determined by the enzymatic colorimetric method. During the study, the following indices were calculated: body mass index, visceral adiposity index, insulin resistance index, body shape index (BSI), fasting triglyceride (TG)/plasma glucose index, waist-to-height ratio, lipid accumulation product, TG-to-high density lipoprotein cholesterol ratio.

Results. During the follow-up period, adverse cardiovascular events in the 1st group of patients were found in 37 (34,5%) patients, while in the 2nd group, the composite

endpoint was revealed in 12,3% of patients. In order to develop a model for predicting the risk of an unfavorable CAD course in obese patients, we performed a logistic regression analysis, which showed that the following were the most significant predictors of unfavorable cardiovascular outcomes: TG/glucose index and BSI.

Conclusion. Thus, of all the considered anthropometric indices, only two were associated with unfavorable CAD course — TG/glucose index and BSI. The data obtained indicate the validity of the search for novel useful obesity indicators with a good predictive value.

Keywords: coronary artery disease, obesity, anthropometric indices, body shape index.

Relationships and Activities. Fundamental research topic (state assignment № АААА-А20-120041090007-8).

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

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Svarovskaya A. V.* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Trubacheva O. A. ORCID: 0000-0002-1253-3352, Pereverzev S. V. ORCID: 0000-0002-9426-8942, Garganeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Corresponding author:
kuznecova-alla@list.ru

Received: 03.08.2021 Revision Received: 03.09.2021 Accepted: 01.11.2021

For citation: Svarovskaya A. V., Trubacheva O. A., Pereverzev S. V., Garganeva A. A. Anthropometric indices and their relationship with poor prognosis in patients with coronary artery disease and obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4624. doi:10.15829/1560-4071-2022-4624

Высокая распространенность избыточного веса и ожирения представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения, и являются основными факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) >1,3 млрд взрослых людей во всем мире имеют избыточный вес, а еще 600 млн страдают ожирением. В течение последних 40 лет число людей с ожирением возросло втрое, и при сохранении текущей тенденции к 2025г их количество достигнет миллиарда.

При наличии ожирения в 2-3 раза увеличивается риск развития ИБС, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий с последующим развитием фатальных сердечно-сосудистых катастроф [2]. Более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ожирением, по-видимому, связана с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим воспалением [3].

Жировая ткань в настоящее время рассматривается в качестве ключевого органа в отношении избыточного количества пищевых липидов, которые определяют, будет ли организм поддерживать нормальный гомеостаз (метаболически здоровое ожирение) или будет возникать состояние воспаления, инсулиноре-

зистентности с неблагоприятными последствиями для сердечно-сосудистой системы. Ожирение, особенно, висцеральное, вызывает изменения в структуре и функции жировой ткани, которая в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, организующий взаимодействия с жизненно важными органами и тканями, такими как мозг, печень, скелетные мышцы, сердце и кровеносные сосуды [4].

В настоящее время хорошо известно, что метаболический риск коррелирует со степенью висцерального ожирения, в то время как подкожный жир является источником защитных адипокинов [5].

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что клиническая практика должна также включать новые индексы, такие как отношение окружности талии (ОТ) к росту (ОТ/рост), индекс висцерального ожирения (ИВО), индекс формы тела (ИФТ), индекс накопления продуктов липидов (ИНПЛ), индекс триглицериды/глюкоза плазмы крови натошак (ТГ/глюкоза). Предполагается, что эти новые индексы характеризуются более высокой чувствительностью и специфичностью, чем обычные параметры, такие как ОТ и индекс массы тела (ИМТ), и могут значительно улучшить стратификацию риска ССЗ у пациентов с ожирением [6].

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1 группа (с наличием ожирения), n=107	2 группа (без ожирения), n=122
Мужчины/женщины	77/30	118/4
Возраст, годы	54 (51; 60)	58 (52; 64)
ОТ, см	102 (95; 112)	102 (98; 108)
ОБ, см	100 (93; 109)	98 (95; 105)
ОТ/ОБ	1,03 (1,02; 1,05)	1,04 (1,03; 1,05)
ИМТ, кг/м ²	31 (29; 34)	29 (27; 32)
Ожирение, n (%)	70 (65%)	44 (36%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	65 (61%)	78 (64%)
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	9 (8%)	10 (8%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (10%)	7 (6%)
Артериальная гипертензия, n (%)	106 (99%)	117 (96%)
СД, n (%)	71 (66%)	46 (38%)
Курение, n (%)	48 (45%)	61 (50%)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	43 (40%)	50 (41%)
СКФ (СКД-EPI): мл/мин/1,73 м ²	81 (74; 94)	84 (74; 96)

Примечание: данные представлены как Ме (Q25; Q75), n (%).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

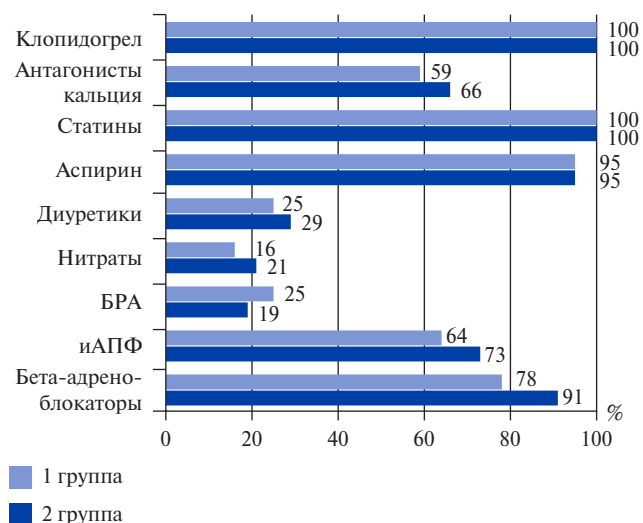


Рис. 1. Лекарственная терапия в группах обследованных.

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Цель — оценить ассоциацию антропометрических индексов у пациентов с ИБС и ожирением и изучить их предсказательную значимость в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы

В исследование включено 229 плановых пациентов, которые были госпитализированы в стационар с диагнозом ИБС в период с 18.05.2015г по 02.02.2017г, медиана возраста составила $55 \pm 7,56$ лет. В зависимости от наличия ожирения по критериям ВОЗ (1999) пациенты были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 107 пациентов с ожирением, во 2 группу 122 пациента без ожирения. Критерии включения: ИБС, наличие показаний для плановой реваскуляризации посредством стентирования. Критерии исключения: <6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения. Группы были сопоставимы по возрастному составу, количеству перенесенных инфарктов миокарда, сопутствующей патологии (табл. 1). Медикаментозная терапия статистически значимо не различалась между группами (рис. 1). Непосредственно перед стентированием назначали двойную антиагрегантную терапию: 75 мг ацетилсалициловой кислоты, нагрузочная доза клопидогрела (600 мг/сут.) и далее поддерживающая доза — 75 мг/сут. не <6-12 мес. после стентирования.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Всем пациентам выполняли измерение антропометрических показателей, включая массу тела (кг), рост (м), ОТ (см), окружность бедер (ОБ) (см), вычисляли отношение ОТ/ОБ, рассчитывали ИМТ. Определяли показатели липидного спектра ферментативным колориметрическим методом.

В ходе исследования рассчитывали следующие индексы:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (в кг)} / (\text{рост (м)})^2.$$

ИВО рассчитывали по формуле:

$$(\text{ОТ} / (39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ} / 1,03) \times (1,31 / \text{ХС ЛВП})) \text{ — для мужчин,} \\ (\text{ОТ} / (36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ} / 0,81) \times (1,52 / \text{ХС ЛВП})) \text{ — для женщин.}$$

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) = глюкоза натощак (ммоль/л) $\times$ инсулин натощак (мкМЕ/мл) / 22,5. При значении >2,77 диагностировали инсулинорезистентность.

ИФТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТ} / \text{ИМТ}^{2/3} \times \text{рост}^{1/2}.$$

Индекс ТГ/глюкоза (логарифмическое соотношение уровней ТГ и глюкозы плазмы крови натощак) рассчитывали по формуле: $\text{Ln} (\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза плазмы крови натощак (мг/дл)} / 2) [7].$

Отношение ОТ/рост = ОТ (см) / рост (см).

Индекс накопления продуктов липидов:

$$\text{ИНПЛ для мужчин} = (\text{ОТ (см)} - 65) \times (\text{ТГ (ммоль/л)}), \\ \text{ИНПЛ для женщин} = (\text{ОТ (см)} - 58) \times (\text{ТГ (ммоль/л)}).$$

Соотношение ТГ/холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (NCEP-АТР III) [8].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представляли в виде Me (Q_{25} ; Q_{75}) — медианы и интерквартильного размаха (Q_{25} ; Q_{75} — 25-й и 75-й проценти), качественные — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)).

Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни, для сравнения качественных данных — точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для построения прогностических моделей использовалась логистическая регрессия. В качестве количественной меры оценки влияния изучаемых факторов на исход использовали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Для определения возможных предикторов проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением COP (точки разделения по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности и специфичности.

Результаты

Средний срок наблюдения составил 15,1 (6; 23) мес. В ходе исследования не было зарегистрировано слу-

Таблица 2

Сравнительная характеристика метаболических индексов

Показатель	1 группа (с наличием ожирения), n=107	2 группа (без ожирения), n=122	p
ИМТ, кг/м ²	32,81 (31,25; 35,17)	24,62 (23,37; 25,86)	<0,001
ИВО	2,84 (2,26; 3,52)	1,18 (0,71; 1,57)	<0,001
ОТ/рост	0,75 (0,58; 0,92)	0,64 (0,47; 0,75)	0,030
ТГ/ХС ЛВП	1,53 (0,93; 2,10)	3,78 (2,74; 4,82)	<0,001
Индекс ТГ/глюкоза	8,97 (8,60; 9,16)	9,78 (9,50; 9,96)	<0,001
ИФТ	0,03 (0,02; 0,26)	0,04 (0,01; 0,07)	0,020
ИНПЛ	59,32 (37,60; 77,70)	116,84 (89,30; 149,43)	<0,001

Примечание: данные представлены как Ме (Q25; Q75), n (%).

Сокращения: ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИНПЛ — индекс накопления продуктов липидов, ИФТ — индекс формы тела, ОТ/рост — отношение окружности талии к росту, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

чаев больших или малых кровотоков. За период наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события в 1 группе пациентов установлены у 37 (34,5%) пациентов. Так, было зарегистрировано 3 (2,8%) случая внезапной смерти, 7 (6,5%) случаев острого коронарного синдрома, включая 3 (2,8%) инфаркта миокарда, у 16 (15%) пациентов выполняли повторную реваскуляризацию вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза, кроме того, у 11 (10,3%) больных отмечался возврат стенокардии, связанный с рестенозом стента.

Во 2 группе пациентов без ожирения частота комбинированной конечной точки составила 12,3% (15 пациентов). По 1 случаю (0,8%) зафиксировано кардиальной смерти вследствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности и остановки сердечной деятельности. Часть пациентов отмечала возврат стенокардии (n=14), однако ангиографически подтвержденный рестеноз стента выявлен у 9 пациентов. У 1 пациента (0,8%) развилось острое нарушение мозгового кровообращения.

В группе пациентов с ожирением установлены более высокие значения ИМТ, ИВО, отношения ОТ/рост, индекса ТГ/глюкоза, ИФТ, ИНПЛ, по сравнению с пациентами 2 группы (табл. 2).

С целью разработки модели для прогнозирования риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов с ожирением провели логистический регрессионный анализ. Наиболее значимыми предикторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов оказались следующие:

1) индекс ТГ/глюкоза: χ^2 Вальда = 6,764; p = 0,009; -95% ДИ = -1,05; +95% ДИ = -0,144. ОШ = 0,550; χ^2 для модели в целом = 7,127; p = 0,008; B0 = 5,315; B = -0,597.

2) отношение ОТ/рост: χ^2 Вальда = 4,155; p = 0,042; -95% ДИ = 1,187; +95% ДИ = 2716; ОШ = 0,550; χ^2 для модели в целом = 4,332; p = 0,037; B0 = -3,387; B = 5,188.

3) ИФТ: χ^2 Вальда = 7,382; p = 0,007; -95% ДИ = 1,902; +95% ДИ = 56,7; ОШ = 10,3; χ^2 для модели в целом = 7,879; p = 0,005; B0 = -7,808; B = 295,737.

Таблица 3

Ранговые корреляции Спирмена

	Индекс ТГ/глюкоза	ОТ/рост	ИФТ
Индекс ТГ/глюкоза	1,000000	0,256135*	-0,113857
ОТ/рост	0,256135*	1,000000	0,287733
ИФТ	-0,113857	0,287733*	1,000000

Примечание: * — p < 0,05.

Сокращения: ИФТ — индекс формы тела, ОТ/рост — отношение окружности талии к росту, ТГ — триглицериды.

Логистический регрессионный анализ как метод математического моделирования позволяет не только определить предикторы событий, но и построить прогностическую модель, учитывающую несколько параметров. Учитывая то, что в одну прогностическую модель нельзя включать признаки, между которыми имеется статистическая связь, прежде чем создавать математическую модель, включающую более одного предиктора, провели проверку прогностических признаков на коллинеарность — выявили корреляции и ассоциации между признаками.

Корреляционный анализ показал, что отношение ОТ/рост коррелирует с индексом ТГ/глюкоза и ИФТ, поэтому этот индекс нельзя объединить с данными индексами в одну модель (табл. 3).

Поэтому прогностическая модель включила 2 предиктора — индекс ТГ/глюкоза и ИФТ. Далее оценивали вероятность принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y},$$

где p — вероятность риска развития летального исхода; e — математическая константа, равная 2,72 (экспонента); y — натуральный логарифм.

При этом значение дискриминантной функции определяли по формуле:

$$y = B_0 - B_1 \cdot \text{индекс ТГ/глюкоза} + B_2 \cdot \text{ИФТ},$$

где B0 — константа, равная -2,118; B1 — коэффициент уравнения, равный 0,564; B2 — коэффициент уравнения, равный 279,07.

Таблица 4

Результаты логистической регрессии: ОШ

Переменные	Коэффициенты уравнения	ОШ	p	χ^2 для модели в целом	p для модели в целом
X ₁ — индекс ТГ/глюкоза	B ₁ =-0,564	0,159	0,016	14,002	0,001
X ₂ — ИФТ	B ₂ =279,070	9,102	0,011		

Сокращения: ИФТ — индекс формы тела, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды.

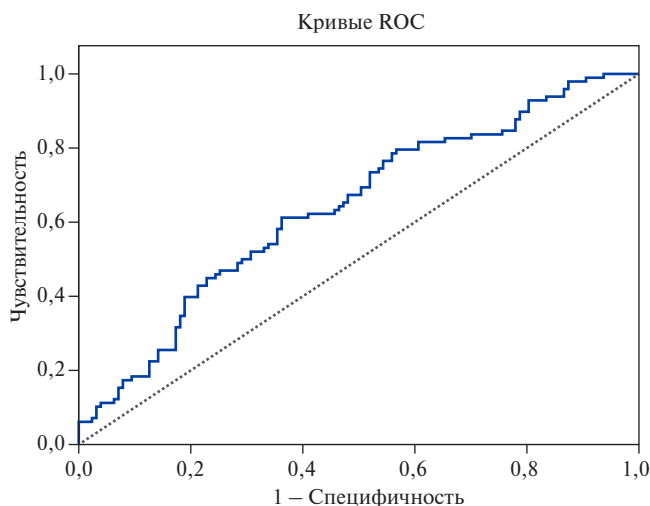


Рис. 2. ROC-кривая для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Параметры регрессионной модели представлены в таблице 4.

Таким образом, получили уравнение:
 $y = -2,118 - 0,564 \cdot \text{индекс ТГ/глюкоза} + 279,07 \cdot \text{ИФТ}$.

При значении $p > 0,366$ прогнозируют высокий риск развития неблагоприятного исхода. Проведенный ROC-анализ показал, что площадь под кривой составляет 0,639 с чувствительностью 86,1% и специфичностью 39,4% при пороге отсечения 0,366 (рис. 2).

Обсуждение

В рамках настоящего исследования мы подтвердили, что ожирение является важным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Установили, что наиболее ассоциированы с развитием данных событий индексы ТГ/глюкоза, отношение ОТ/росту и ИФТ. Следует отметить, что в многофакторную модель включены лишь 2 индекса (ТГ/глюкоза и ИФТ), причем ИМТ, ИВО в модель не вошли.

ИФТ (англ. A Body Shape Index — ABSI) — новый усовершенствованный индекс, предложен в 2012г Kraakauer NY, et al. [5]. ИФТ был разработан как способ количественной оценки риска, связанного с абдоминальным ожирением (отношение ОТ к росту и ИМТ). В исследовании Национальной службой изучения здоровья и питания США (United States National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES) показано, что ИФТ имеет более выражен-

ную взаимосвязь с ССЗ, раком и общей смертностью независимо от возраста, пола и массы тела по сравнению с традиционными антропометрическими показателями [9]. В когорте испанских мужчин ИФТ также показал свою прогностическую значимость в отношении прогнозирования сердечно-сосудистого риска в отличие от женщин, у которых такой способностью обладал индекс ОТ [10].

Несколько исследований подтвердили практическую ценность ИФТ [11, 12].

В последнее время в литературе появились данные о том, что индекс ТГ/глюкоза обладает преимуществом для использования в клинических и эпидемиологических исследованиях из-за его высокой доступности и недорогих биохимических маркеров, необходимых для расчета [13]. Установлено, что данный индекс может быть использован с целью идентификации субъектов, подверженных риску развития сахарного диабета 2 типа [14]. Кроме того, недавние результаты продемонстрировали положительную корреляцию индекса ТГ/глюкоза и частоты сердечно-сосудистых событий [15].

Китайское исследование показало, что среди сельских жителей с более высоким индексом ТГ/глюкоза был увеличен риск развития сахарного диабета 2 типа [16].

ИФТ и индекс ТГ/глюкоза в настоящее время практически не используются отечественными специалистами для диагностики ожирения. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что доступность определения значений данных индексов делает их легко применимыми показателями. Таким образом, ИФТ и индекс ТГ/глюкоза могут быть полезными инструментами в повседневной клинической практике для оценки риска развития СД 2 типа, обусловленного абдоминальным ожирением.

Заключение

Установлено, что из рассмотренных антропометрических индексов только 2 обладают независимой информативностью, ассоциированной с ИБС — индекс ТГ/глюкоза и ИФТ. Полученные данные свидетельствуют о правомочности поиска новых показателей ожирения, которые бы обладали хорошей предиктивной способностью и были достаточно просты и удобны в применении.

Отношения и деятельность. Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию AAAA-A20-120041090007-8.

Литература/References

1. Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M, et al. Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:334-9. doi:10.1161/JAHA.116.003921.
2. Svarovskaya AV, Garganeeva AA. Anthropometric indices obesity and cardiometabolic risk: is there a link? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2746. (In Russ.) Сваровская А. В., Гарганеева А. А. Антропометрические индексы ожирения и кардио-метаболический риск: есть ли связь? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(4):2746. doi:10.15829/1728-8800-2021-2746.
3. Teplyakov AT, Kuznetsova AV, Protopenova NV, et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? *Bulletin of siberian medicine.* 2015;14(2):47-54. (In Russ.) Тепляков А. Т., Кузнецова А. В., Протопопова Н. В. и др. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза a2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюллетень сибирской медицины.* 2015;14(2):47-54. doi:10.20538/1682-0363-2015-2-47-54.
4. Svarovskaya AV, Teplyakov AT. Insulin resistance in diabetes mellitus. Control of the risk of cardiovascular complications. Tomsk: Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia, 2018, p. 196. (In Russ.) Сваровская А. В., Тепляков А. Т. Инсулинорезистентность при сахарном диабете. Контроль над риском кардиоваскулярных осложнений. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2018. с. 196. ISBN: 978-5-6040497-6-1.
5. Krakauer JC, Krakauer NY. Combining Body Mass and Shape Indices in Clinical Practice. *Case Rep Med.* 2016;2016:1526175. doi:10.1155/2016/1526175.
6. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275-86. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
7. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304. doi:10.1089/met.2008.0034.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the NCEP (National Cholesterol Education Program), Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). *JAMA.* 2001;285(19):2486-583. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
9. Dhana K, Kavousi M, Ikram MA, et al. Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(1):90-6. doi:10.1136/jech-2014-205257.
10. Corbatón Anchuelo A, Martínez-Larrad MT, Serrano-García I, et al. Body fat anthropometric indexes: Which of those identify better high cardiovascular risk subjects? A comparative study in Spanish population. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216877. doi:10.1371/journal.pone.0216877.
11. Sardarinia M, Ansari R, Azizi F, et al. Mortality prediction of a body shape index versus traditional anthropometric measures in an Iranian population: Tehran lipid and glucose study *Nutrition.* 2017;33:105-12. doi:10.1016/j.nut.2016.05.004.
12. Bozorgmanesh M, Sardarinia M, Hajsheikholeslami F, et al. CVD-predictive performances of "a body shape index" versus simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *European Journal of Nutrition.* 2016;55:147-57. doi:10.1007/s00394-015-0833-1.
13. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: a review. *World Journal of Diabetes.* 2010;1(2):36-47. doi:10.4239/wjcd.v1.i2.36.
14. Mazidi M, Kengne A-P, Katsiki N, et al. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *Journal of Diabetes and Its Complications* 32. 2018:266-70. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007.
15. Li S, Guo B, Chen H, et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. *Scientific Reports.* 2019;9(1):7320. doi:10.1038/s41598-019-43776-5.
16. Zhang M, Wang B, Liu Y, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: the rural Chinese cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):30. doi:10.1186/s12933-017-0514-x.

Оценка содержания висцерального жира у больных ишемической болезнью сердца с помощью биоимпедансного метода

Миклишанская С. В.¹, Орловский А. А.², Чигинева В. В.¹, Карлова Н. А.¹, Муксинова М. Д.², Мазур Н. А.¹

Цель. Изучение с помощью биоимпедансного метода содержания висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), выявление метаболических нарушений, ассоциирующихся с висцеральным ожирением, а также определение с помощью современных методов статистики роли отдельных факторов риска в формировании поражения коронарных артерий.

Материал и методы. Всего было обследовано 152 пациента, 66 женщин и 86 мужчин. Медиана возраста составила 63 [55; 69] года. В ходе наблюдательного исследования оценивались антропометрические параметры роста, веса, индекс массы тела, окружности талии, процент жировой ткани и отдельно процент ВЖТ, а также взаимосвязь этих параметров с содержанием в крови триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и глюкозы. Измерение роста осуществлялось при помощи металлического ростомера с подвижным подпружиненным фиксатором Рм-1 "Диаконс", результаты измерения выражались в сантиметрах. Измерение веса, индекса массы тела, процента общей и ВЖТ проводилось при помощи монитора состава тела Omron BF-508 (Omron, Япония). Толщину эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) оценивали при помощи двухмерной эхокардиографии на эхокардиографе Philips Sonos 5500 (Германия).

Результаты. Использование метода биоимпедансного анализа при обследовании больных позволило выявить, что у лиц с ИБС по сравнению с лицами без ИБС более высокое содержание ВЖТ 14 [11; 18]% vs 13 [10; 14,5]%, соответственно ($p=0,025$). В ходе ROC-анализа были выявлены отрезные пороговые значения по содержанию ВЖТ $\geq 15\%$ и ЭЖТ $\geq 7,5$ мм, связанные с более высокой вероятностью наличия ИБС.

При многофакторном анализе только уровень ХС-ЛВП оказался значимым индикатором наличия ИБС, в то же время однофакторный анализ продемонстрировал значимость ВЖТ и ЭЖТ в предсказании наличия ИБС.

Заключение. Из результатов исследования следует, что повышенное содержание ВЖТ и сниженное содержание ХС-ЛВП ассоциируется с наличием ИБС.

Ключевые слова: висцеральный жир, биоимпедансный анализ, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Миклишанская С. В.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-1009-099X, Орловский А. А. — лаборант-исследователь, лаборатория мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-0794-4683, Чигинева В. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-9471-851X, Карлова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: нет, Муксинова М. Д. — врач кардиолог отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: нет, Мазур Н. А. — д.м.н., профессор, почетный зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0003-0984-1562.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kvant83@list.ru

АГ — артериальная гипертония, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, НРС — нарушения ритма сердца, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, VIF — дисперсионный фактор инфляции (Variance inflation factor).

Рукопись получена 07.08.2021

Рецензия получена 14.09.2021

Принята к публикации 21.09.2021



Для цитирования: Миклишанская С. В., Орловский А. А., Чигинева В. В., Карлова Н. А., Муксинова М. Д., Мазур Н. А. Оценка содержания висцерального жира у больных ишемической болезнью сердца с помощью биоимпедансного метода. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4629. doi:10.15829/1560-4071-2022-4629

Assessment of visceral adipose tissue in patients with coronary artery disease using bioelectrical impedance analysis

Miklishanskaya S. V.¹, Orlovsky A. A.², Chigineva V. V.¹, Karlova N. A.¹, Muksinova M. D.², Mazur N. A.¹

Aim. To study visceral adipose tissue (VAT) content in patients with coronary artery disease (CAD) using the bioimpedance analysis, to identify metabolic disorders associated with visceral obesity, and to determine the role of individual risk factors in the formation of coronary artery lesions using modern statistical methods.

Material and methods. A total of 152 patients were examined (women, 66; men, 86). The median age of patients was 63 [55;69] years. This observational study assessed anthropometric parameters, such as height, weight, body mass index, waist circumference, whole-body fat percentage, and specifically VAT mass, as well as the relationship of these parameters with blood levels of triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and glucose. Height was measured using a metal height meter RM-1 "Diakoms". Weight, body mass index, whole-body fat percentage, and VAT mass were measured using the Omron BF-508 body composition monitor (Omron, Japan). Epicardial adipose tissue (EAT) thickness was assessed using two-dimensional echocardiography on a Philips Sonos 5500 ultrasound system (Germany).

Results. Bioimpedance analysis revealed a higher VAT content in patients with CAD compared with those without CAD (14 [11;18]% vs 13 [10;14,5]%,

respectively ($p=0,025$)). During the ROC analysis, cut-off values for VAT $\geq 15\%$ and EAT $\geq 7,5$ mm were identified, associated with a higher risk of CAD.

In multivariate analysis, only HDL-C levels were significantly associated with CAD, while at the same time, univariate analysis demonstrated the significance of VAT and EAT in predicting CAD.

Conclusion. The results showed that an increased VAT content and low HDL-C level is associated with the presence of CAD.

Keywords: visceral fat, bioimpedance analysis, coronary artery disease, atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Miklishanskaya S. V.* ORCID: 0000-0002-1009-099X, Orlovsky A. A. ORCID: 0000-0002-0794-4683, Chigineva V. V. ORCID: 0000-0002-9471-851X, Karlova N. A.

ORCID: none, Muksinova M. D. ORCID: none, Mazur N. A. ORCID: 0000-0003-0984-1562.

*Corresponding author: kvant83@list.ru

For citation: Miklishanskaya S. V., Orlovsky A. A., Chigineva V. V., Karlova N. A., Muksinova M. D., Mazur N. A. Assessment of visceral adipose tissue in patients with coronary artery disease using bioelectrical impedance analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4629. doi:10.15829/1560-4071-2022-4629

Received: 07.08.2021 **Revision Received:** 14.09.2021 **Accepted:** 21.09.2021

Результаты последних исследований показали, что наибольшее значение в определении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на индивидуальном уровне имеет накопление висцеральной жировой ткани (ВЖТ), сопряженное с развитием метаболических нарушений и местным влиянием при накоплении во внутренних органах [1-8]. Одним из таких вариантов эктопического накопления ВЖТ является увеличение количества эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ).

Большие когортные исследования показали, что увеличение содержания ВЖТ является предиктором развития в последующем факторов риска (ФР) ССЗ, независимо от содержания общей и подкожной жировой ткани в организме [9, 10].

В исследовании, включавшем американских мужчин японского происхождения, было установлено, что у тех, у которых в дальнейшем при наблюдении в течение 10 лет развилась ишемическая болезнь сердца (ИБС), были более высокие уровни содержания ВЖТ, и возникновение заболевания не зависело от величины индекса массы тела (ИМТ) [11]. В другом исследовании в ходе наблюдения в течение 4,6 лет за женщинами в возрасте от 70 до 79 лет более высокое содержание ВЖТ было независимым предиктором инфаркта миокарда [12].

Метаболические нарушения существенно повышают риск развития ССЗ вне зависимости от ИМТ [13]. Под метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением, принято понимать повышение триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л и глюкозы $\geq 5,5$ ммоль/л, и снижение холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин, которые наряду с артериальной гипертензией (АГ) и увеличением окружности талии объединены в метаболический синдром [14]. Накопление ВЖТ способствует развитию так называемой атерогенной дислипидемии, ведущей к развитию ИБС, для которой, помимо вышеприведенных нарушений, характерно наличие мелких частиц липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [15, 16].

Целью нашей работы стало изучение у больных ИБС содержания ВЖТ с помощью биоимпедансного метода, выявление метаболических нарушений, ассоциирующихся с висцеральным ожирением, а также расчёт вклада отдельных ФР в формирование поражения коронарных артерий.

В качестве гипотезы было выдвинуто предположение, что ВЖТ преобладает у больных с ИБС в сравнении с больными без ИБС, что сочетается с метаболическими нарушениями атерогенного характера.

Материал и методы

Всего было обследовано 152 пациента, находившихся на лечении в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НМИЦ кардиологии. Из них — 66 женщин и 86 мужчин. Медиана возраста больных составила 63 [55; 69] года. Критерии включения и невключения представлены ниже.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 45-75 лет с повышенным ИМТ с ССЗ (хроническая ИБС, АГ, предсердные пароксизмальные нарушения ритма сердца (НРС)).

Критерии невключения: инфаркт миокарда в предшествующие 3 мес.; острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения IV функционального класса; почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); снижение фракции выброса $< 40\%$; хроническая сердечная недостаточность с признаками застоя жидкости; гипертрофическая, дилатационная и рестриктивная кардиомиопатия; врожденные и приобретенные пороки сердца; любое острое заболевание.

В ходе наблюдательного исследования оценивались антропометрические параметры роста, веса, ИМТ, процент жировой ткани и отдельно процент ВЖТ, а также взаимосвязь этих параметров с содержанием в крови ХС-ЛВП, ТГ и глюкозы.

При постановке диагноза ИБС использовались клинические данные, а также результаты коронарографии, выполненной в ходе настоящей госпитализации или ранее.

Из НРС учитывались предсердные тахикардии, в основном, фибрилляция и трепетание предсердий.

Измерение роста осуществлялось при помощи металлического ростомера с подвижным подпружиненным фиксатором Рм-1 “Диаконс”, результаты измерения выражались в сантиметрах. Измерение веса, ИМТ, процента общей и ВЖТ проводилось при помощи монитора состава тела Omron BF-508 (Omron, Япония). Монитор состава тела Omron BF-508 измеряет процентное содержание жира в организме методом биоэлектрического импеданса. Суть метода заключается в том, что мышцы, кровеносные сосуды

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей ИМТ, содержания жировой ткани и толщины ЭЖТ у больных с различными ССЗ

Ведущее заболевание	Количество больных	ИМТ, кг/м ²	Общая жировая ткань, %	ВЖТ, %	Толщина ЭЖТ, мм*
С ИБС	93	30,3 [27,0; 32,9]	32,9 [27,4; 39,5]	14 [11; 18]	7 [6; 9]
Без ИБС	59	31,2 [27,8; 37,4]	42,5 [34,5; 47,6]	13 [10; 14,5]	6 [5; 8]
p-значения		0,073	<0,0001	0,025	0,017

Примечание: * — эпикардиальный жир измерен у 77 и 55 человек в группе ИБС и в группе с АГ и НРС, соответственно. Таким образом, внесена поправка на число больных, на которых была рассчитана указанная статистика и по которым проводилось сравнение групп; показатели представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НРС — нарушения ритма сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

и кости содержат много воды и являются хорошими проводниками электричества. Жир — это ткань, которая обладает плохой электропроводностью. Чтобы определить количество жировой ткани, прибор Omron BF-508 пропускает через тело чрезвычайно слабый электрический ток с частотой 50 кГц и силой <500 мкА. При оценке состава тела прибор учитывает полное электрическое сопротивление, а также рост, вес, возраст и пол. Биоимпедансный метод получил одобрение Американской администрации по контролю за качеством продуктов и медикаментов, а также приборов, используемых в медицине (FDA) [17]. Этот метод используется как в странах Европы, так и в странах Азии, где он приобрел наиболее широкое распространение в плане выявления висцерального ожирения. Во многих исследованиях была выявлена высокодоверенная ($P < 0,0001$) корреляция между содержанием ВЖТ, выявленной с помощью компьютерной томографии и биоимпедансного метода [18–22].

Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R 3.6.0 и дополнительно подключаемых пакетов статистических функций. Проверка исследуемых показателей на нормальность проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка с уровнем значимости 0,01. Непрерывные показатели представлены в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана, LQ и UQ — нижний и верхний квартили, соответственно. Для выявления статистически значимых различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо количественного признака использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки прогностической способности непрерывных показателей для предсказания бинарного признака использовался ROC-анализ с построением графика ROC-кривой и оценкой AUC (площадь под кривой) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Пороговые значения по показателям выделялись из условия минимизации модуля разности чувствительности и специфичности (точки баланса) и из условия максимизации суммы чувствительности и специфичности (точки Юдена). Для обоснования выбора

критериального порогового значения представляется таблица сопряженности вместе с соответствующим p-значением для критерия Фишера. Для оценки независимого вклада выделенных факторов, ассоциированных с наличием заболевания, использовалась модель многофакторной логистической регрессии, для оценки без учета остальных факторов — модель однофакторной логистической регрессии. Для оценки мультиколлинеарности в многофакторной модели для каждого изучаемого фактора вычислялся VIF (Variance inflation factor — дисперсионный фактор инфляции). Факторы, ассоциированные с наличием заболевания, имеющие значение $VIF > 3$, последовательно удалялись из модели с целью устранения эффекта мультиколлинеарности. В рамках логистического регрессионного анализа для каждого фактора оценивалось отношение шансов (ОШ) вместе с 95% ДИ, а также проверялась гипотеза о равенстве ОШ единице с использованием z-критерия Вальда. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез принимался равным 0,05.

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

Результаты

Из 152 обследованных больных у 93 больных ведущей патологией была ИБС. При этом изолированная ИБС имела место у 10 человек, у 83 больных ИБС была в сочетании с АГ и НРС. Группу без ИБС составили 59 человек, в большинстве случаев ведущей патологией у них была изолированная АГ без НРС — 24 человека или АГ в сочетании с НРС — 28 человек, реже изолированные НРС (без АГ) — 7 человек. При сопоставлении группы больных с ИБС с группой больных, имеющих иную ведущую патологию (АГ, НРС), при сопоставимом ИМТ были выявлены статистически значимо более высокие значения ВЖТ

Таблица 2

Значения метаболических показателей у больных с содержанием ВЖТ выше и ниже медианы

Содержание ВЖТ	ХС-ЛВП, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
ВЖТ 0-13%	1,22 [0,98; 1,46]	5,59 [5,06; 6,0]	1,27 [1,0; 1,54]
ВЖТ ≥14%	0,945 [0,86; 1,22]	6,22 [5,62; 7,61]	1,73 [1,24; 2,27]
р-значения	0,002	<0,0001	<0,0001

Примечание: показатели представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха; р-значения приведены для критерия Манна-Уитни.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 3

Оценки ОШ (с 95% ДИ) для предикторов факта наличия ИБС в модели многофакторной логистической регрессии (n=117)

	ОШ	95% ДИ		р-значение*
		Нижняя граница	Верхняя граница	
ВЖТ	1,178	0,712	1,949	0,524
ЭЖТ	1,417	0,883	2,274	0,149
ХС-ЛВП	0,489	0,297	0,802	0,005
ТГ	0,936	0,593	1,479	0,777
Глюкоза	1,067	0,680	1,676	0,778

Примечание: * — р-значение представлено для z-критерия Вальда.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Таблица 4

Оценки ОШ (с 95% ДИ) для предикторов факта наличия ИБС в моделях однофакторных логистических регрессий (n=117)

	ОШ	95% ДИ		р-значение*
		Нижняя граница	Верхняя граница	
ВЖТ	1,618	1,064	2,460	0,024
ЭЖТ	1,517	1,021	2,255	0,039
ХС-ЛВП	0,456	0,289	0,721	0,001
ТГ	1,460	0,933	2,283	0,097
Глюкоза	1,416	0,902	2,223	0,130
Окружность талии	1,096	0,756	1,589	0,629

Примечание: * — р-значение представлено для z-критерия Вальда.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

и ЭЖТ у пациентов из первой группы (данные представлены в таблице 1).

Процент ВЖТ составил 14 [11; 18]% vs 13 [10; 14,5]% у больных с ИБС и без ИБС, соответственно (p=0,025).

Толщина ЭЖТ составила 7 [6; 9] мм vs 6 [5; 8] мм у больных с ИБС и без ИБС, соответственно (p=0,017). Данные представлены в таблице 1.

Мы выявили, что содержание ВЖТ, превышающее медиану, сопряжено с наличием метаболических

Таблица 5

Критерии высокого риска наличия ИБС, полученные с использованием ROC-анализа среди всех обследованных больных

Критерии наличия диагноза ИБС	ВЖТ, %	ЭЖТ, мм
Пороговые значения	15	7,5
Чувствительность	45,2% (30,8%-57,7%)	49,0% (34,1%-63,3%)
Специфичность	73,7% (55,1%-87,3%)	68,5% (50,0%-83,0%)

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Таблица 6

Таблица сопряжённости для диагностики ИБС по критерию, использующему точку Юдена по ВЖТ (n=152)

Содержание ВЖТ ниже и выше или равно точке Юдена	ИБС отсутствует	ИБС присутствует
ВЖТ <15%	44 (46,8%)	50 (53,2%)
ВЖТ ≥15%	15 (25,9%)	43 (74,1%)
Всего	59	93
Критерий Фишера	0,0108	

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 7

Таблица сопряжённости для диагностики ИБС по критерию, использующему точку Юдена по ЭЖТ (n=130)

Содержание ЭЖТ выше или равно и ниже точки Юдена	ИБС отсутствует	ИБС присутствует
ЭЖТ <7,5 мм	37 (48,7%)	39 (51,3%)
ЭЖТ ≥7,5 мм	16 (29,6%)	38 (70,4%)
Всего	53	77
Критерий Фишера	0,0317	

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

нарушений у больных, включенных в исследование. Данные представлены в таблице 2.

Учитывая тесную связь, которую прослеживают между ожирением и ИБС, мы решили оценить значимость висцерального ожирения, а также каждого традиционного ФР в отдельности у больных с наличием ИБС при помощи современных методов статистики.

С использованием модели многофакторной логистической регрессии оценивался независимый вклад в риск наличия ИБС у следующих факторов, ассоциированных с заболеванием: ВЖТ, ЭЖТ, ХС-ЛВП, ТГ, глюкоза, окружность талии (табл. 3-7).

После проверки модели на мультиколлинеарность было обнаружено, что эффект присутствует, причём показатель окружность талии имеет наи-

большее значение $VIF=3,01$. Для устранения эффекта данный показатель был исключён из многофакторной модели.

В рамках многофакторного логистического анализа было установлено, что только показатель ХС-ЛВП является статистически значимым, независимо ассоциируется с наличием ИБС у пациента. Для остальных показателей статистически значимого влияния на риск наличия ИБС выявлено не было. При этом в ходе однофакторного анализа было показано, что ВЖТ и ЭЖТ являются значимыми предикторами наличия ИБС по отдельности, но в модели с ХС-ЛВП их значимость теряется за счёт более сильного влияния уровня ХС-ЛВП на факт наличия ИБС.

Тот факт, что пациенты с ИБС имеют статистически значимо более высокие значения ВЖТ ($p=0,025$) и ЭЖТ ($p=0,017$), натолкнул нас на мысль о возможности расчета пороговых величин для предсказания наличия ИБС. Мы применили ROC-анализ для нахождения порогового значения уровня ВЖТ и ЭЖТ, превышение которого свидетельствует о более высокой вероятности наличия ИБС. Значения AUC вместе с их ДИ для полученных ROC-кривых составили 0,608 (0,517-0,698) и 0,622 (0,525-0,718) и статистически значимо отличались от 0,5, что говорит в пользу наличия связи между этими показателями и ИБС. Из условия максимизации индекса Юдена были выявлены отрезные пороговые значения по уровням жировых тканей: содержание ВЖТ $\geq 15\%$ или ЭЖТ $\geq 7,5$ мм ассоциированы с более высокой вероятностью наличия ИБС. Группы, выделяемые с использованием указанных пороговых значений, статистически значимо различаются по распространённости ИБС внутри них. Эти данные могут быть полезны, когда традиционные методы определения вероятности наличия ИБС неинформативны. Кроме того, полученные нами значения могут быть приняты за пороговые значения для диагностики висцерального ожирения с помощью метода биоимпедансного анализа. Биоимпедансный метод показал сопоставимость с компьютерной томографией при диагностике висцерального ожирения, однако значения для диагностики висцерального ожирения с помощью биоимпедансного метода не определены и различаются в зависимости от популяции (европейская, азиатская) [23, 24]. Наши данные могут помочь в выборе общепринятых пороговых значений для диагностики висцерального ожирения.

Представленные чувствительность и специфичность полученных моделей довольно невысокие. В данном случае не рассматривается вопрос о приемлемости таких значений. Они приводятся для полноценного представления найденных пороговых значений, разделяющих пациентов на группы, статистически значимо различающихся по распро-

странённости ИБС внутри них. Целью было представить оценку чувствительности и специфичности для критерия, предсказывающего наличие ИБС по уровню ВЖТ/ЭЖТ, а не сделать вывод о приемлемости такого критерия. Так как значения довольно низкие и явно существуют критерии с более высокими прогностическими характеристиками, то полученные критерии нельзя считать приемлемыми, они не лучше тех, что были открыты ранее. Однако, что немаловажно, мы можем говорить о присутствии повышенного риска наличия ИБС в группе с повышенными значениями содержания жировых тканей. Найденные пороговые значения как раз отображают какие величины считать повышенными и с каким риском они сопряжены.

Обсуждение

Использование биоимпедансного метода при обследовании больных позволило выявить преобладание ВЖТ у лиц с ИБС, кроме этого, наличие ВЖТ, равное медиане и превышающее ее, было ассоциировано с худшими показателями метаболического профиля, в частности ХС-ЛВП, ТГ и глюкозы. В ходе ROC-анализа были выявлены пороговые значения по содержанию жировой ткани: ВЖТ $\geq 15\%$ или ЭЖТ $\geq 7,5$ мм, — связанные с более высокой вероятностью наличия ИБС.

В ходе многофакторного анализа только уровень ХС-ЛВП оказался значимым индикатором наличия ИБС. Однофакторный анализ, тем не менее, продемонстрировал значимость ВЖТ и ЭЖТ в предсказании наличия ИБС. Полученные нами данные можно интерпретировать таким образом, что ВЖТ влияет на развитие ИБС опосредованно через метаболические нарушения, в частности, воздействие на ХС-ЛВП.

Накопление ВЖТ способствует развитию так называемой атерогенной дислипидемии, ведущей к развитию ИБС.

Биоимпедансный метод служит простым и доступным в широкой клинической практике способом выявления избыточного содержания ВЖТ, позволяя тем самым выявить пациентов с ожирением и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже в рамках первой встречи с врачом. В связи с опасностью, которую представляет висцеральное ожирение для здоровья человека, данный метод должен войти в перечень обязательных методов для обследования как больных ССЗ, так и здоровых лиц.

Атерогенная дислипидемия включает низкий уровень ЛВП, высокий уровень ТГ, относительно нормальный уровень общего ХС и ХС-ЛНП. При висцеральном ожирении ЛВП становятся меньшего размера за счет присутствия ТГ. В типичных ситуациях гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛВП явля-

ются основными параметрами, ассоциированными с висцеральным ожирением [25].

Обогащенные ТГ ЛНП и ЛВП у пациентов с висцеральным ожирением становятся хорошими субстратами для печеночной триглицерид-липазы, что приводит к истощению липидного ядра и таким образом формируются маленькие плотные ЛНП и ЛВП. Маленькие частицы ЛВП имеют пониженное содержание эфира ХС в сердцевине и становятся более чувствительными к разрушению и удалению из кровотока, что и объясняет пониженный уровень ЛВП у лиц с висцеральным ожирением.

Прогрессированию атеросклероза в связи с преобладанием мелких плотных частиц ЛНП способствует несколько факторов. Во-первых, маленькие частицы ЛНП менее эффективно связываются с рецепторами ЛНП, что приводит к увеличению их количества и времени нахождения в кровотоке. Во-вторых, изменение конформации аполипопротеина В на поверхности мелких частиц ЛНП может способствовать более частому взаимодействию с поверхностью эндотелиальных клеток, выстилающих артерию. Все вместе это способствует проникновению ЛНП в сосудистую стенку. В-третьих, мелкие частицы ЛНП очень чувствительны к окислению в стенке артерии. В-четвертых, рецепторы резидентных макрофагов распознают и принимают модифицированные ЛНП, которые постепенно превращают макрофаги в пенистые клетки. Образование ячеек пены является ранним этапом развития атеросклеротической бляшки.

Напротив, ЛВП обладают антиатерогенными свойствами. Частицы ЛВП способствуют оттоку ХС от артериальной стенки и транспорту его в печень. ЛВП предотвращает химическую модификацию ЛНП в стенке артерии, тем самым снижая их поглощение макрофагами. Кроме того, ЛВП препятствуют процессам, привлекающим моноциты (предшественники макрофагов) к стенке артерии. Также было показано, что ЛВП несут молекулы,

которые обладают противовоспалительными, анти-тромботическими и антиоксидантными свойствами, что снижает воспалительную и окислительную нагрузку на стенки артерии, а также образование тромбов [25].

Фремингемское исследование в 1980г продемонстрировало, что риск ИБС был значимо ниже среди лиц с более высоким уровнем ХС-ЛВП ($>1,0-1,3$ ммоль/л). Большое количество исследований подтверждает эту обратную корреляцию между ХС-ЛВП и ИБС. В настоящее время ЛВП является традиционным ФР для предсказания ИБС. Повышение ХС-ЛВП на 1 мг/дл ассоциируется с уменьшением риска ИБС на 2% у мужчин и 3% у женщин. В американских рекомендациях по контролю дислипидемий от 2004г рекомендуется контроль ЛВП как вторичного маркера после ХС-ЛНП для опознавания степени атерогенности дислипидемии [26].

Таким образом, вышеперечисленные факты объясняют почему сочетание высокого уровня ТГ, низкого уровня ЛВП и маленький размер ЛНП рассматривается как атерогенная липидная триада, которая признается главным ФР ИБС [25].

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что висцеральное ожирение в сочетании с метаболическими нарушениями атерогенного характера являются наиболее связанными с наличием ИБС. Ограничениями нашего исследования можно считать тот факт, что в него были включены лица с уже существующей ИБС, наблюдение за лицами без ССЗ и оценка значимости ВЖТ в плане развития ИБС могло дать более точные результаты, что требует проведения дальнейших проспективных исследований.

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

Литература/References

- Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:15-25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Beteleva YE, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(4):111-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Бетелева Ю.Е. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(4):111-7. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-111-117.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:2105-20. doi:10.1056/NEJMoa0801891.
- Nazare JA, Smith J, Borel AL, et al. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). *Am J Cardiol.* 2015;115:307-15. doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.039.
- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes.* 2008;32(6):959-66. doi:10.1038/sj.ijo.2008.11.
- Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med.* 1998;158(17):1855-67. doi:10.1001/archinte.158.17.1855.
- Cho GJ, Yoo HJ, Hwang SY, et al. Differential relationship between waist circumference and mortality according to age, sex, and body mass index in Korean with age of 30-90 years; a nationwide health insurance database study. *BMC Medicine.* 2018;16:131. doi:10.1186/s12916-018-1114-7.
- Brown JC, Harhay MO, Meera N. Visceral Adipose Tissue Dysfunction and Mortality among a Population-Based Sample of Males and Females. *Diabetes Metab.* 2016;42(5):382-5. doi:10.1016/j.diabet.2016.05.001.
- Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, et al. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation.* 2015;132:1639-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
- Liu J, Fox CS, Hickson DA, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5419-26. doi:10.1210/jc.2010-1378.
- Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow up results of the Seattle

- Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:1808-12. doi:10.2337/diacare.22.11.1808.
12. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, et al. Health, Aging and Body Composition Study. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:741-9. doi:10.1093/aje/kwh281.
13. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum E, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154273. doi:10.1371/journal.pone.0154273.
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
15. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(S1):S3-S14. doi:10.1002/2327-6924.12510.
16. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids*. 2010;45(10):907-14. doi:10.1007/s11745-010-3408-1.
17. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/K052522.pdf.
18. Omura-Ohata Y, Son C, Makino H, et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:137. doi:10.1186/s12933-019-0941-y.
19. Yamakage H, Ito R, Tochiya M, et al. The utility of dual bioelectrical impedance analysis in detecting intra-abdominal fat area in obese patients during weight reduction therapy in comparison with waist circumference and abdominal CT. *Endocrine Journal*. 2014;61(8):807-19. doi:10.1507/endocrj.EJ14-0092.
20. Berker D, Koparal S, Işık S, et al. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:99-105. doi:10.4261/1305-3825.DIR.2749-091.
21. Park KS, Lee DH, Lee J, et al. Comparison Between Two Methods of Bioelectrical Impedance Analyses for Accuracy in Measuring Abdominal Visceral Fat Area. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):343-9. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.10.014.
22. Ryo M, Maeda K, Onda T, et al. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 2005;28:451-3. doi:10.2337/diacare.28.2.451.
23. Unno M, Furusyo N, Mukae H, et al. The utility of visceral fat level by bioelectrical impedance analysis in the screening of metabolic syndrome — the results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(5):462-70. doi:10.5551/jat.11528.
24. Ozhan H, Alemdar R, Caglar O, et al. MELEN Investigators Performance of bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of metabolic syndrome. *J Investig Med*. 2012;60(3):587-91. doi:10.2310/JIM.0b013e318244e2d9.
25. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013;93:359-404. doi:10.1152/physrev.00033.2011.
26. Natarajan P, Ray K, Cannon C. High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease Current and Future Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1283-99. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.008.

Бисопролол / Периндоприл

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ



ПРЕСТИЛОЛ®
10 мг/10 мг

1 таблетка
в день

**Со снижением систолической функции левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах

- АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*



Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления

Збышевская Е. В.¹, Гумерова В. Е.¹, Эринчек В. П.², Логунова Н. А.³

Цель. Оценить в условиях реальной клинической практики антигипертензивную эффективность, суточный контроль артериального давления (АД), переносимость и влияние на показатели артериальной жесткости тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла по данным офисного измерения АД и с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) на фоне предшествующей терапии.

Материал и методы. Спланировано исследование, в котором участвовали 78 амбулаторных пациентов старше 18 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. Основным критерием включения являлась АГ с недостаточным контролем АД, на фоне предшествующей комбинированной терапии с использованием амлодипина, индапамида и периндоприла в составе свободных или ФК антигипертензивных препаратов. Всем включенным в исследование пациентам назначалась тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам), в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 — визит включения, визит 2 — через 4 нед., визит 3 — через 12 нед., визит 4 — через 24 нед. наблюдения. На каждом из визитов оценивали достижение целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. и уровня АД <130/80 мм рт.ст., а также суточный профиль АД. Также проводилась оценка динамики снижения уровня АД, достижения целевых значений АД, суточного профиля АД, влияния терапии на показатели артериальной жесткости по данным СМАД.

Результаты. В анализируемой группе пациентов исходное офисное АД составило 160,8±10,3/91,5±8,1 мм рт.ст. Через 24 нед. наблюдения отмечалось значимое снижение АД до 121,3±3,5/73,6±4,2 мм рт.ст. ($p<0,001$). По данным СМАД средние значения дневного АД значимо ($p<0,001$) снизились с 153,9±9,04/8,38±9,18 до 120,3±4,7/73,4±4,7 мм рт.ст. через 24 нед. терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Аналогичные закономерности выявлены и для средних значений ночного АД. Целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения достигли большинство (87,2%) пациентов, а к 12 нед. наблюдения доля пациентов, достигших целевого уровня АД, составила 100%.

Заключение. У пациентов с АГ с предшествующей многокомпонентной неэффективной антигипертензивной терапией тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам) обеспечивала высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и приверженность к терапии, а также продемонстрировала дополнительную органопротекцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл аргинин.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургское бюджетное учреждение здравоохранения "Городская Покровская больница", Санкт-Петербург; ³Компания Сервье, Москва, Россия.

Збышевская Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-2565-3548, Гумерова В. Е. — ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-2805-3748, Эринчек В. П. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: нет, Логунова Н. А. — медицинский менеджер, Департамент по операционной деятельности, ORCID: 0000-0001-5683-5902.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E.zbyshvskaya@szgmu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АЖ — артериальная жесткость, БАБ — β -адреноблокаторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАда — диастолическое артериальное давление в аорте, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, Пда — пульсовое давление в аорте, САД — систолическое артериальное давление, САда — систолическое артериальное давление в аорте, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЦУ — целевой уровень.

Рукопись получена 21.12.2021

Рецензия получена 06.01.2022

Принята к публикации 10.01.2022



Для цитирования: Збышевская Е. В., Гумерова В. Е., Эринчек В. П., Логунова Н. А. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821

Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control

Zbyshvskaya E. V.¹, Gumerova V. E.¹, Erincsek V. P.², Logunova N. A.³

Aim. In routine clinical practice, to evaluate the antihypertensive efficacy, 24-hour blood pressure (BP) control, tolerability and effect on arterial stiffness of the triple fixed-dose combination (FDC) of amlodipine/indapamide/perindopril according to office and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) in patients with uncontrolled hypertension (HTN) using previous therapy.

Material and methods. The study included 78 both sex outpatients over 18 years of age with essential HTN. The main inclusion criterion was HTN with inadequate BP control against the background of previous combination therapy including amlodipine, indapamide and perindopril as part of free- or fixed-dose combinations of antihypertensive drugs. All patients were prescribed triple FDC of amlodipine/indapamide/perindopril (Triplixam) in accordance with the medication instructions. The patient's condition was assessed during four follow-up visits: visit 1 — inclusion visit, visit 2 — after 4 weeks, visit 3 — after 12 weeks, visit 4 — after 24 weeks.

At each visit, achievement of the target BP levels <140/90 mm Hg and <130/80 mm Hg was assessed, as well as the 24-hour BP profile. The dynamics of BP decrease, achievement of target BP values, 24-hour BP profile, and the effect of therapy on arterial stiffness according to ABPM were also assessed.

Results. In the analyzed group of patients, the initial office BP was 160,8±10,3/91,5±8,1 mm Hg. After 24 weeks, there was a significant BP decrease to 121,3±3,5/73,6±4,2 mm Hg ($p<0,001$). According to ABPM, an average daytime BP significantly ($p<0,001$) decreased from 153,9±9,04/8,38±9,18 to 120,3±4,7/73,4±4,7 mm Hg after 24 weeks of amlodipine/indapamide/perindopril FDC therapy. Similar patterns were also found for the average values of nighttime BP. Target BP <140/90 mm Hg after 4 weeks reached the majority (87,2%) of patients, and after 12 weeks, the proportion of patients who reached the target BP was 100%.

Conclusion. In hypertensive patients with previous ineffective multiagent therapy, the triple FDC of amlodipine/indapamide/perindopril (Triplixam) provided high antihypertensive efficacy, good tolerability and adherence to therapy, and also demonstrated additional organ protection.

Keywords: hypertension, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril arginine.

Relationships and Activities: none.

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²Pokrovskaya City Hospital, St. Petersburg; ³Servier Company, Moscow, Russia.

Zbyshevskaya E. V.* ORCID: 0000-0002-2565-3548, Gumerova V. E. ORCID: 0000-0003-2805-3748, Erinchek V. P. ORCID: none, Logunova N. A. ORCID: 0000-0001-5683-5902.

*Corresponding author: E.Zbyshevskaya@szgmu.ru

Received: 21.12.2021 **Revision Received:** 06.01.2022 **Accepted:** 10.01.2022

For citation: Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E., Erinchek V. P., Logunova N. A. Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность АГ в России составляет ~44% по данным ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), и ожидается рост данного показателя в будущем [1]. Общеизвестно, что АГ является основным фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и смерти от ССЗ [2, 3]. Не вызывает сомнения факт прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и риском развития последующих сердечно-сосудистых осложнений (ССО): чем выше АД, тем больше вероятность возникновения ССО и смерти. Поэтому основной задачей в лечении пациентов с АГ считают снижение АД до целевых цифр. К сожалению, лишь около четверти всех пациентов, страдающих АГ, достигают целевых показателей АД [1, 2].

Большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия. Одна из стратегий повышения эффективности терапии — назначение фиксированной комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов [4-6].

К основным преимуществам ФК относится то, что они позволяют существенно повысить приверженность пациента к лечению, увеличить частоту достижения целевого АД и эффективность его контроля на данном уровне [1-3]. В свою очередь, должный контроль АД имеет основополагающее значение для поддержания оптимальной органопroteкции, снижения риска развития ССО и улучшения прогноза для пациента.

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрирована в ряде зарубежных (PETRA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [7-11] и российских (ТРИКОЛОР, ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, ТРИО) [11-13] наблюдательных исследований.

Хотя измерение АД на приеме у врача (офисное АД) остается “золотым стандартом” скринингового обследования, диагностики и лечения пациентов с АГ, в настоящее время общепризнано, что измерение АД вне лечебного учреждения, в т.ч. методом суточного мониторирования АД (СМАД), является важным дополнением к стандартному методу измерения АД. Исследования с использованием СМАД показали значительно более тесную взаимосвязь данного метода измерения АД с поражением органов-мишеней по сравнению с клиническим измерением АД, а также превосходили его по влиянию на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [14]. Результаты измерения АД методом СМАД позволяют гораздо точнее прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ, более объективно оценивать эффективность антигипертензивной терапии (АГТ).

Один из насущных вопросов, обладают ли антигипертензивные препараты (АГП) дополнительными свойствами, оказывающими положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз, помимо снижения АД, и каким способом можно оценить данный эффект. Наибольшее значение имеет определение интегральных показателей сердечно-сосудистого риска (ССР), которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека в течение жизни, и могут быть представлены в количественном выражении. В последние годы несколько независимых исследований показали, что АГ ведет к ремоделированию сосудистой стенки, развитию эластофиброза и атеросклероза, возрастанию артериальной жесткости (АЖ) [15].

В настоящее время увеличение жесткости артериальной стенки начинают относить к независимым предикторам развития сердечно-сосудистых катастроф и самостоятельным факторам высокого ССР. Значительно усилился интерес к оценке параметров АЖ при помощи СМАД, основанного на контурном

анализе пульсовой волны. При помощи данного метода можно определить не только скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, но и суррогатные маркеры АЖ: систолическое АД (САД) в аорте (САДа), диастолическое АД (ДАД) в аорте (ДАДа), пульсовое давление в аорте (ПДа) [16].

Материал и методы

В условиях реальной клинической практики в Российской Федерации проведена наблюдательная открытая неконтролируемая программа определения эффективности контроля АД у пациентов с АГ с предшествующей неэффективной АГТ. В программе приняли участие терапевты и кардиологи первичного звена.

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка эффективности терапии тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в отношении АД у пациентов с АГ в условиях реальной клинической практики.

Вторичными конечными точками исследования являлись: оценка суточного профиля АД, скорость достижения целевых уровней (ЦУ) АД, оценка дополнительного антигипертензивного органопротективного эффекта на основании параметров сосудистой жесткости.

Согласно критериям включения, в исследовании приняли участие пациенты старше 18 лет с эссенциальной АГ, у которых зафиксирована недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое АД $>140/90$ мм рт.ст.). Пациент включался в программу при условии, что врач принимал решение о коррекции терапии, направленной на улучшение контроля АД, путем отмены неэффективной предшествующей АГТ, за исключением β -адреноблокаторов (БАБ), назначенных по показанию ишемической болезни сердца. Доза БАБ должна была быть неизменной на протяжении всего периода исследования. По решению врача пациентам назначалась тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, в соответствии с инструкцией по применению препарата. Доза препарата определялась в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов.

В исследование не включали пациентов, удовлетворяющих хотя бы одному из следующих критериев исключения: симптоматические формы АГ; клиническое АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне лечения; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью <1 года; хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов; сахарный диабет 1 типа или декомпенсация сахарного диабета 2 типа; заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.); наличие

противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости дигидропиридиновых антагонистов кальция (в т.ч. амлодипина) и/или индапамида, и/или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (в т.ч. периндоприла), и/или их ФК.

В ходе исследования было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: визит 1 — визит включения и начала терапии; визит 2 — первый контрольный визит через 4 нед.; визит 3 — второй контрольный визит через 3 мес. после начала терапии, визит 4 — заключительный визит через 6 мес. после начала терапии. Следовательно, общий период наблюдения составил 6 мес. Доза ФК амлодипин/индапамид/периндоприл определялась врачом.

На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, оценка факторов ССР, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценка предшествующей терапии, оценка сопутствующей терапии (статины, антиагреганты), оценка лабораторных показателей (липидный спектр, глюкоза в сыворотке крови, сывороточный креатинин, мочевиная кислота, уровень калия). Динамика лабораторных показателей оценивалась на 3-ем и 4-ом визитах наблюдения.

Всем пациентам, включенным в исследование, на каждом визите проводилось СМАД с оценкой параметров сосудистой жесткости при помощи валидированного монитора АД BPLab с функцией Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия).

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества (РМОАГ)/ВНОК по лечению АГ (2010, 4-я версия) [4] протоколом исследования было запланировано достижение клинического АД $<140/90$ мм рт.ст. у всех больных, включенных в программу. В связи с изменением ЦУ АД в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) 2018 [6], дополнительно был сделан расчет по достижению АД $<130/80$ мм рт.ст. Дополнительные критерии оценки эффективности АГТ ФК амлодипина/индапамида/периндоприла включали параметры центрального артериального давления (центральное САДа, центральное ДАДа) и параметры АЖ (СРПВ в аорте, индекс аугментации, индекс ригидности артерий, амбулаторный индекс ригидности артерий), а также оценку индекса эффективности субэндокардиального кровотока.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего (95% ДИ), медиана

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛ

ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Триплексам®.

СОСТАВ: Триплексам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг: 5,0 мг амлодипина/0,625 мг индапамида/2,5 мг периндоприла. Триплексам 5 мг/1,25 мг/5 мг: 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла. Триплексам 10 мг/1,25 мг/5 мг: 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг: 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10 мг периндоприла. Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг: 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10 мг периндоприла. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Триплексам® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Пациенты детского возраста в настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Триплексам® у детей и подростков. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к диуретикам и сосудосуживающим веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата; пациенты, находящиеся на гемодиализе; наличие сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); почечная недостаточность умеренной степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Триплексам 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Триплексам 10 мг + 2,5 мг + 10 мг); ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); почечная энцефалопатия; тяжелая печеночная недостаточность; гипотония; тяжелая артериальная гипотензия (систолесистолическое АД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; одновременное применение с ангиосуживающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПФ) II у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с комбинацией сакубитрил/валсартан (см. также раздел «Особые указания»); одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) одновременное применение ингибиторов АПФ с АПФ II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. Нейтропения/гранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия: с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. Реноваскулярная гипертензия: у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотонии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Повышенная чувствительность/ангионевротический отек: прекратить прием, пациент должен наблюдать, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов ПДТФ (например, спиронола, эверонола, темозоломида) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или лица, сопровождающийся или нет нарушением дыхательной функции). Одновременное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил + валсартан противопоказано в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не раньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией сакубитрил/валсартан прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан. При одновременном приеме ингибитора АПФ с другими ингибиторами ангиотензинов (например, ралексидом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. **Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации:** с осторожностью у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проводящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию хомом перепончатых носовых. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. **Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП:** временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. **Гемодиализ:** желательно использовать мембрану другого типа или применять антиперитонеальные средства другой фармакофармацевтической группы. **Первый гипертонический приступ:** применение препарата у пациентов с первичным гипертоническим приступом не рекомендуется, так как они, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. **Беременность:** прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию. **Печеночная энцефалопатия:** прекратить прием. **Отсутствительность:** прекратить лечение. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Нарушение функции почек: у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Восстановить терапию, используя некие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина – через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Триплексам® не рекомендуется пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижении содержания электролитов в плазме крови. У пациентов с исходно низким АД, стенозом почечных артерий или широким спектром в отеками и асцитом: терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. **Дистрофия гипотензия и нарушение воле-электролитного баланса:** наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии); регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЖК и АД возобновить терапию, используя некие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. Гипонатриемия: более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени. **Содержание ионов калия в плазме крови:** гиперкалиемия: контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (> 70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эверонол, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсберегающих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. Гипотония: группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с широким спектром в отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, паховыми грыжами, приемом антиагрегантов QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. **Содержание ионов кальция в плазме крови:** гиперкальциемия: отменить прием диуретических средств и провести исследование функции паращитовидных желез. **Реноваскулярная гипертензия:** у пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать

в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. **Оухой кашель.** Атеросклероз у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. **Гипертонический криз.** Хроническая сердечная недостаточность: у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. **Митральный стеноз/аортальный стеноз/ гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:** с осторожностью пациентам с обструктивным гипертрофическим трактом левого желудочка. Пациенты с сахарным диабетом: у пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипогликемии. **Этнические различия:** менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. **Хирургические вмешательства/операции:** прекратить прием за 24 часа до хирургического вмешательства. **Лечение:** недостаточность: соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибитора АПФ возникает холестерическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов прекратить прием. **Мочевая кислота:** при повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Пациенты пожилого возраста: перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** **Противопоказанные сочетания.** Амлодипин и препараты, содержащие амлодипин у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек. АПФ II у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральные методы лечения. Комбинация сакубитрил/валсартан. Нерациональные сочетания. Амлодипин. Дилорон (внутреннее введение), Грейнутил или грейнутиловый сок, Периндоприл. Амлодипин у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамусти. Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия. Ко-тримоксазол (тримеприлам/сульфаметоксазол). Периндоприл/индапамид. Препараты лития. Сочетания, требующие особой внимательности. Амлодипин. Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. Индапамид. Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотерион В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетрациклин, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Алюминуретик. Периндоприл. Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (спиронол, спиронолактон, Ралексидол, ПДТФ ингибиторы (спиронол, эверонол, темозоломида, Периндоприл/индапамид, Бисопролол, Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе > 3 г в сутки. Сочетание препаратов, требующих внимания. Амлодипин. Атропастатики, дигоксин или варфарин. Такролимус. Циклоспорины. Симвастатины. Противовирусные средства (ретровирусы). Препараты лития. Индапамид. Метформин. Идосудоражающие контрастные вещества. Соли калия. Циклоспорины. Периндоприл. Антигипертензивные средства в водорастворимой форме. Антиагреганты, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и проангиотензины. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Гиплиты (линалгитин, саксигалитин, ситалгитин, видалгитин), Симпатометик. Препараты золота. Периндоприл/индапамид/амлодипин. Трихлоридные антидепрессанты, нейролептики. Другие антигипертензивные средства. Кортикостероиды, тетрациклин, Амлодипин. Сиденфиллин. Циклоспорины. Алюминий/металлоиды/оксиды/анализы. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ:** Применение препарата Триплексам® при беременности противопоказано. **ОФЕЛТНОСТЬ:** у некоторых пациентов, получающих лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратное снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ:** Возможно возникновение сонливости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Очень часто отек. Частое головноекружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, диспепсия, нарушение зрения, диплопия, зев в ушах, ощущение сердцебиения, «прыжки» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение частоты и характера стула, кожный зуд, кожная сыпь, макулопулпулезная сыпь, плазмы мышц, периферические отеки, асцит, повышенная утомляемость. **Нечасто:** ринит, ангионевротический отек, реакции повышенной чувствительности, тахикардия, падение, Редко: повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербрунубинемия, депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обморок, нарушение аккомодации, кератопалтия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сыпь, сыпчатость оболочки полости рта, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, аллергия, пурпура, изменение цвета кожи, экзема, повышенное потоотделение, реакция отторжения, пемфигоид, артрит, артериит, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, интриктура, полиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, гинекомастия, периферические отеки (лодыжки и стопы), боль в грудной клетке, недремное, зноб, жажда, лейкоцитария, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падение. Редко: повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербрунубинемия. Очень редко: агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гиперкалиемия, гиперкальциемия, паросмия, гипертонус, периферическая невропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов. Азх группы риска: нарушение зрения, атаксия, эякуляция, атония, анэякуляция, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усиление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, ангионевротическая пневмония, гиперплазия десен, паникреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестерическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенсона-Джонсона, экзfolиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, кокардия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. **Нечетверенной частоты:** снижение содержания калия и развитие гипонатриемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, экстракраниальные кровоизлияния, миопия, точечность зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие почечной энцефалопатии в случае почечной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной хронической почечной недостаточности, увеличение ионизированной концентрации кальция в плазме крови, возможно возникновение систолического нарушения ритма (АТФ). Индапамид относится к производным сульфониламидов с идиальным концом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов стенок. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 25 или 30 таблеток во блинчатой микропленке, снабженной дозировочной пробой и маркировкой «периндоприл/индапамид/амлодипин» (См. раздел «Содержание»). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. «Лаборатории Сервье», 50, ул. Карло 92284 Рим Сервье, Франция.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Таблица 1

Основные характеристики исследуемой группы пациентов

Демографические характеристики	Женщины, n=47	Мужчины, n=31	Всего, N=78	P
Возраст, лет, среднее (SD)	64,3±12,9	58,0±10,9	61,8±12,4	0,028
Масса тела, кг, среднее (SD)	78,1±12,7	96,9±18,7	86,6±17,8	<0,0001*
ИМТ, кг/м², среднее (SD)	30,1±4,0	30,8±5,2	30,4±4,5	0,526
• 25-30 кг/м², n (%)	19 (61,3%)	12 (38,7%)	31 (39,7%)	0,972
• 30 кг/м², n (%)	23 (59,0%)	16 (41,0%)	39 (49,6%)	
Клинические характеристики				
Степень АГ				0,433
I	28 (60,87%)	18 (39,13%)	46 (58,9%)	
II	19 (59,37%)	13 (43,33%)	32 (41,02%)	
III	0	0	0	0,443
САД, мм рт.ст., среднее (SD)	161,6±11,0	159,8±9,2	160,9±10,3	0,443
ДАД, мм рт.ст., среднее (SD)			91,6±8,5	
ЧСС, уд./мин, среднее (SD)	72,9±8,5	72,8±8,1	72,9±8,3	0,947
Длительность АГ, лет, среднее (Q1; Q3)	14 (5; 24)	8 (4; 15)	9,5 (5; 18)	0,059
Факторы риска, n (%)				
СД	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12 (15,3%)	0,016
ХБП	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10 (12,8)	0,500
ОНМК	10 (76,9%)	3 (23,1%)	13 (16,6%)	0,225
ИБС	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21 (26,9%)	0,800
Курение	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11 (14,1%)	0,021*
Онкологические заболевания	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (7,7%)	0,076
Наследственность	45 (60,0%)	30 (40,0%)	75 (96,1%)	1,0
Гиперлипидемия	43 (60,6%)	28 (39,4%)	71 (91%)	1,0
Возраст (для мужчин >55 лет, для женщин >65 лет)	14 (45,2%)	17 (54,8%)	31 (39,74%)	0,819
ГЛЖ по данным ЭхоКГ				
ИММ ЛЖ, среднее (Q1; Q3), г/м²	110 (98; 123)	120 (110; 130)	112 (108; 127)	0,008*
ФВ ЛЖ, среднее (SD)	67,3±6,2	67,6±6,7	67,4±6,4	0,821
Сопутствующая терапия				
Статины, n (%)	15 (48,4%)	16 (51,6%)	31 (39,7%)	0,648
АТТ, n (%)			42 (53,8%)	0,420

Примечание: * — значимые различия.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АТТ — антитромбоцитарная терапия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, SD — стандартное отклонение.

(Me), межквартильный размах (IQR), минимальное (Min) и максимальное значение в выборке (Max). Описание бинарных качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютно-го числа наблюдений, а также 95% ДИ для доли (расчет по методу Уилсона).

Результаты

В программу было включено 78 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной АГ, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения.

Средний возраст пациентов — участников программы, составил 61,8±12,4 лет. В анализируемой группе в целом преобладали женщины, 47 пациентов (с АГ давностью 14 (5; 24) лет, преимуществен-

но II степень АГ (69% участников)), более половины включенных в исследование пациентов имели дополнительные факторы ССР и признаки поражения органов-мишеней (табл. 1). Среди включенных в исследование преобладали пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м²) или ожирением (ИМТ >30 кг/м²) — 39,7% и 49,6%, соответственно.

Исходно среднее САД составило 160,9±10,3 мм рт.ст., среднее ДАД 91,6±8,5 мм рт.ст., средняя ЧСС — 72,9±8,3 уд./мин. Средняя длительность АГ у участников исследования составила 9,5 (5; 18) лет.

Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии отмечено у значимого большинства пациентов (98%), с сохранением систолической функции левого желудочка.

Таблица 2

Группы АГП, принимаемых
на этапе включения в исследование

Группа АГП	Абс. число (n)	%
Ингибиторы АПФ	29	37,1
Зофеноприл	2	2,6
Лизиноприл	2	2,6
Периндоприл	17	21,7
Рамиприл	2	2,6
Эналаприл	6	7,7
БРА	47	51,2
Азилсартан	9	10,3
Валсартан	11	14,1
Ирбесартан	4	5,1
Кандесартан	1	1,3
Лозартан	22	28,2
АК	50	64,1
Амлодипин	37	47,4
Лерканидипин	11	14,1
Нифедипин	2	2,6
Диуретики	51	65,3
Гидрохлортиазид	22	28,2
Индапамид	17	21,8
Хлорталидон	3	3,8
Петлевые диуретики	9	11,5
БАБ	39	50,0
Бисопролол	22	27,9
Карведилол	3	3,8
Метопролола сульфат	6	7,7
Метопролола тартрат	3	3,8
Небиволол	5	6,4
Агонисты имидазолиновых рецепторов	51	65,3
Фиксированные комбинации	25	32,1
Свободные комбинации	56	71,8

Сокращения: АГП — антигипертензивные препараты, АК — антагонисты кальция, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БАБ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы ангиотензина II.

Из важнейших сопутствующих ССЗ у пациентов рассматриваемой популяции была ишемическая болезнь сердца — у 21 (26,9%). Инсульт в анамнезе отмечен у 13 (16,6%).

До включения в исследование ФК пациенты принимали АГТ, из них два АГП (в виде свободных или ФК) принимали 12 (15,3%) пациентов, три и более АГП — 66 (84,6%). Основу АГТ в большинстве случаев составляли свободные комбинации препаратов 56 (71,8%), использование ФК АГП наблюдалось в 32,1% случаев.

Чаще всего ранее пациенты лечились блокаторами рецепторов ангиотензина II/иАПФ, диуретиками и/или антагонистами кальция (табл. 2). Из иАПФ чаще других назначался периндоприл, из блокаторов рецепторов ангиотензина II — лозартан, из антагонистов кальция — амлодипин, из диуретиков — гидрохлортиазид и индапамид, из БАБ — бисопролол. Сопутствующая медикаментозная терапия включала в себя статины у 31 (39,7%) пациента и антиагрегантную терапию в 42 (53,8%) случаев.

На первом визите ФК амлодипина/индапамида/периндоприла назначена в дозе 5/1,25/5 мг 27 (34,6%) пациентам, 29 (37,17%) — в дозе 5/2,5/10 мг, 22 (28,2%) — в дозе 10/2,5/10 мг.

Все пациенты рассматриваемой популяции завершили исследование в срок в соответствии с протоколом.

Динамика АД за период исследования на фоне лечения Трипликсамом

За период наблюдения, начиная со 2-го визита, в изученной когорте отмечалось значимое снижение уровня клинического САД и ДАД, по сравнению с исходным уровнем (рис. 1). При этом во всех группах на каждом последующем визите по сравне-

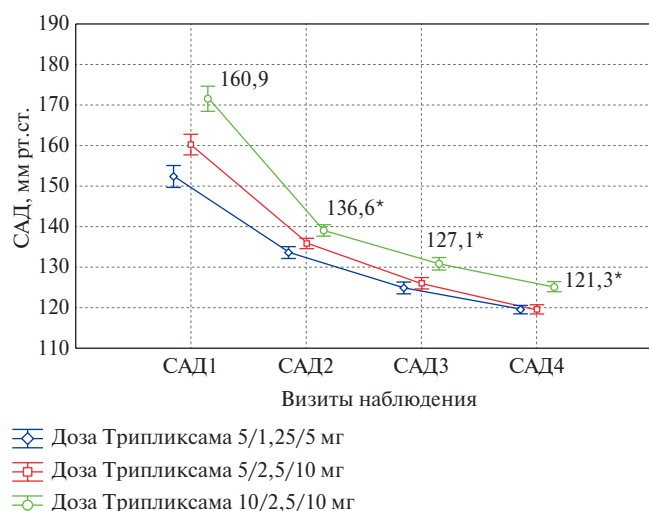
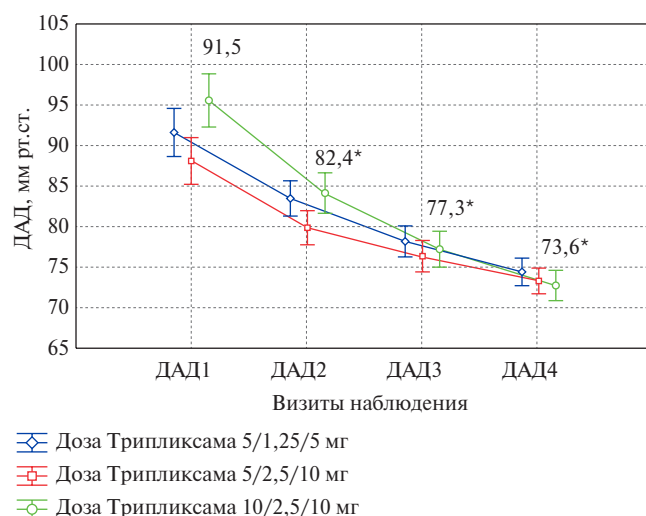


Рис. 1. Динамика САД и ДАД на визитах наблюдения.

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,001$) для каждого последующего визита, Группа 1 — доза Трипликсама 5/1,25/5 мг, Группа 2 — доза Трипликсама 5/2,5/10 мг, Группа 3 — доза Трипликсама 10/2,5/10 мг.

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



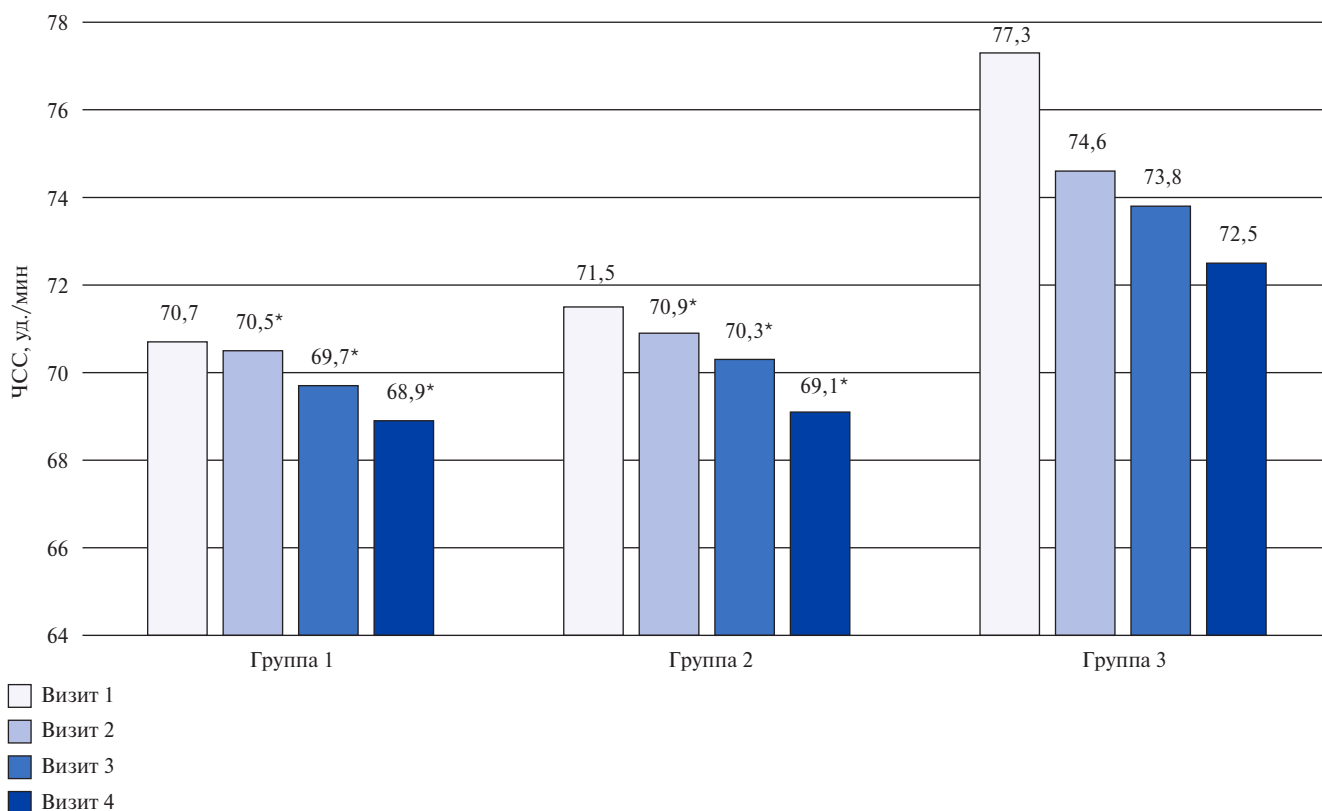


Рис. 2. Динамика ЧСС на визитах наблюдения по группам.

Примечание: * — значимые различия ($p < 0,001$) для каждого последующего визита, Группа 1 — доза Трипликсама 5/1,25/5 мг, Группа 2 — доза Трипликсама 5/2,5/10 мг, Группа 3 — доза Трипликсама 10/2,5/10 мг.

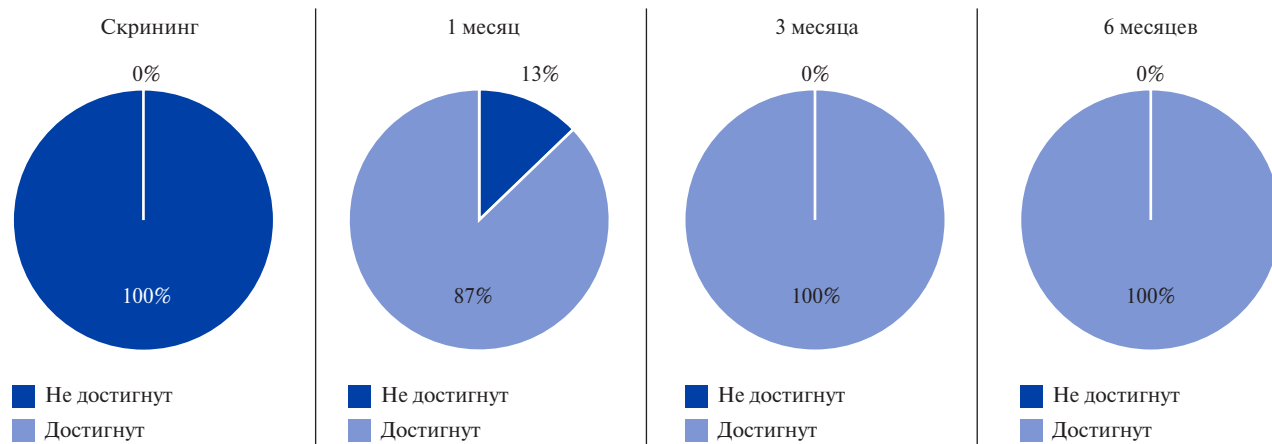


Рис. 3. Достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст.

нию с предыдущим отмечались значимые ($p < 0,001$) различия в уровне САД: в ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) САД значимо снижалось по сравнению с визитом включения на 24,3 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения, на 33,8 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения и на 39,6 мм рт.ст. — через 6 мес. Аналогичная динамика отмечалась и в отношении ДАД (рис. 1).

В ходе исследования ДАД значимо снижалось по сравнению с визитом включения: на 9,1 мм рт.ст. — через 4 нед. наблюдения, на 14,1 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения и на завершающем визите — на 17,9 мм рт.ст. Лечение Трипликсомом сопровождалось статистически значимым ($p < 0,001$) уменьшением ЧСС по мере снижения АД во всех группах (рис. 2).

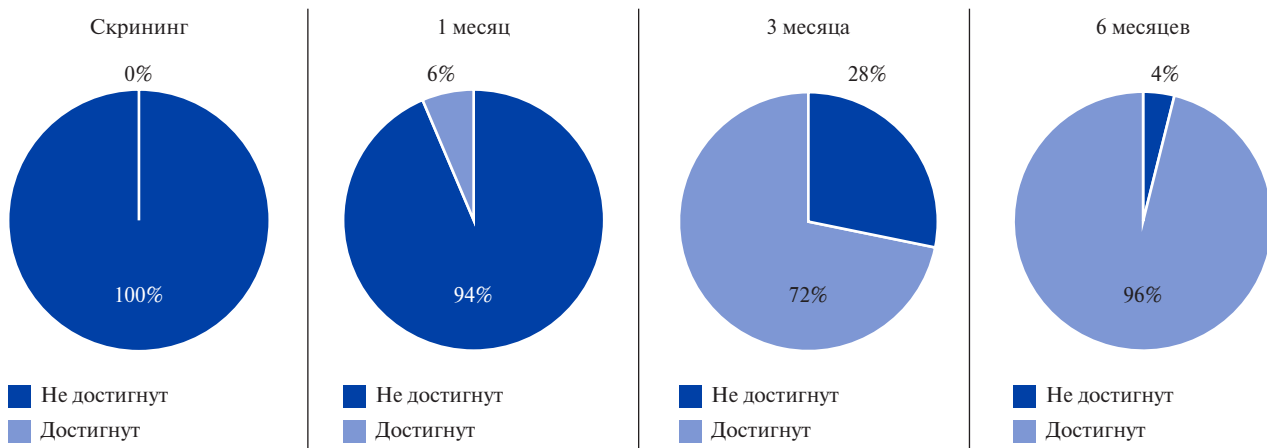


Рис. 4. Достижение ЦУ АД <130/80 мм рт.ст.

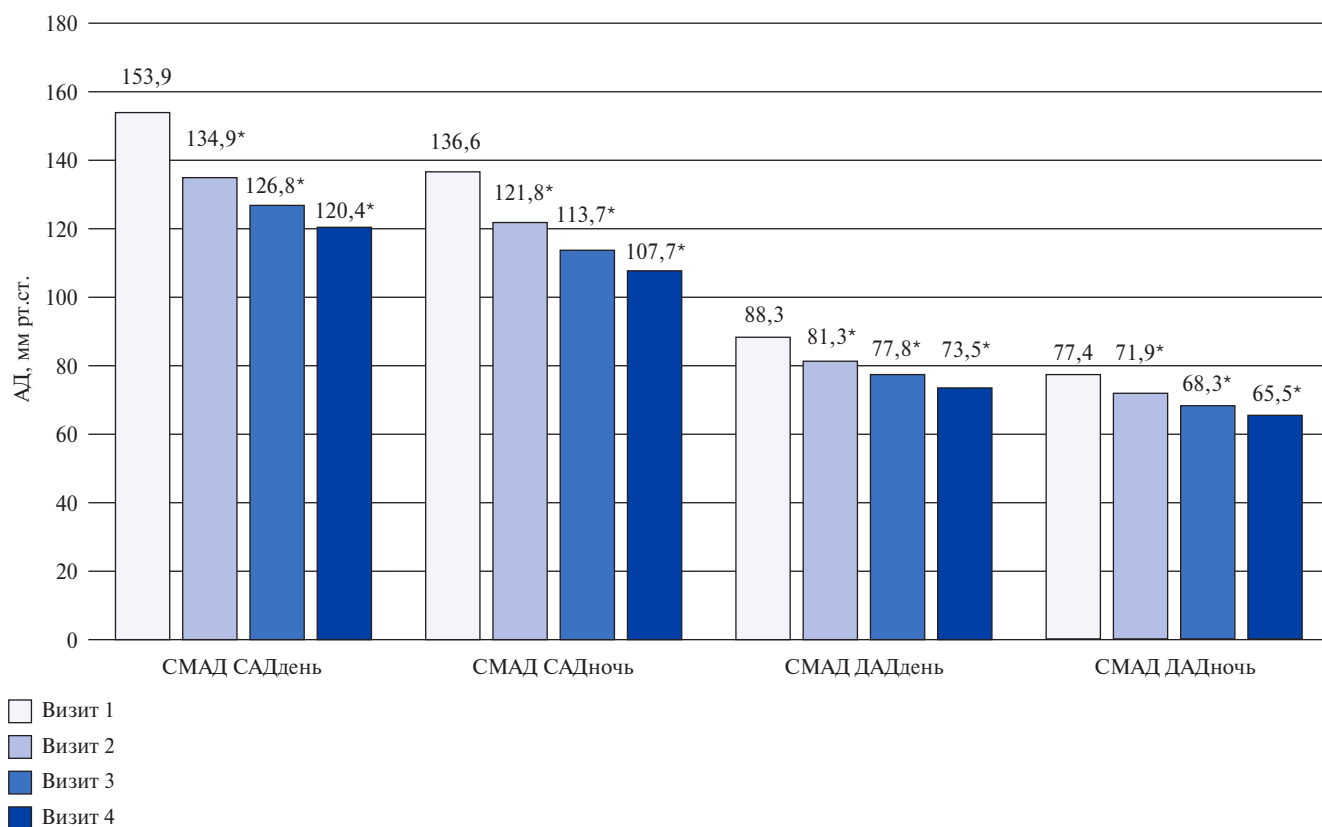


Рис. 5. Динамика показателей СМАД на фоне терапии Трипликсамом.

Примечание: * — значимые различия ($p < 0,001$) для каждого последующего визита.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Уже на 2-ом визите 87% пациентов рассматриваемой выборки достигли ЦУ АД <140/90 мм рт.ст., к 12 нед. наблюдения во всей группе наблюдаемых пациентов зафиксировано 100% достижение ЦУ АД (рис. 3). В связи с изменением ЦУ АД в целях дополнительного снижения ССР для пациентов с хорошей переносимостью лечения в рекоменда-

циях ESC/ESH 2018 [5], дополнительно оценивалось достижение уровня клинического АД <130/80 мм рт.ст. (рис. 4). На визите 2 (через 4 нед.) более жесткого ЦУ АД достигли лишь 6% пациентов, на визите 3 — уже 72% пациентов, на завершающем визите подавляющее большинство пациентов (96%) достигли оптимального уровня АД.

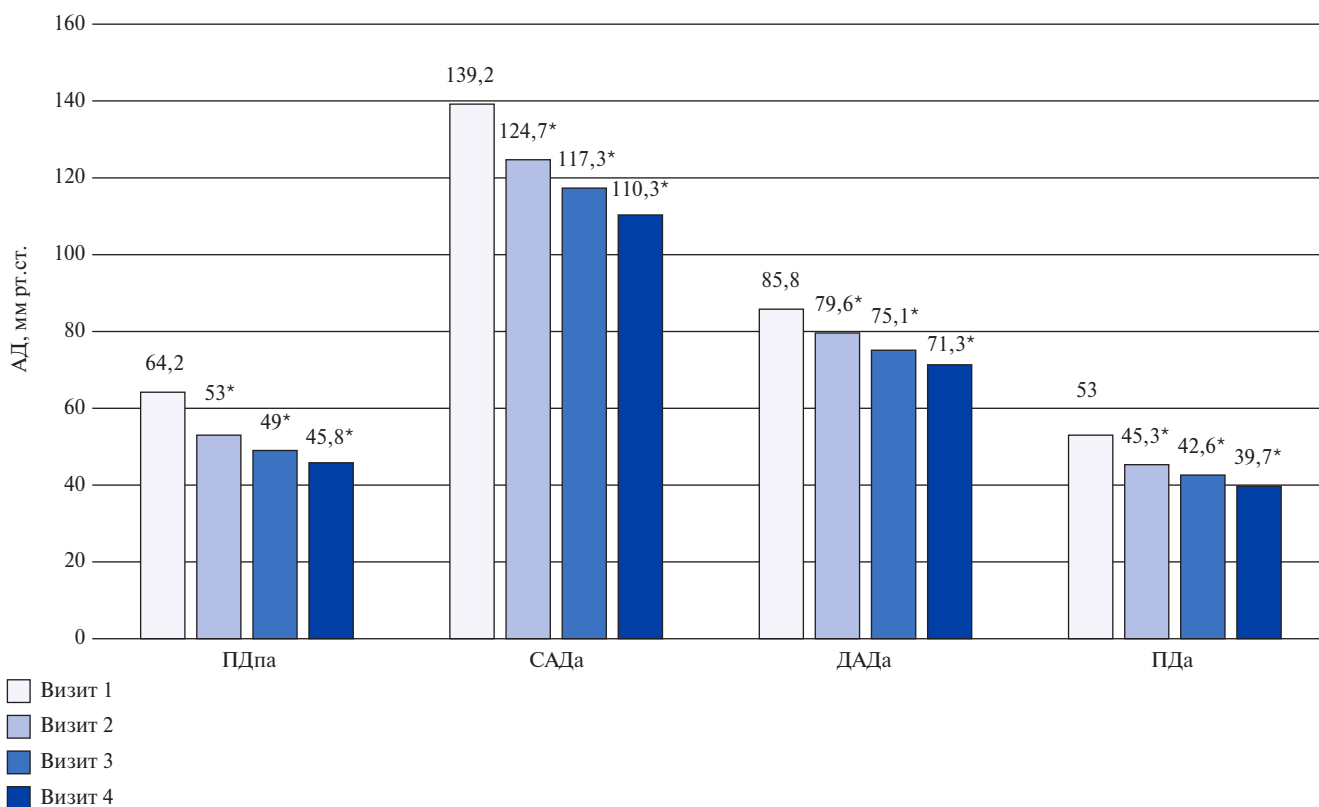
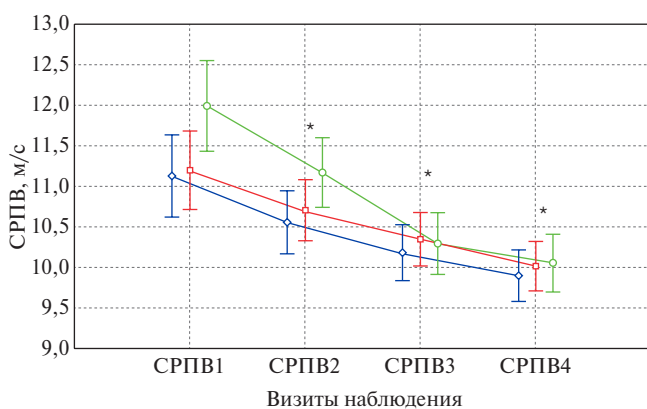


Рис. 6. Динамика показателей АД на фоне терапии Трипликсамом.

Примечание: * — значимые различия ($p < 0,001$) для каждого последующего визита.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАДа — диастолическое артериальное давление в аорте, ПДа — пульсовое давление в аорте, ПДпа — пульсовое давление на плечевой артерии, САДа — систолическое артериальное давление в аорте.



— Доза Трипликсама 5/1,25/5 мг
— Доза Трипликсама 5/2,5/10 мг
— Доза Трипликсама 10/2,5/10 мг

Рис. 7. Динамика СРПВ на терапии Трипликсамом на визитах.

Примечание: * — значимые различия ($p < 0,001$) для каждого последующего визита, Группа 1 — доза Трипликсама 5/1,25/5 мг, Группа 2 — доза Трипликсама 5/2,5/10 мг, Группа 3 — доза Трипликсама 10/2,5/10 мг.

Сокращения: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРПВ 1 — визит 1, СРПВ 2 — визит 2, СРПВ 3 — визит 3, СРПВ 4 — визит 4.

На каждом визите нами были проанализированы показатели СМАД в каждой группе пациентов. Динамика этих показателей продемонстрирована на

Таблица 3

Влияние терапии ФК
амлодипин/индапамид/периндоприл
на биохимические показатели

Показатель	Визит			Значение Р
	1-й	3-й	4-й	
ХС, ммоль/л	5,57±0,95	4,9±0,76	4,3±0,71	<0,001* <0,001**
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,76	2,9±0,63	2,4±0,64	<0,001* <0,001**
ЛВП, ммоль/л	1,34±0,27	1,33±0,26	1,3±0,29	0,062 0,84
ТГ, ммоль/л	1,7±0,92	1,5±0,49	1,5±0,69	0,072 0,91
Глюкоза, ммоль/л	5,45±0,87	5,43±0,68	5,4±0,66	0,051 0,073
Креатинин, мкмоль/л	83,06±14,8	83,1±12,4	82,3±12,9	0,98 0,96
Калий, ммоль/л	4,22±0,31	4,10±0,51	4,2±0,24	0,08 0,076
МК, мкмоль/л	305,4±55,5	308,3±54,34	307,3±54,1	0,051 0,069

Примечание: * — значимые различия ($p < 0,001$) между 1-ым и 3-им визитами, ** — значимые различия ($p < 0,001$) между 3-им и 4-ым визитами.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — мочевая кислота, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

рисунке 5. И среднедневные, и средненочные значения как САД, так и ДАД статистически значимо уменьшаются на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим ($p < 0,001$).

Было оценено влияние терапии амлодипина/индапамида/периндоприла на показатели АЖ по данным СМАД (рис. 6). Центральное давление в аорте как САДа, так и ДАДа, статистически значимо снижалось на протяжении всего периода наблюдения. К 4-ому визиту среднее значение САДа составило $110,3 \pm 6,09$ мм рт.ст., а ДАДа — $71,3 \pm 5,09$ мм рт.ст. В исследуемой группе пациентов также отмечалось достижение нормальных значений как ПДА $39,7 \pm 9,42$ мм рт.ст., так и на плечевой артерии — $45,8 \pm 6,25$ мм рт.ст.

На визите включения в исследование при анализе исходных данных СРПВ составила $11,39 \pm 1,32$ м/с. В течение всего периода наблюдения отмечалось статистически значимое снижение СРПВ во всех группах терапии, вне зависимости от дозировки получаемого препарата (рис. 7), и к концу исследования СРПВ составила $9,98 \pm 0,91$ м/с.

Оценка безопасности и переносимости АГТ

При оценке безопасности и переносимости АГТ были проанализированы данные всех пациентов, начавших лечение. В ходе исследования зарегистрировано несколько различных событий безопасности у 2 (2,5%) пациентов. Нежелательные явления/особые ситуации послужили основанием для отмены у 1 пациента (кашель) и снижением дозировки АГП у 1 пациента (отеки лодыжек).

Влияние терапии амлодипина/индапамида/периндоприла на ряд биохимических показателей представлено в таблице 3. Так, содержание в плазме крови холестерина, липопротеидов низкой плотности статистически значимо снижается на фоне терапии с применением Трипликсама. Положительные изменения липидного спектра крови могут быть обусловлены получаемой сопутствующей липидснижающей терапией. Так, на момент включения в программу 39,7% пациентов получали статины. Не отмечалось значимых различий в содержании в крови глюкозы, калия, мочевой кислоты и на фоне терапии ФК амлодипина/индапамид/периндоприл, что свидетельствует об отсутствии негативного метаболического влияния на фоне терапии ФК амлодипина/индапамида/периндоприла.

Обсуждение

Основной задачей данного исследования являлось изучение эффективности и переносимости тройной терапии ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с неэффективной предшествующей АГТ.

Популяция пациентов, включенных в исследование, преимущественно представлена лицами в воз-

расте от 40 до 79 лет, с преобладанием АГ 1 и 2 степени и наличием множественных факторов риска.

Характеристика выборки больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [7-13]. Исходный средний уровень САД и ДАД на момент включения пациентов в программу свидетельствовал об отсутствии эффективного контроля АД, несмотря на то, что на момент включения в программу пациенты уже получали 3 и более групп препаратов. Анализ предшествующей терапии показал низкую частоту (31%) использования ФК.

Назначение пациентам с АГ тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, уже начиная со 2-го визита, приводило к значимому снижению САД и ДАД. Среднее абсолютное снижение САД в течение 24 нед. приема Трипликсама составило 39,6 мм рт.ст., ДАД — 17,9 мм рт.ст., что согласуется с данными, полученными в других исследованиях с тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [11]. При этом необходимо подчеркнуть, что эффективность терапии нарастала от визита к визиту, но не было зафиксировано ни одного случая артериальной гипотензии с клинической симптоматикой.

ФК амлодипина/индапамида/периндоприла показала достаточно высокую антигипертензивную активность: уже к 12 нед. наблюдения ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. достигли 100% пациентов, ЦУ АД $< 130/80$ мм рт.ст. — 72%, а к концу 24 нед. у всех пациентов отмечался оптимальный ЦУ АД $< 130/80$ мм рт.ст., что согласуется с полученными данными в других российских программах [11-13]. Так, в российской наблюдательной программе ТРИКОЛОР применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла через 12 нед. терапии сопровождалось достижением уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. у 93,4% пациентов, а ЦУ АД $< 130/80$ мм рт.ст. — у 67,8%. Такая высокая частота достижения ЦУ АД на тройной АГТ согласуется с позицией Европейских и Российских рекомендаций по ведению пациентов с АГ по ранней интенсификации терапии [5, 6].

Достижение целевого АД в ходе исследования сопровождалось небольшим, но достоверным снижением ЧСС, независимо от приема БАБ. Таким образом, можно предполагать, что отчасти снижение ЧСС стало следствием снижения АД.

Анализ изменений СМАД подтвердил высокую эффективность препарата Трипликсам в нашем исследовании. По данным СМАД среднедневное АД значимо снизилось с $153,9 \pm 9,04/8,38 \pm 9,18$ до $120,3 \pm 4,7/73,4 \pm 4,7$ мм рт.ст. через 24 нед. терапии Трипликсамом. Аналогичные закономерности выявлены и для средненочных значений АД. Равномерное снижение АД от визита к визиту в дневные и ночные

часы свидетельствует о стабильности антигипертензивного эффекта.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной ангиопротекции, что позволяет снижать риск ССО АГ и тем самым улучшать прогноз. Действие иАПФ, в основном, связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, блокаторы медленных кальциевых каналов снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а индапамид снижает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки. Имеются данные, что увеличение такого показателя АЖ, как СРПВ, на 1 м/с повышает на 15% риск сердечно-сосудистой смертности [14], а у пациентов с АГ возрастание СРПВ на 5 м/с связывают с уменьшением продолжительности жизни на 10 лет [15]. СРПВ предположительно является более сильным предиктором ССО, чем курение, уровень глюкозы крови, общий холестерин и другие факторы риска. Выявление повышенных значений параметров АЖ позволяет избежать недооценки риска развития ССО [16].

Одним из важных результатов исследования является положительное влияние ФК амлодипина/индапамида/периндоприла на показатели сосудистой жесткости. Статистически значимое снижение в течение периода наблюдения центрального САД и ДАД в аорте, уменьшение значений ПДА, как на плечевой артерии, так и снижение СРПВ в аорте, отражают дополнительный органопротективный эффект АГТ препарата Трипликсам. Терапевтический регресс органических поражений, оцениваемый по изменениям показателей АЖ, от-

ражает потенциал снижения ССЗ и летальности и позволяет мониторировать эффективность используемых режимов лечения.

Лечение препаратом Трипликсам хорошо переносилось пациентами. Полученные данные по профилю безопасности соответствуют известному профилю безопасности препарата и характеристике включенных больных [11-13]. Можно отметить крайне низкую частоту развития отеков лодыжек, несмотря на то, что каждый третий пациент получал максимальные дозы амлодипина в составе комбинации.

В нашем исследовании изучаемая ФК амлодипина/индапамида/периндоприла показала хорошую метаболическую нейтральность при применении в течение 6 мес.

Заключение

Оптимизация АГТ с использованием ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам) приводит к быстрому и стабильному, по данным СМАД, снижению клинического АД, позволяет быстро достичь ЦУ АД, положительно влияет на параметры АЖ, обладает метаболической нейтральностью, способствуя значительному повышению приверженности к АГТ.

Таким образом, терапия АГ ФК, в частности, тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам), является одним из наиболее перспективных направлений АГТ для улучшения контроля АД и снижения риска ССО.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Поросова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;7(31):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines of Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Systemic Hypertension. 2010;3:5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии/Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5-26.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;(39):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Adv Ther. 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
- Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
- Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
- Lutai MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group TRIUMF. The effectiveness of combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: the results of the TRIUMF multicenter study. Ukrainian Journal of Cardiology. 2016;4:17-28.
- Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA; on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного

- исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
12. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
13. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL, Levin AM. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). *Kardiologiya*. 2020;60(5):62-73. (In Russ.) Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). *Кардиология*. 2020;60(5):62-73. doi:10.18087/cardio.2020.5.n1149.
14. Nedogoda SV, Chalyabi TA. Arterial stiffness and pulse wave velocity: new risk factors for cardiovascular disease and targets for pharmacotherapy. *Bolezni Serdtsa i Sosudov = Diseases of Heart and Vessels*. 2006;4:21-32. (In Russ.) Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Болезни сердца и сосудов*. 2006;4:21-32.
15. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009;27(3):461-7. doi:10.1097/hjh.0b013e3283220ea4.
16. Korneva VA, Kuznetsova TY. Assessment of arterial wall stiffness by 24-hour blood pressure monitoring. *Ter Arkh*. 2016;88(9):119-24. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторингировании артериального давления. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):119-24. doi:10.17116/terarkh2016889119-124.

Возможность мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: тромбоэластометрия и эхокардиография

Кецко Ю.Л.¹, Терешина О.В.²

Цель. Определить эффективность тромбоэластометрии (ТЭМ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) для мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Произведён анализ лечения 92 пациентов с COVID-19. Пациенты были разделены на две группы. В контрольной группе (n=30) антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином (НФГ) проводилась под контролем показателей лабораторного гемостаза. В исследуемой группе (n=62) антикоагуляцию поддерживали внутривенной перфузией НФГ под контролем лабораторного гемостаза, ЭхоКГ (Philips, Epiq 5) и ТЭМ (ROTEM® delta). При ЭхоКГ определяли время ускорения потока в легочной артерии (АТ), наличие мид-систолической зазубрины (SN). Методом ТЭМ исследовались показатели внешнего (EXTEM) и внутреннего (INTEM) каскадов, дифференциальных тестов (FIBTEM, HEPTEM) коагуляции. Статистический анализ произведён расчётом: показателей непараметрической статистики, сравнений различий в группах (критерий Манна-Уитни), качества взаимосвязи исследуемых переменных (AUC), расчётом формул регрессии.

Результаты. Был определён высокий уровень корреляции между показателями ЭхоКГ и ТЭМ, рассчитаны их уровни, связанные с позитивным прогнозом заболевания (АТ >113,5 мс, AUC 0,979, p<0,0001; отсутствие SN, AUC 0,931, p<0,0001; FIBTEM ML (60 мин) >1,12%, AUC 0,971, p<0,0001; INTEM ML (60 мин) >2,01%, AUC 0,941, p<0,0001; EXTEM ML (60 мин) >1,4%, AUC 0,934, p<0,0001; MCFib не >26 мм, AUC 0,954, p<0,0001; MCFin не >56,6 мм, AUC 0,938, p<0,0001; MCFex не >47,9 мм, AUC 0,838, p<0,0001). У 33,9% пациентов исследуемой группы на основании динамики показателей была выявлена резистентность к гепаринотерапии. В связи с чем была использована комбинированная терапия НФГ и оральными антикоагулянтами (НОАК) с последующим переходом на НОАК. В контрольной группе использование искусственной вентиляции легких — 50%, летальность — 36,6%, инфаркт миокарда — 13,3%, тромбоз глубоких вен — 6,6%, тромбоэмболия легочной артерии — 6,6% пациентов. В исследуемой группе пациентов: искусственная вентиляция легких — 12,9%, инфаркт миокарда — 4,8% пациентов, летальность — 8,1%.

Заключение. Динамическая оценка показателей ЭхоКГ и ТЭМ позволила мониторировать процесс легочного тромбообразования, достоверно снизить

осложнения, использование искусственной вентиляции легких и летальность у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, антикоагулянтная терапия, ЭхоКГ, тромбоэластометрия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Медицинский университет Реавиз, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Кецко Ю.Л. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-2749-8692, Терешина О.В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии Института последиplomного образования, зав. отделением функциональной диагностики Клиник СамГМУ, ORCID: 0000-0003-0382-3363.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ovpis@yandex.ru

НОАК — прямые пероральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ПЖ — правый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ТЭМ — тромбоэластометрия, ЭхоКГ — эхокардиография, АТ — время ускорения потока в легочной артерии, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 02.12.2021

Рецензия получена 06.01.2022

Принята к публикации 10.01.2022



Для цитирования: Кецко Ю.Л., Терешина О.В. Возможность мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: тромбоэластометрия и эхокардиография. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4844. doi:10.15829/1560-4071-2022-4844

Anticoagulant therapy monitoring in COVID-19 patients in the intensive care unit: thromboelastometry and echocardiography

Ketsko Yu. L.¹, Tereshina O. V.²

Aim. To determine the effectiveness of thromboelastometry (TEM) and echocardiography for anticoagulant therapy monitoring in patients with COVID-19.

Material and methods. We analyzed treatment regimen of 92 patients with COVID-19. The patients were divided into two groups. In the control group (n=30), anticoagulant therapy with unfractionated heparin (UFH) was carried out under laboratory control of coagulation parameters. In the experimental group (n=62), anticoagulation was maintained by intravenous UFH under control of coagulation, echocardiography (Philips, Epiq 5) and TEM (ROTEM® delta). Echocardiography determined the pulmonary artery acceleration time (AT), mid-systolic notching (SN). The TEM method was used to study external (EXTEM) and internal (INTEM) pathways, differential tests (FIBTEM, HEPTEM) of coagulation. Statistical analysis was performed by calculating non-parametric statistics parameters, comparisons of differences in groups (Mann-Whitney test), area under the curve (AUC), and regression equations.

Results. A high correlation level between echocardiographic and TEM parameters was determined. Their levels associated with a positive prognosis were calculated (AT>113,5 ms., AUC 0,979; p<0,0001; no SN, AUC 0,931; p<0,0001; FIBTEM ML

(60 min) >1,12%, AUC 0,971, p<0,0001; INTEM ML (60 min) >2,01%, AUC 0,941, p<0,0001, EXTEM ML (60 min) >1,4%, AUC 0,934, p<0,0001; MCFib not >26 mm, AUC 0,954; p<0,0001; MCFin not >56,6 mm, AUC 0,938; p<0,0001; MCFex not >47,9 mm, AUC 0,838, p<0,0001). In 33,9% of patients in the experimental group, heparin resistance was detected. In this connection, combined therapy with UFH and direct oral anticoagulants (DOACs) was used, followed by the switch to DOACs. In the control group, artificial ventilation was used in 50% of patients, mortality — 36,6%, myocardial infarction — 13,3%, deep vein thrombosis — 6,6%, pulmonary embolism — 6,6%, while in the experimental group, mechanical ventilation — 12,9%, myocardial infarction — 4,8%, mortality — 8,1%.

Conclusion. The dynamic assessment of echocardiography and TEM parameters made it possible to monitor pulmonary thrombosis processes, significantly reduce complications, the use of artificial ventilation and mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, anticoagulant therapy, echocardiography, thromboelastometry.

Relationships and Activities: none.

¹Reaviz Medical University, Samara; ²Samara Medical State University, Samara, Russia.

Ketsko Yu. L. ORCID: 0000-0002-2749-8692, Tereshina O. V.* ORCID: 0000-0003-0382-3363.

*Corresponding author: ovpis@yandex.ru

Received: 02.12.2021 Revision Received: 06.01.2022 Accepted: 10.01.2022

For citation: Ketsko Yu. L., Tereshina O. V. Anticoagulant therapy monitoring in COVID-19 patients in the intensive care unit: thromboelastometry and echocardiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4844. doi:10.15829/1560-4071-2022-4844

Наиболее важным патогенетическим компонентом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является повреждение эндотелия сосудов, сопровождающееся имунотромбозом легких и аномальной активацией системы свертывания крови [1]. Исходя из ориентации вируса SARS-CoV-2 на альвеолоциты, тромботические поражения лёгочных артериол с последующим нарушением распределения вентиляции и перфузии являются основной причиной прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома, ранней причиной тяжелых гипоксических нарушений, приводящих к возникновению синдрома полиорганной недостаточности и летальных исходов [2].

Прогнозирование и раннее выявление тромбообразования в бассейне лёгочной артерии особенно важно для начала своевременной и адекватной антикоагулянтной терапии. В целом это сводится к выявлению сниженных показателей активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, высоких уровней фибриногена и D-димера [3]. Наличие этих маркеров было связано с худшими клиническими исходами [4] и лишь косвенно свидетельствовало об активном процессе тромбообразования в лёгочной сосудистой системе.

Течение и исход заболевания коррелировали с кумулятивной частотой венозной тромбоэмболии, несмотря на применение профилактических [5] и терапевтических доз антикоагулянтов [6].

Однако традиционные лабораторные коагуляционные тесты не отражают стадий и динамики гемостаза у пациентов с COVID-19 и не дают интегральной оценки тяжести тромбоза [7]. Преимущество вязкоупругого тестирования крови (TEG, ROTEM) по сравнению с традиционными коагуляционными тестами заключается в более раннем выявлении гиперкоагуляции, заинтересованности каскадов свертывания с возможностью прогнозирования тромботических осложнений [7].

Ультразвуковую диагностику обычно используют у госпитализированных пациентов со средней и тяжелой формами COVID-19 для выявления тромбоза периферических вен, перегрузки правого желудочка (ПЖ), нарушений движения стенки, что позволяет рассчитать гемодинамические параметры у пациентов в критическом состоянии. Стандартные эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки перегрузки и/или дисфункции ПЖ включают увеличение размеров ПЖ, уплощение межжелудочковой перегородки, дисфунк-

цию ПЖ, оцениваемую по систолической экскурсии или систолической скорости кольца трехстворчатого клапана, и расширение нижней полой вены.

Таким образом, несмотря на большое количество разносторонних исследований у данной категории больных, мы не имеем алгоритма ранней диагностики, связывающего лёгочно-сердечную дисфункцию с активным лёгочным тромбообразованием. В связи с большим потоком пациентов, это требует мультидисциплинарного подхода, основанного на использовании высокоинформативных скрининговых методов диагностики [8].

Целью исследования явилось определение эффективности сочетанного использования показателей ЭхоКГ и ROTEM для скрининга и коррекции антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Мы ретроспективно проанализировали клиническое ведение 92 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии COVID-госпиталя. Диагноз COVID-19 был подтверждён методами полимеразной цепной реакции или иммуноферментного анализа. Демографические параметры оценивались по возрасту, полу, длительности заболевания до госпитализации, степени тромбоэмболического риска, степени поражения легких (компьютерная томография). Лабораторный анализ включал исследование: показателей общего анализа крови (абсолютное количество лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютное количество и процент лимфоцитов, соотношение нейтрофилы/лимфоциты), уровня С-реактивного белка (СРБ), коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген, D-димер), показателей тромбоэластометрии (ТЭМ) и эхо-индексов.

Пациенты были разделены на две группы в соответствии с методами проводимой антикоагулянтной терапии и оценки гемостаза. В первую группу (контрольная группа, 30 пациентов) вошли пациенты, антикоагулянтная терапия которых проводилась терапевтическими дозами нефракционированного гепарина (НФГ) в соответствии с массой тела (дальтепарин натрия, 100 МЕ/кг массы тела, 2 раза/сут., подкожно) в соответствии с национальными рекомендациями [9] и контролировалась лабораторными коагуляционными тестами.

Таблица 1

Общие и лабораторные показатели контрольной и исследуемой групп пациентов

Переменные	Референтный интервал	Контрольная группа	25-75P*	Исследуемая группа	25-75P	M-U**, p-уровень
Пациенты, n		30		62		
Женщины, n (%)		14/30 (46,6)		27/62 (43,5)		0,67
Возраст, годы		67,50	53-78	64,00	61-67	0,49
Длительность болезни, сут.		7,5	4-10	9,5	7-13	0,02
IMPROVE, баллы		3,0	3-3	3,0	3-3	0,90
СТ-поражение						
СТ-1, n (%)		4/30 (13,3)		14/62 (22,6)		
СТ-2, n (%)		15/30 (50,0)		26/62 (41,9)		
СТ-3, n (%)		3/30 (10,0)		12/62 (19,4)		
СТ-4, n (%)		8/30 (26,7)		10/62 (16,1)		
Клетки крови						
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,4-11,3	7,60	5,1-9,8	7,90	5,6-9,78	0,49
Лимфоциты, %	25-40	14,95	9,4-23	13,40	7,5-20	0,31
Нейтрофилы, %	45-72	68	62-74	72	67-84	0,41
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	0,78-3,53	4,51	5,33-3,61	5,32	4,9-5,81	0,024
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	136-393	305	294-320	296	270-312	0,15
Белок острой фазы воспаления						
СРБ, мг/л	<5	121,15	64,80-157,8	119,35	41,10-164,35	0,31
Коагуляция						
АЧТВ, сек	28-40	38,80	32,85-45,52	44,20	38,6-58,45	0,46
ПВ, сек	11-15	13,10	12,05-14,08	14,80	14,27-15,8	0,38
Фибриноген, г/л	2-4	4,93	4,88-5,52	7,31	5,02-8,82	0,0036
D-димер, мг/л	<0,5	2,025	1,26-2,80	0,95	0,44-1,49	0,0212
Антитромбин III, %	90-124	97,6	95,3-99,1	95,12	93,6-97,03	0,34
Анализ газов крови						
SaO ₂ , %	92-99	92,00	89-95	88,00	86-91	0,0015
PaO ₂ , мм рт.ст.	92-98	69,00	54-77	45,50	42-56	0,0005
PaCO ₂ , мм рт.ст.	35-45	27,50	23,00-33,00	35,00	28,00-42,00	0,0023
PaO ₂ /FiO ₂	>300	150,00	105-203	138,50	135-141	0,032

Примечание: * — интерквартильный интервал, **M-U — критерий Манна-Уитни.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, СРБ — С-реактивный белок.

Во второй группе пациентов (исследуемая группа, 62 пациента) антикоагулянтную терапию проводили НФГ (в вену перфузионно, 12-14 ЕД/кг/ч) с дополнительными вариантами скрининга (ТЭМ, ЭхоКГ), возможность которого определила техническая оснащенность COVID-госпиталя. Выбор перфузионного использования НФГ был связан с лёгкой управляемостью, широким спектром действия (антитромботическое, антикоагулянтное, фибринолитическое, антимикробное, противовирусное, противовоспалительное) [10].

Основными исследуемыми показателями ЭхоКГ были время ускорения потока в лёгочной артерии (АТ — acceleration time) и наличие/отсутствие систолической зазубрины на потоке в легочной артерии (SN — systolic notch). Эти критерии входят в триаду признаков у пациентов для диагностики тромбоэмболии легочной артерии: повышение давления в легочной артерии не >60 мм рт.ст., умень-

шение АТ, появление систолической зазубрины на потоке в легочной артерии. Показатель АТ является надёжным показателем лёгочной гемодинамики даже в качестве одного параметра. По данным инвазивных гемодинамических исследований, АТ предсказуемо сокращается с увеличением лёгочного сосудистого сопротивления [11, 12]. У пациентов с COVID-19, видимо, оба механизма уменьшают АТ: первичные тромботические и тромбоэмболические процессы в неясных пропорциях.

При проведении ТЭМ были исследованы внешний (EXTEM) и внутренний (INTEM) каскады коагуляции, была оценена эффективность гепарина (HEPTEM). Значение фибрина в сформированном сгустке оценивали с помощью теста FIBTEM. Были проанализированы следующие параметры ТЭМ: время коагуляции (CT ins) — время от начала теста до достижения амплитуды сгустка (плотности сгустка) 2 мм; время образования сгустка (CFT) характери-

Таблица 2

Результаты ТЭМ и эхо-тестов исследуемой группы пациентов

Параметры ROTEM	Референтный интервал	Исследуемая группа	25-75P*
INTEM CT, сек	100-240	118	74,26-142,54
EXTEM CT, сек	38-79	54	30,46-78,87
FIBTEM CT, сек	38-79	114	82,16-148,14
INTEM CFT, сек	30-110	42	29,68-57,16
EXTEM CFT, сек	34-159	39	27,5-52,00
FIBTEM CFT, сек	-	46	18,16-71,12
INTEM A5, мм	38-57	67	52,61-82,05
EXTEM A5, мм	34-55	69	55,00-83,11
FIBTEM A5, мм	8-17	43	28,6-62,00
INTEM A10, мм	44-66	70	58,62-82,40
EXTEM A10, мм	43-65	73	67,13-78,25
FIBTEM A10, мм	9-23	39	33,30-44,12
INTEM MCF, мм	50-71	77	71,5-82,34
EXTEM MCF, мм	50-72	82	78,75-86,25
FIBTEM MCF, мм	10-25	42	36,75-46,00
INTEM ML (60 мин), %	3,5-15	3,10	1,5-3,67
EXTEM ML (60 мин), %	3,5-15	2,4	1,92-3,72
FIBTEM ML (60 мин), %	3,5-15	0,69	0,23-1,21
Эхо-параметры			
AT, мс	136-153	52,08	38,16-73,92
SN, %	0	29	

Примечание: * — интерквартильный интервал.

Сокращение: AT — время ускорения потока в легочной артерии.

зуется временем от 2 до 20 мм; максимальная плотность сгустка (MCF); AX представляет амплитуду плотности сгустка за X мин; LIX характеризует фибринолиз по оставшейся плотности сгустка в процентах от MCF через X мин. Исследования ТЭМ проводили ежедневно до появления признаков нормокоагуляции (5,15 сут.; 25-75P: 3,25-6,043, M-U, $p < 0,0001$). Оценка состояния пациента проводилась с учётом клинической картины, газового состава крови, лабораторных данных, эхо-индексов.

Однако у 21/62 пациентов (33,9%) исследуемой группы по показателям лабораторного гемостаза и ТЭМ необходимого антикоагулянтного эффекта терапии гепарином добиться не удалось. У этих пациентов уровни SO_2 и PaO_2/FiO_2 оставались неизменными или снижались, концентрация фибриногена и D-димера в плазме оставались высокими, не наблюдалось увеличения AT или сохранялась SN. Сохраняющаяся гиперкоагуляция и эхо-признаки повышения лёгочного сосудистого сопротивления без эффекта от повышения дозы (до 18-22 ЕД/кг/ч) были причиной назначения прямых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (апиксабан 10 мг/сут., ривароксабан 20 мг/сут.) в дополнение к антикоагулянтной терапии гепарином. Выбор НОАК определялся риском геморрагических осложнений и наличием острого почечного повреждения (динамика скорости клубочковой фильтрации и часового диуре-

за). Средняя продолжительность комбинированной антикоагулянтной терапии НФГ и НОАК составила 3,75 сут. (2,8-4,23, M-U, $p = 0,053$).

Из-за длительного догоспитального периода противовирусные препараты в лечении пациентов не применялись. Всем пациентам проводилась базовая иммуносупрессия глюкокортикоидами (дексаметазон 20 мг/сут.), с длительностью до снижения до субнормального уровня СРБ (12,34 сут.; 8,64-16,12, M-U, $p = 0,24$). Таргетную терапию проводили блокаторами рецепторов ИЛ-6 (сарилумаб 200-400 мг внутривенно) в соответствии с выявленными критериями “цитокинового шторма” [13] без достоверной разницы в частоте применения (контрольная группа — 13,3%, основная группа — 14,6%; M-U, $p = 0,78$). Антибактериальную терапию назначали пациентам с клиническими и лабораторными признаками сопутствующего бактериального воспаления (суперинфекция). Использование антибактериальной терапии произведено, исходя из клинико-лабораторных данных бактериального воспаления. Выбор эмпирической антибактериальной терапии определялся микробным ландшафтом палаты (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*).

Статистический анализ. Описательная статистика представлена в виде показателей непараметрической статистики (медиана, межквартильный интервал). Различия исследуемых переменных для групп анализировали с помощью критерия Манна-Уитни (M-U).

Таблица 3

Частота осложнений и госпитальная смертность

Осложнения	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Пациенты, n	30	62	
Острый инфаркт миокарда, n (%)	4/30 (13,3%)	3/62 (4,8%)	0,178
ТЭЛА, n (%)	2/30 (6,7%)	-	0,093
Тромбоз глубоких вен, n (%)	2/30 (6,7%)	-	0,093
Тромботические осложнения всего, n (%)	8/30 (26,7%)	3/62 (4,8%)	0,0038
Госпитальная летальность, n (%)	11/30 (36,6%)	5/62 (8,1%)	0,0010
СПОН, n (%)	8/30 (26,6%)	5/62 (8,06%)	0,0208

Сокращения: СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 4

Показатели, связанные с прогнозом у пациентов в исследуемых группах пациентов

Переменная	Optimum cut-off	AUC	SE	95% ДИ	p	Sensit	Specific
Контрольная и исследуемая группы пациентов							
Фибриноген, г/л	4,93	0,87	0,10	от 0,69 до 0,94	<0,0001	80,74	100,00
D-димер, мг/л	1,62	0,76	0,09	от 0,48 до 0,81	0,047	64,71	75,00
SaO ₂ , %	92	0,72	0,066	от 0,62 до 0,81	0,0005	70,15	76,00
СРБ, мг/л	127,4	0,70	0,057	от 0,59 до 0,79	0,0004	56,92	84,00
Лимфоциты, %	14,7	0,68	0,06	от 0,58 до 0,77	0,0022	58,21	80,00
КТ-поражение	2	0,68	0,057	от 0,58 до 0,77	0,0012	32,84	92,00
Исследуемая группа пациентов							
ЭхоКГ, АТ, мс	68,4	0,979	0,014	от 0,90 до 0,99	<0,0001	96,20	100,00
FIBTEM ML (60 мин), %	0,1	0,971	0,016	от 0,89 до 0,99	<0,0001	94,12	100,00
FIBTEM MCF, мм	38	0,954	0,025	от 0,86 до 0,99	<0,0001	88,24	100,00
INTEM ML (60 мин), %	0,96	0,941	0,022	от 0,85 до 0,98	<0,0001	78,00	100,00
EXTEM ML (60 мин), %	0,1	0,934	0,032	от 0,84 до 0,98	<0,0001	98,04	72,73
INTEM MCF, мм	73	0,938	0,032	от 0,84 до 0,98	<0,0001	84,31	90,91
ЭхоКГ, SN, %	0,01	0,931	0,024	от 0,83 до 0,98	<0,0001	86,27	100,00
EXTEM MCF, мм	73	0,848	0,088	от 0,73 до 0,92	<0,0001	80,00	81,82
СРБ, мг/л	125,3	0,796	0,060	от 0,67 до 0,88	<0,0001	63,27	100,00
SaO ₂ , %	92	0,789	0,091	от 0,66 до 0,88	0,0016	80,39	72,73

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, СРБ — С-реактивный белок, ЭхоКГ — эхокардиография, АТ — время ускорения потока в легочной артерии, AUC — площадь под кривой, Optimum cut-off — значение "отсечки", SE — стандартная ошибка, Sensit — чувствительность, Specific — специфичность.

Качество связи исследуемых переменных с летальным исходом в отделении реанимации и интенсивной терапии определяли методом бинарной логистической регрессии с расчётом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности, а также составлением уравнения регрессии. Вероятность ошибки, не превышающая 5% ($p < 0,05$), считалась значимой. Анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Amos Statistics V21.0 на платформе Windows.

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

Результаты

Представлены демографические, лабораторные данные обеих исследуемых групп пациентов (табл. 1).

Результаты скрининговых исследований ТЭМ и ЭхоКГ, используемые у пациентов исследуемой группы представлены в таблице 2.

Ближайшие результаты. Неинвазивная вентиляция легких в виде кислорода с высоким потоком была использована при лечении всех пациентов на раннем этапе респираторной поддержки (AIRVO-2, Fisher & Paykel). В контрольной группе 15 из 30 пациентов (50%) были переведены на искусственную вентиляцию легких. В исследуемой группе перевод на инвазивную вентиляцию легких проведён у 8 из 62 пациентов (12,9%). Продолжительность неинвазивной вентиляции в контрольной группе составила 87,29 ч (68-92, M-U, $p < 0,0001$) и 102,6 ч (72,42-104,23, M-U, $p < 0,001$) в исследуемой группе.

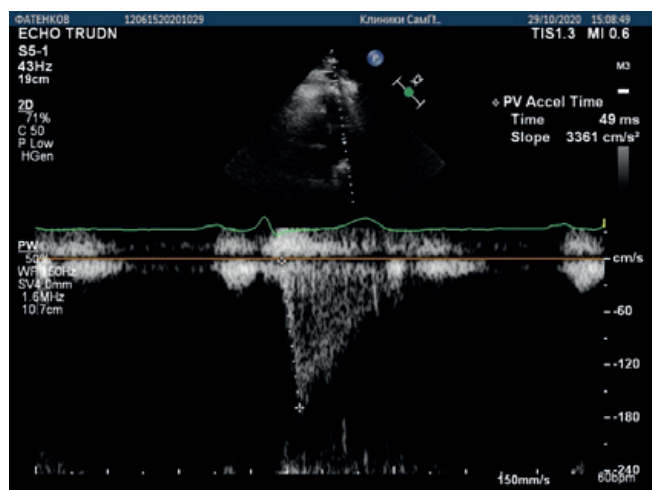


Рис. 1. Исходные показатели ЭхоКГ.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера. Время ускорения потока укорочено и составляет 49 мс. На потоке регистрируется несколько мидистоллических зазубрин.

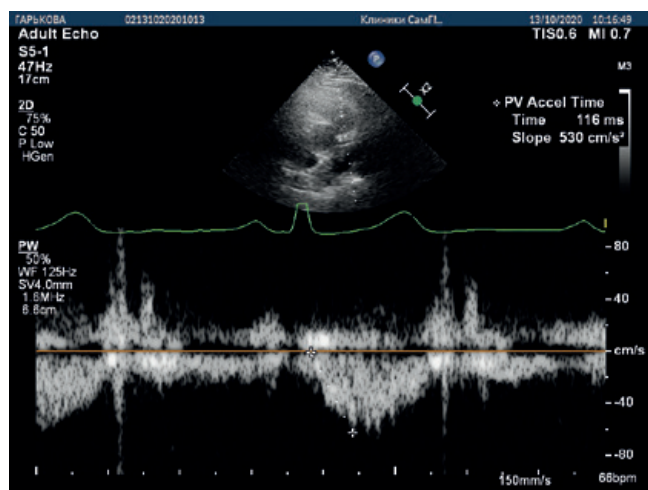


Рис. 2. Показали ЭхоКГ через 5 сут. проведения антикоагулянтной терапии.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера с интервалом 5 сут. Время ускорения потока увеличилось и составляет 116 мс.

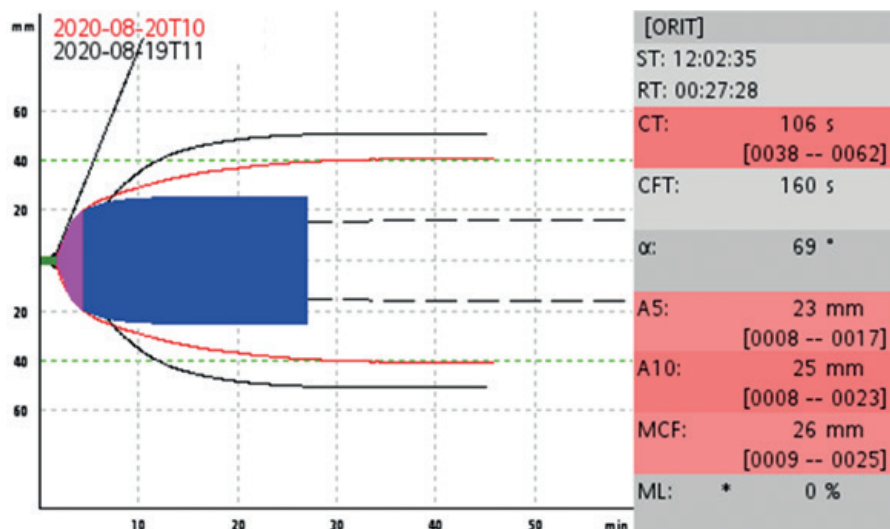


Рис. 3. Динамика показателей ТЭМ при антикоагулянтной терапии.

Тромботические осложнения в контрольной группе были следующие: острый инфаркт миокарда — у 4 пациентов (13,3%), тромбоз глубоких вен — у 2 пациентов (6,7%), тромбоэмболия легочной артерии — у 2 пациентов (6,7%). В исследуемой группе острый инфаркт миокарда был диагностирован у 3 пациентов (4,8%). Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов контрольной группы составила 8,10 сут. (7,4–14,63), летальность составила 36,6% (11 пациентов). В исследуемой группе эти показатели составили — 12,36 сут. (10,8–21,62, M-U, $p < 0,0001$) и 8,1%, соответственно (табл. 3).

Обсуждение

Пациенты исследуемой группы имели более длительный догоспитальный период (M-U, $p = 0,02$).

По лабораторным данным, достоверные различия в группах касались уровня отношения нейтрофилы/лимфоциты (M-U, $p = 0,024$), показателей гиперкоагуляции: фибриноген (M-U, $p = 0,0036$), D-димер (M-U, $p = 0,0212$). Пациенты исследуемой группы были более отягощены дыхательной недостаточностью (PaO_2 45,5–69,00 мм рт.ст., M-U, $p = 0,0005$; PaO_2/FiO_2 138,50–150,0, M-U, $p = 0,032$).

Путём логистического регрессионного анализа определены показатели, достоверно связанные с исходом у пациентов в группах. Для контрольной группы по степени значимости это: уровни фибриногена, D-димера, сатурация артериальной крови, СРБ, процентное содержание лимфоцитов, степень КТ-поражения легких. В исследуемой группе наибольшую прогностическую значимость имели значения скрининговых тестов: ЭхоКГ и ТЭМ. Укорочение

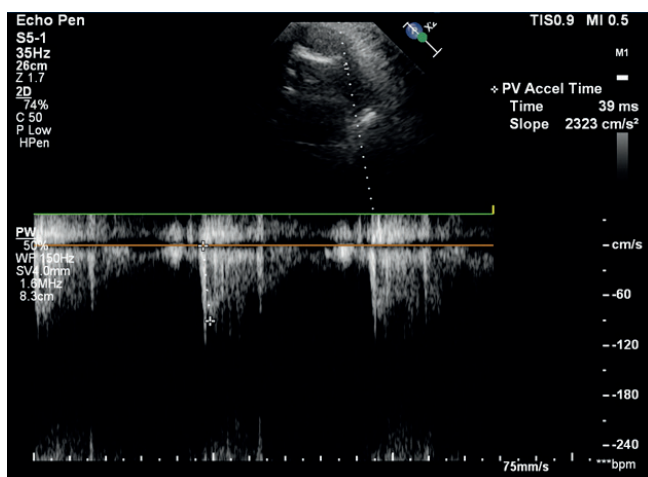


Рис. 4. Исходные показатели ЭхоКГ в группе пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера. Время ускорения потока укорочено и составляет 39 мс. На потоке регистрируется несколько мидистоллических зазубрин.

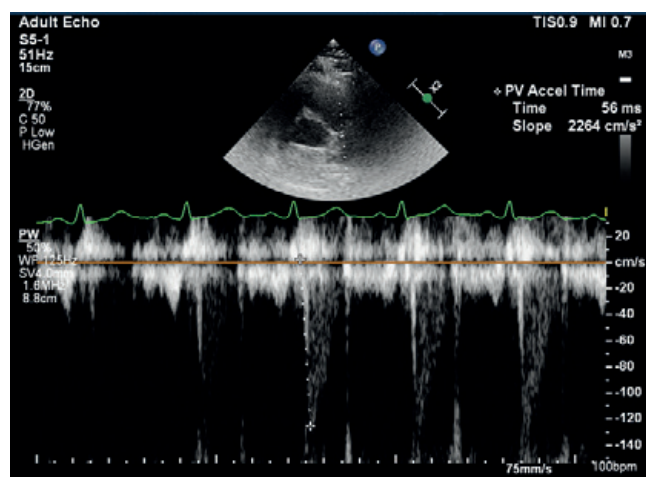


Рис. 5. Показали ЭхоКГ через 5 сут. в группе пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера с интервалом 5 сут. Время ускорения потока укорочено и составляет 56 мс. На потоке регистрируется несколько мидистоллических зазубрин.

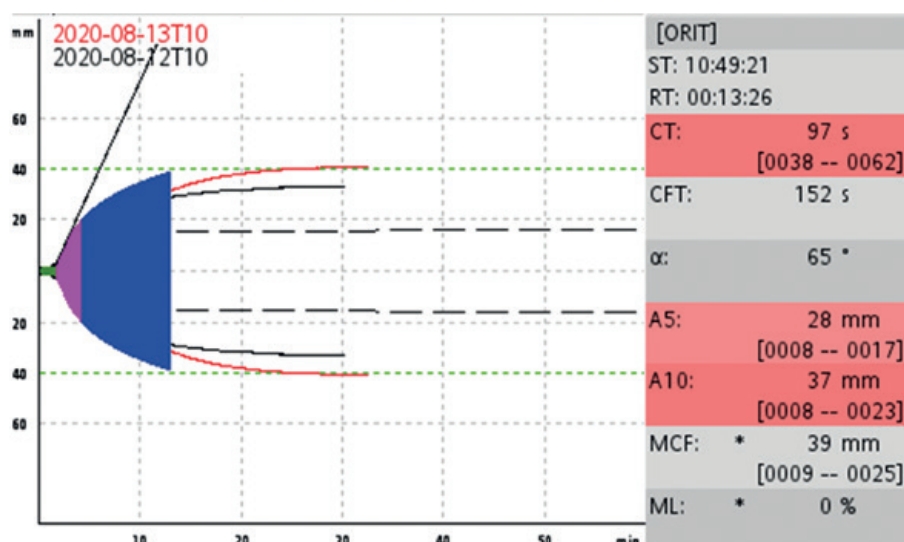


Рис. 6. Динамика показателей ТЭМ в группе пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией.

времени ускорения потока в лёгочной артерии (AT, AUC 0,979, $p < 0,0001$), показатели активности фибринолиза (FIBTEM ML (60 мин), AUC 0,971, $p < 0,0001$; INTEM ML (60 мин), AUC 0,941, $p < 0,0001$; EXTEM ML (60 мин), AUC 0,934, $p < 0,0001$), характеристика плотности сгустка (FIBTEM MCF, AUC 0,954, $p < 0,0001$; INTEM MCF, AUC 0,938, $p < 0,0001$) имели высокую достоверную прогностическую значимость с исходом заболевания (табл. 4).

Регрессионным анализом было определено, что значения AT $\geq 113,5$ мс ($R^2=0,45$, $p < 0,0001$), FIBTEM ML (60 мин) $\geq 1,12\%$ ($R^2=0,47$, $p < 0,0001$), INTEM ML (60 мин) $\geq 2,01\%$ ($R^2=0,42$, $p < 0,0001$), EXTEM ML (60 мин) $\geq 1,4\%$ ($R^2=0,48$, $p < 0,0001$), FIBTEM MCF $\leq 25,78$ мм ($R^2=0,46$, $p < 0,0001$), INTEM MCF $\leq 56,6$ мм

($R^2=0,31$, $p=0,0002$), EXTEM MCF $\leq 47,9$ мм ($R^2=0,16$, $p=0,031$) определяли благоприятный прогноз и предполагали низкие риски тромбообразования на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Динамика результатов эхо-скрининга при проведении антикоагулянтной терапии представлена на рисунках 1 и 2.

Динамический скриншот ROTEM при антикоагулянтной терапии имел показательный характер в направлении эффекта гипокоагуляции (рис. 3). Средняя продолжительность гепаринотерапии до получения необходимого расчётного эффекта составила 5,15 сут. (3,25-6,043, $p < 0,0001$).

Однако у 21 пациентов (33,87%) исследуемой группы мы не получили клинического и желаемого антикоагулянтного эффекта гепаринотерапии: стабильно

высокий уровень фибриногена (6,53 г/л; 5,82-8,12 г/л), D-димера (2,36 мг/л; 1,65-4,22), отсутствие тенденции к увеличению АТ, сохранение SN, отсутствие динамики показателей ТЭМ (рис. 4-6).

В исследуемой группе у 3 пациентов был констатирован острый инфаркт миокарда в течение 4 сут. от начала антикоагулянтной терапии.

Анализом эффективности использования НФГ в данной группе пациентов по изменениям показателей в пробах INTEM — НЕПТЕМ (табл. 5) выявлены достоверные изменения по показателям: CFT (M-U, $p < 0,0001$), A5 (M-U, $p < 0,0001$), A10 (M-U, $p < 0,0001$). Однако уровни этих показателей не соответствовали достижению необходимого гипокоагуляционного эффекта, несмотря на высокий уровень антитромбина III.

Клинико-инструментальные признаки неэффективности антикоагулянтной терапии мы связываем с некупируемым “цитокиновым штормом” путём иммуносупрессивной или таргетной терапии. Эффект комбинированной антикоагулянтной терапии (НФГ + НОАК), возможно, был связан со снижением общей прокоагулянтной активности плазмы.

Мы не отметили геморрагических осложнений и тромбоцитопении, снижения уровня антитромбина III и тромбоцитопении. Основанием к переходу с комбинированной терапии на монотерапию НОАК в исследуемой группе пациентов было достижение необходимых значений АТ (ЭхоКГ), FIBTEM ML (60 мин), INTEM ML (60 мин), FIBTEM MCF (ТЭМ).

Таким образом, наше небольшое исследование отражает динамическое обновление мировых исследований и методических рекомендаций по более агрессивной индивидуализированной стратегии [14] в коррекции нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19. Это связано с постоянным развитием представлений о механизмах тромбообразования,

Таблица 5

**Сравнительный анализ показателей
INTEM — НЕПТЕМ в группе пациентов
с неэффективной антикоагулянтной терапией**

Показатели INTEM — НЕПТЕМ	Референтные значения	Me	25-75P*	M-U, p
CT-in, сек	100-240	234,50	35,95	
CT-hep, сек		224,16	45,92	0,461
CFT-in, сек	30-110	56,50	15,83	
CFT-hep, сек		46,33	5,51	<0,0001
A5-in, мм	38-57	60,33	5,26	
A5-hep, мм		65,00	4,77	<0,0001
A10-in, мм	44-66	68,16	3,10	
A10-hep, мм		71,66	3,43	<0,0001

Примечание: * — интерквартильный интервал.

Сокращение: Me — медиана.

включая повреждение эндотелия, тромбоз и тромбоэмболизацию микрососудистого русла [15].

Заключение

1. Использование показателей ЭхоКГ и ТЭМ позволяет обеспечить раннее выявление тромбоза в бассейне легочной артерии и мониторинг эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

2. Комбинация использования НФГ и НОАК у пациентов с неэффективностью монотерапии гепарином с описанным инструментальным контролем ЭхоКГ и ROTEM значительно снижала частоту сердечных осложнений, необходимость в инвазивной вентиляции легких и относительную смертность.

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

Литература/References

- Ding YQ, Bian XW. Analysis of coronavirus disease-19 (covid-19). Chin J Pathol. 2020;49(4):291-3. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200211-00114.
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol. 2017;39(5):517-28. doi:10.1007/s00281-017-0639-8.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1116-20. doi:10.1515/cclm-2020-0188.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Litjos 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.
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(1):122-4. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001.
- Brummel KE, Paradis SG, Butenas S, Mann KG. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. Blood. 2002;100(1):148-52. doi:10.1182/blood.v100.1.148.
- Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19 associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps? Anesth Analg. 2020;131(5):1324-33. doi:10.1213/ANE.0000000000005147.
- Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19), Version 9 (26.10.2020); Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, P.235. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV, версия 9 (26.10.2020). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. С.235. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
- Tree JA, Turnbull JE, Buttigieg KR, et al. Unfractionated heparin inhibits live wild type SARS-CoV-2 cell infectivity at therapeutically relevant concentrations. Br J Pharmacol. 2021;178(3):626-35. doi:10.1111/bph.15304.
- Granstam SO, Björklund E, Wikström G, et al. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. Cardiovasc Ultrasound. 2013;11:1-7. doi:10.1186/1476-7120-11-7.
- Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, et al. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:687-92. doi:10.1016/j.echo.2011.03.008.
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. Front Immunol. 2020;11:1648. doi:10.3389/fimmu.2020.01648.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-6. doi:10.1111/jth.14810.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMc2007575.



Острый коронарный синдром у пациентов с коронарным шунтированием в анамнезе. Обзор литературы

Барбараш О. Л., Тарасов Р. С., Ганюков В. И.

Инвазивная стратегия ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST является приоритетной, что отражено в современных рекомендациях по ведению данной категории пациентов, с высоким уровнем доказательности (класс I уровень доказательности A). Одним из ограничений в реализации инвазивной стратегии являются выполненные ранее процедуры коронарного шунтирования у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. В данном аналитическом обзоре отражены современные представления об особенностях диагностики и ведения пациентов с острым коронарным синдромом и перенесенным ранее коронарным шунтированием, подходах к реваскуляризации с позиции эффективности и безопасности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

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

Барбараш О. Л. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Тарасов Р. С.* — д.м.н., зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной

и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. отделом хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9704-7678.

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

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — отношение рисков, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — значимые неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Рукопись получена 01.09.2021

Рецензия получена 02.11.2021

Принята к публикации 09.01.2022



Для цитирования: Барбараш О. Л., Тарасов Р. С., Ганюков В. И. Острый коронарный синдром у пациентов с коронарным шунтированием в анамнезе. Обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4659. doi:10.15829/1560-4071-2022-4659

Acute coronary syndrome in patients with prior coronary artery bypass grafting. Literature review

Barbarash O. L., Tarasov R. S., Ganyukov V. I.

Invasive management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (ST-ACS) and non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) is a priority and reflected in the current guidelines for management of this category of patients with a high evidence level (class I, level of evidence A). One of the limitations in invasive strategy is prior coronary artery bypass grafting in patients with multivessel artery coronary disease. This analytical review reflects modern ideas about the features of diagnosis and management of patients with acute coronary syndrome and previous coronary artery bypass surgery, approaches to revascularization from the standpoint of efficiency and safety.

Keywords: coronary artery disease, acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

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

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Tarasov R. S.* ORCID: 0000-0003-3882-709X, Ganyukov V. I. ORCID: 0000-0002-9704-7678.

*Corresponding author: roman.tarasov@mail.ru

Received: 01.09.2021 **Revision Received:** 02.11.2021 **Accepted:** 09.01.2022

For citation: Barbarash O. L., Tarasov R. S., Ganyukov V. I. Acute coronary syndrome in patients with prior coronary artery bypass grafting. Literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4659. doi:10.15829/1560-4071-2022-4659

Коронарное шунтирование (КШ) — стандартная процедура у стабильного пациента с многососудистым окклюзионно-стенотическим поражением коронарных артерий, наличием сахарного диабета, сниженной фракцией выброса левого желудочка [1]. Несмотря на существующие зарубежные тенденции к снижению общего количества процедур реваскуляризации миокарда [2, 3], изменение приоритетов в способах реваскуляризации, для российской популяции пациентов с ишемической болезнью сердца

сохраняется ежегодный рост количества проводимых реваскуляризирующих процедур, в т.ч. и КШ [4]. КШ по-прежнему остается наиболее часто выполняемой кардиохирургической процедурой во всем мире, ежегодные объемы которой превышают 200 тыс. изолированных случаев в США и средним показателем 62 операции КШ на 100 тыс. жителей в странах западной Европы [5].

Выполнение открытой реваскуляризации миокарда нацелено на снижение вероятности развития

значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), в т.ч. сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда (ИМ), т.е. улучшение прогноза [1]. Данные метаанализа 100 исследований с включением 93553 пациентов демонстрируют, что стратегия, сочетающая оптимальную медикаментозную терапию с КШ, улучшает выживаемость пациентов (отношение рисков (ОР) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63-0,99) и на 21% снижает риск развития ИМ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,83-0,99), по сравнению с пациентами с медикаментозной терапией [6].

Исследователи единодушны во мнении об изменении “портрета” пациентов, подвергаемых открытой реваскуляризации миокарда. Из года в год увеличивается средний возраст оперируемых пациентов, проявления коморбидности, в т.ч. сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, мультифокального атеросклероза, что отражается в росте доли сочетанных процедур [7-9]. Тем не менее использование менее агрессивных хирургических подходов, совершенствование методов периперационной органной протекции ассоциируется со снижением риска развития неблагоприятных госпитальных и постгоспитальных исходов, увеличением продолжительности жизни этой категории пациентов [10]. Так, в последнее десятилетие в клиническую практику внедрено несколько технологий, направленных на улучшение результатов хирургического вмешательства и снижения их инвазивности. Это, прежде всего, максимальное использование артериальных кондуитов, выполнении КШ без использования искусственного кровообращения, выполнение гибридной коронарной реваскуляризации, использование роботизированной техники и т.д. [3, 11]

Вместе с тем, несмотря на проведенную реваскуляризацию миокарда, у пациента с многососудистым поражением коронарного русла сохраняется риск развития острого коронарного синдрома (ОКС), что отражает естественную историю заболевания как нативных коронарных артерий, так и трансплантата подкожной вены, и его окклюзию в течение 10 лет после операции [8, 12]. Поражение шунтов и прогрессирование атеросклероза в нативных артериях ассоциировано с риском развития повторных ишемических событий, в т.ч. возврата стенокардии (>6% в первый год), ИМ (>7% после 6 лет или более 10% в пределах 10 лет) и смерти (>2% в первый год, повышение от 4 до 9% после 5 лет) [13-15]. Данные о частоте развития ОКС в послеоперационном периоде КШ, а также доли пациентов с КШ среди всех пациентов с ОКС, вариабельны. По результатам регистровых исследований от 10 до 15% пациентов с ОКС имеют в анамнезе перенесенное ранее КШ [16, 17]. Более низкие данные о выявлении в анамнезе КШ приводят другие исследователи, 2-7%, что связано

с особенностью формирования регистров и популяционными различиями [18-20].

Во многих исследованиях сообщается о факте, что ИМ формируется чаще всего из-за поражения шунта, чем нативной коронарной артерии [17, 21]. Кроме того, в течение 1 года после операции шунты усиливают прогрессирование атеросклероза и кальциноза в собственных коронарных артериях [22]. Венозные шунты выступают виновниками ОКС значительно чаще, чем артериальные. Эти данные предопределили стремление современной коронарной хирургии к использованию тотальной артериальной реваскуляризации миокарда [1]. Так, несмотря на достижение полной реваскуляризации миокарда, через 10 лет после хирургического вмешательства только 85% кондуитов из внутренней грудной артерии и 65% трансплантатов подкожной вены остаются функционирующими [21]. К подобным выводам пришли и авторы другого исследования, продемонстрировав в качестве причины ОКС поражения 31% имплантируемых венозных шунтов и всего лишь 6,1% — артериальных [18]. В исследовании, проведенном на базе нашего учреждения (НИИ КПССЗ), было показано, что у значительной части пациентов отмечено прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях (в 60,49% случаев). При этом дисфункция венозных шунтов (большая подкожная вена) имела место у 38,27% пациентов, а дисфункция артериального шунта, левой внутренней грудной артерии, встречалась в 17,28% случаев. Поражение шунтов имело место в бассейнах как левой, так и правой коронарной артерии [19].

Представляют интерес данные российского исследования, в котором показано, что в структуре ОКС, развившегося у пациентов, ранее перенесших КШ, преобладала его форма без подъема сегмента ST (87,65%), преимущественно низкого риска (61,73%), который манифестировал спустя 24 (12; 35) мес. после операции [20]. В данной работе приводится анализ ангиографических находок при проведении коронароангиографии (КАГ) у 121 пациента и ранее перенесенным КШ в сопоставлении с типом с ОКС [18]. Авторы пришли к выводу о том, что поражение шунтов чаще, чем поражение нативного сосуда, проявляется ИМ с подъемом ST (ИМпST). При этом у пациентов с ИМпST в 86% причиной развития ОКС явилось поражение шунта, в то время как у пациентов с ИМ без подъема ST (ИМбпST) поражение шунта выявлено лишь в 68%. Поражение же нативных коронарных артерий было преимущественно в не шунтируемых сосудах (82%). Вместе с тем не все исследователи разделяют мнение о том, что преимущественной причиной развития ОКС является поражение шунтов, а не нативных артерий [21, 23]. Так, в исследовании Stone GW, et al. при ОКС лишь в половине случаев инфаркт-связанным сосудом являлся шунт [24].

Современные рекомендации по ведению пациентов с ОКС, в т.ч. отечественные, после перенесенных КШ рекомендуют инвазивный подход (класс 1A) в ведении таких пациентов [25, 26]. Однако ряд ключевых рандомизированных контролируемых исследований, на результатах которых базируется доказательная база инвазивного подхода при ОКС, исключали пациентов с предшествующим КШ [27-29]. Факт наличия КШ в анамнезе был критерием исключения из ряда важных клинических исследований [29, 30]. Количество пациентов с КШ в анамнезе было ограничено в исследованиях, посвященных ОКС (в исследовании OASIS-5: 1643 из 20078 случаев; в LIPSA-NSTEMI — 41 из 600 больных; в Italian elder ACS — 29 пациентов из 313; в After Eighty Study — 76 из 457) [31-36]. По-видимому, такие ограничения доказательной базы определяются рядом сложностей в диагностике ОКС, верификации инфаркт-связанной артерии, техническими сложностями в реваскуляризации миокарда и сомнениями в отношении ее целесообразности у пациентов с ранее перенесенным КШ.

Прежде всего, все исследователи заявляют о том, что пациенты с предшествующей операцией КШ, как правило, старше, с худшим демографическим профилем, с более сложным и обширным поражением коронарных артерий, с более тяжелыми проявлениями сердечной и почечной дисфункции, анемии и более сложными процедурными характеристиками, что может способствовать более высокой их смертности [37-40]. Госпитальная летальность у этой категории пациентов находится в пределах 5-8%, а вот годовая смертность достигает 30% [41, 42]. Выглядит закономерным, что 30-дневные и годовые исходы у этой группы больных хуже, чем в случаях без предшествующей КШ. В раннее проводимых исследованиях были показаны серьезные различия в показателях госпитальной смертности у пациентов с КШ в сравнении с больными без КШ в анамнезе (9,4 и 2,6%, $p=0,02$), которые сохранялись и через 6 мес. [24]. В случаях с КШ в анамнезе чаще развивался кардиогенный шок, имела место необходимость многососудистого вмешательства и использования вспомогательной поддержки кровообращения [38].

В более поздних исследованиях показано, что после коррекции на возраст и исходную тяжесть пациентов различия в клинических исходах в случаях с наличием и отсутствием КШ в анамнезе нивелировались, независимо от того, на каком сосуде или шунте проводилось вмешательство. Так, зарубежные коллеги оценили результаты лечения 249 больных ИМпST и КШ в анамнезе и не выявили значимых различий в ранней смертности, но этих пациентов отличала 5-летняя смертность по сравнению со случаями без КШ (24,9% vs 14,2%, $p<0,001$) [21]. Хотя следует признать, что эти данные не были подверже-

ны коррекции на возраст и исходную тяжесть больных, кроме того, треть пациентов остались без чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В другом исследовании у 2658 пациентов с ОКС и КШ в анамнезе — более высокая 30-дневная смертность регистрировалась в группе КШ, а после коррективки не было существенного различия между группами в отношении смертности в течение 1 года и места вмешательства (трансплантат или нативный сосуд) [23]. К подобным выводам пришли и другие исследователи, оценивая прогноз у больных ОКС и КШ в анамнезе [14]. При отсутствии различий в 30-дневной смертности и частоте развития MACE пациенты с КШ в течение 3 лет продемонстрировали гораздо более высокую частоту неблагоприятных исходов (36,4% и 21,4%), в первую очередь по частоте реваскуляризации в зоне целевого сосуда и инсульта.

Об отсутствии различий по риску развития кровотечений, повторных госпитализаций и показателей смертности между группами с наличием и отсутствием предшествующей КШ заявлено и в крупном исследовании с включением 47557 пациентов с ИМбпST, у 8790 пациентов из которых в анамнезе имело место КШ [43]. Хотя это исследование включало пациентов как с медикаментозной, так и инвазивной стратегией лечения и не сообщало о долгосрочном наблюдении.

Наконец, в самом крупном по масштабам регистре также заявлено о сопоставимости показателей госпитального прогноза (риск развития MACE, общей летальности, больших кровотечений). Регистровое исследование объединило оценку 7250768 пациентов с ИМ, поступивших в клиники США в период 2004-2015гг. Единственный показатель отличал госпитальный период ведения этих пациентов — частота развития острого нарушения мозгового кровообращения, риск которого у пациентов без предшествующего КШ был ниже (ОР 0,89; 95% ДИ 0,84-0,95; $p<0,001$) [15].

Результаты нашего собственного исследования также демонстрируют удовлетворительные показатели выживаемости для данной категории пациентов. Госпитальная летальность в группе консервативной терапии составила 2,2%, в группе ЧКВ 2,9% ($p=0,84$), годовая выживаемость — 97,8 и 97,1%, соответственно ($p=0,84$). Трехлетняя выживаемость — 93,3 и 94,1%, соответственно ($p=0,89$) [20].

Есть ряд объяснений причин относительно благоприятного течения госпитального периода ИМ у пациентов с перенесенным в анамнезе КШ. Ранее сообщалось, что площадь поражения миокарда (оцененная динамикой маркеров некроза миокарда и появлением на электрокардиограмме зубца Q) у таких пациентов меньше, что объясняют развитием коллатерального кровообращения и, соответственно, уменьшением размеров ИМ. Кроме того, пациенты с КШ имеют более низкую частоту передних ИМ [14].

Вероятно, это можно объяснить хорошими отдаленными результатами проходимости артериального шунта левой внутренней грудной артерии на переднюю нисходящую артерию [44]. Наконец, у части пациентов инфаркт-связанный сегмент в артерии располагается дистальнее трансплантата, в результате чего не формируется обширного ИМ. При развитии окклюзии коронарного шунта перфузия миокарда может быть сохранена через нативный коронарный сосуд [45].

Для пациента с ОКС выявление пораженного сосуда и его реваскуляризация в узкие временные рамки имеет решающее значение в снижении смертности и улучшении клинических результатов. Вместе с тем в отношении пациентов с КШ в анамнезе исходная тяжесть пациента, факт ранее проведенной реваскуляризации миокарда является основанием для менее активного применения инвазивной стратегии лечения, что является отражением ранее описанного феномена — в реальной клинической практике пациенты более высокого риска парадоксально реже подвергаются активной инвазивной стратегии ведения, несмотря на больший потенциал клинической выгоды от агрессивного подхода [46, 47].

Nikolsky E, et al. при сравнении пациентов с ИМпST и КШ в анамнезе описали меньшую частоту выполнения у них ЧКВ, меньшую степень достигнутого кровотока и меньший успех в снижении сегмента ST [15]. В другом исследовании [43] показано, что из 47557 пациентов с ИМбпST факт наличия в анамнезе перенесенного КШ был независимо связан с низкой вероятностью ранней инвазивной КАГ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,83-0,92). В большом американском регистровом исследовании (7,2 млн пациентов с ИМ) доказано, что наличие КШ в анамнезе предопределило направление на КАГ всего лишь половины госпитализированных пациентов. Лишь 50% выполненных КАГ завершились проведением ЧКВ, в то время как факт реваскуляризации у пациентов без КШ в анамнезе был у более 80% пациентов [15]. Напротив, данные еще одного исследования [18] утверждают о возможности выполнения ЧКВ большинству пациентов (90%), причем с успешным вмешательством в 87% при ЧКВ пораженных шунтов и 97% нативных артерий.

Результаты нашего исследования демонстрируют существенный потенциал для применения оптимальной медикаментозной терапии в качестве основной стратегии лечения при ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) низкого и промежуточного риска после операции КШ. Тогда как использование ЧКВ абсолютно оправданно при ОКСпST и ОКСбпST высокого риска. У более чем половины таких пациентов (55,5%) была определена консервативная тактика, 42% получили ЧКВ, и лишь 2,5% направлены на по-

вторное КШ. Целесообразность выбранной тактики лечения была подтверждена показателями трехлетней выживаемости в группах, которая составила 93,3% при медикаментозной терапии и 94,1% в группе ЧКВ ($p=0,89$) [20].

По мнению авторов ряда исследований, успешность вмешательства при выполнении ЧКВ у пациентов с перенесенным КШ ограничена более сложной анатомией коронарного русла, склонностью к внутрисосудистому тромбозу [24, 38]. Объясняя нежелание врачей придерживаться инвазивной стратегии ведения пациентов с ОКС и КШ в анамнезе, высказывается предположение и о том, что наличие у пациентов с КШ большей коморбидности формирует преднамеренный отказ от реваскуляризации как опции, не улучшающей качество жизни у пациентов с коморбидными состояниями, старческой хрупкостью. У части пациентов, по-видимому, еще до, а может быть и во время развития ОКС, была оценена жизнеспособность миокарда и сделан вывод об ее отсутствии. Еще одним ограничением является, по-видимому, выявление инфаркт-связанного сосуда (шунта). Выполнение ЧКВ как в венозном шунте, так и в нативной артерии у пациентов с перенесенным КШ технически сложнее, по сравнению с пациентами, ранее не получавшими КШ. При этом все единодушны в утверждении о том, что успешность процедуры в нативной артерии выше, чем в шунте. Наконец, ряд авторов не удовлетворяют результаты ЧКВ венозных шунтов, которые долгие годы превалировали над артериальными [1]. Все эти аргументы могут быть основанием для отказа в выполнении сложных ЧКВ, когда процедурный риск может считаться выше, чем перспектива преимущества.

Подобная клиническая практика вызвана дефицитом данных по эффективности и безопасности инвазивной стратегии у пациентов с ОКС и ранее перенесенным КШ, а также их противоречивостью. Факт позитивного эффекта ЧКВ на прогноз у пациентов с КШ в анамнезе не является очевидным. Так, в шведском регистре из 10837 пациентов, перенесших КШ, годовая смертность была на 50% меньше у реваскуляризированных пациентов, по сравнению с теми, кого лечили консервативно [48]. Напротив, ретроспективный анализ исследования ASCUTY обнаружил, что 30-дневные и одногодичные риски серьезных сердечно-сосудистых событий были выше у пациентов с предшествующей КШ, прошедших реваскуляризацию, по сравнению с группой консервативной терапии [37]. Подобные выводы были сформулированы и в ходе нескольких современных клинических исследований, демонстрирующих худшие отдаленные результаты применения ЧКВ у пациентов с ОКСбпST с наличием в анамнезе КШ, в отличие от пациентов без предшествующей реваскуляри-

зации [49-51]. В исследовании GRACE 6-месячные исходы по смертности были аналогичными у пациентов с реваскуляризацией, по сравнению с медикаментозным лечением [52].

Одной из причин таких противоречий является отсутствие убедительных данных об эффективности и безопасности инвазивного подхода в зависимости от вмешательства на шунтах или нативных артерий [19]. В качестве одного из таких — исследование Shoaib A, et al., описавших результаты лечения пациентов с ОКС в период с 2007 по 2014 гг. Авторы сравнивали эффекты ЧКВ в трех группах: первая включала пациентов без КШ в анамнезе, вторая — ЧКВ нативных артерий у пациентов с анамнезом КШ, и третья — ЧКВ трансплантата. При этом ни факт предыдущего КШ, ни вид пораженного сосуда (шунт или нативный) не были независимыми предикторами смертности. Однако вмешательство на трансплантате по сравнению с ЧКВ нативной артерии было связано с более высокой частотой MACE в течение 3 лет. К сожалению, авторами не проведен анализ вмешательства отдельно на артериальных и венозных трансплантатах. Хотя следует признать, что в ранних исследованиях частота использования артериальных трансплантатов крайне низка (до 2,5%) [13, 38].

По данным регистра CathPCI у пациентов с предшествующей КШ большая часть ЧКВ выполнена в нативном сосуде, при этом ЧКВ трансплантата было независимо связано с госпитальной летальностью [38]. К подобным выводам пришли и другие авторы [42]. В исследование было включено 4193 пациента с ОКС, при этом у 192 — перенесенное ранее КШ. Выявлено увеличение показателей смертности (6,6% vs 3,3%), 30-дневной смертности (14,3% vs 8,4%), годовой MACE (36,8% vs 24,5%) и годовой смертности (29,8% vs 16,4%) у пациентов с ЧКВ в венозном трансплантате, по сравнению с теми, у кого ЧКВ было в нативной коронарной артерии. Различия в показателях 30-дневной смертности (ОР 2,13; 95% ДИ 1,06-4,26) и 1-годовой MACE (ОР 1,87; 95% ДИ 1,22-2,87) сохранялись и при многофакторном анализе. Однако эти результаты были получены более 10 лет назад и были лимитированы количеством пациентов с предшествующей реваскуляризацией. Близкие результаты были представлены и при анализе National Cardiovascular Data Registry — 11118 пациентов с предшествующей КШ. По данным многофакторного анализа значительно более высокие показатели смертности (ОР 1,3; 95% ДИ 1,18-1,42), ИМ (ОР 1,61; 95% ДИ 1,43-1,82) и повторной реваскуляризации (ОР 1,6; 95% ДИ 1,5-1,7) в течение 3 лет наблюдения регистрировались у пациентов с ЧКВ в трансплантате [38]. При этом большинство операций ЧКВ было выполнено на нативной коронарной артерии (73%).

К важным выводам пришли и авторы 14-летнего PCI регистра в Mayo Clinic (с 2000 по 2014 гг.). Из 3212 пациентов с ИМпST, подвергнутых ЧКВ, 292 (9,2%) перенесли ранее КШ [15]. У половины (47,6%) пациентов инфаркт-зависимым сосудом явился шунт. Описывая процедурные характеристики, авторы указывают на то, что пациенты с перенесенным КШ реже подвергались вмешательству на передней межжелудочковой артерии, а уровень кровотока TIMI II-III после ЧКВ у таких пациентов достигался реже. По госпитальным осложнениям группы пациентов с КШ в анамнезе и без него не различались. Однако 10-летняя выживаемость в группе с КШ составила 44%, в группе без КШ — 55%. В когорте пациентов с КШ не было выявлено достоверных различий в долгосрочной выживаемости в зависимости от точки вмешательства (49% — нативный сосуд и 42% — трансплантат, $p=0,91$). При этом у пациентов с вмешательством на шунте свобода от MACE была ниже (37%), по сравнению с показателями группы вмешательства на нативном сосуде (46%) и в группе без КШ — 63% ($p=0,02$). Были выявлены предикторы смертельных исходов и MACE — возраст, передний ИМ, сахарный диабет, шок, предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака, сердечная недостаточность, ИМ, заболевания периферических артерий. Наличие в анамнезе КШ, локализация вмешательства (нативный или шунт) не были связаны с исходом. Интересным выводом настоящего анализа явилось то, что за период последнего 5-летия (по сравнению с данными первого пятилетия) изменилась частота выявления инфаркт-зависимого сосуда — трансплантата с 52,8% (в период с 2000 по 2007 гг.) до 42,9% (в период с 2008 по 2014 гг.) ($p=0,09$). Это подчеркивает, что усилия по снижению риска развития ИМ у данной категории пациентов оправданы.

Результаты последнего десятилетия позволяют считать более вероятным успех вмешательства, в т.ч. и за счет усовершенствования принципов выполнения процедур и изделий, используемых в рентген-эндоваскулярной хирургии [44]. Руководствуясь принципами по выполнению ЧКВ в венозных трансплантатах, считается целесообразным использование устройств, защищающих коронарное русло от дистальной эмболии (distal protection devices) [26]. Однако на практике такой подход используется нечасто. Так, в исследовании Shoaib A, et al. лишь у 18% пациентов с ЧКВ в венозных трансплантатах были использованы устройства, защищающие от эмболии [15]. Близкие цифры использования этого устройства были представлены некоторыми авторами [50, 51].

Стратегии профилактики развития ОКС у пациентов с КШ, прежде всего, строятся на правильном выборе кондуита и адекватной медикаментозной

терапии [52]. Эти меры играют ключевую роль в ведении пациентов с прогрессирующим коронарным атеросклерозом, помогая предотвратить будущие сосудистые события, замедляя прогрессирование атеросклероза в нативных артериях и в трансплантате. Лекарственные препараты, составляющие основу лечения пациентов с коронарным атеросклерозом (антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и бета-адреноблокаторы), доказали эффективность и в применении у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда. К сожалению, в реальной клинической практике такие возможности управления рисками упускаются. Данные зарубежных регистровых исследований утверждают, что лишь 60% пациентов после реваскуляризации миокарда принимают рекомендованную терапию, причем группа пациентов с КШ менее привержена к терапии по сравнению с пациентами, перенесшими ЧКВ [1, 2]. Реалии российской клинической практики в отношении приверженности пациентов к терапии еще более удручающие [53].

Литература/References

- Mack MJ, Squiers JJ, Lytle BW, et al. Myocardial Revascularization Surgery. J Am Coll Cardiol. 2021;78(4):365-83. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.099.
- Patrick WS, Ono M, Garg S, et al. Percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol. 2021;78(4):384-407. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.024.
- Guedeney P, Montalescot G. Interventional standby for CABG surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;73(4):424-6. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.023.
- Tarasov RS, Ivanov SV, Kazantsev AN, et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass surgery in young patients. Khirurgiya. 2019;(11):57-63. (In Russ.) Тарасов Р.С., Иванов С.В., Казанцев А.Н. и др. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у пациентов молодого возраста. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(11):57-63. doi:10.17116/hirurgia201911157.
- Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. Circulation. 2017;136(14):1331-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022572.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ. 2014;348:g3859. doi:10.1136/bmj.g3859. Erratum in: BMJ. 349:g4605. daCosta, Bruno R [corrected to da Costa, Bruno R]; Silettta, Maria G [corrected to Silletta, Maria G]; Juni, Peter [corrected to Jüni, Peter].
- Bowdish ME, D'Agostino RS, Thourani VH, et al. STS Adult Cardiac Surgery Database: 2021 Update on Outcomes, Quality, and Research. Ann Thorac Surg. 2021;111(6):1770-80. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.03.043.
- Ivanov SV, Sumin AN. Current trends in routine myocardial revascularization. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2):25-35. (In Russ.) Иванов С.В., Сумин А.Н. Современные тенденции рутинной реваскуляризации миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):25-35. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2-25-35.
- Klinkova AS, Kamenskaya OV, Loginova IYu, et al. One-year follow-up and quality of life in elderly patients after previous cardiac surgery. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2021;14(3):200-5. (In Russ.) Клинова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю. и др. Результаты однолетнего наблюдения и динамика качества жизни у пациентов пожилого возраста после кардиохирургических вмешательств. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(3):200-5. doi:10.17116/kardio202114031200.
- Alekyan BG, Pokrovskiy AV, Zotikov AE, et al. Results of different treatment strategies the patients with combined coronary and carotid artery disease. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2021;8(2):144-53. (In Russ.) Алякян Б.Г., Покровский А.В., Зотиков А.Е. и др. Результаты различных стратегий лечения пациентов со сочетанным поражением внутренних сонных и коронарных артерий. Эндоваскулярная хирургия. 2021;8(2):144-53. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-2-144-153.
- Sigaev IYu, Kazaryan AV, Starostin MV, et al. Re-coronary artery bypass grafting according to MICS and MIDCAB methods: analysis of our own results and world experience. Breast and cardiovascular surgery. 2021;1(63):44-52. (In Russ.) Сигаев И.Ю., Казарян А.В., Старостин М.В. и др. Повторное коронарное шунтирование по методам MICS

Заключение

Таким образом, активное применение открытой реваскуляризации миокарда в лечении стабильных пациентов с коронарным атеросклерозом снижает вероятность, но не исключает развития у таких больных ОКС. Несмотря на более тяжелый исходный статус пациентов с КШ в анамнезе, использование инвазивного подхода к ведению таких пациентов оправдано, поскольку оптимизирует ближайший и отдаленный прогноз. Ограниченность и противоречивость данных о процедурных особенностях вмешательства на нативных коронарных артериях и шунтах может являться основанием для скептического отношения к выбору агрессивной инвазивной стратегии. С другой стороны, увеличение доли таких пациентов в реальной клинической практике должно явиться аргументом для активного изучения этого вопроса.

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

и MIDCAB: анализ собственных результатов и мирового опыта. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;1(63):44-52. doi:10.24022/0236-2791-2021-63-1-43-52.

- Cao C, Ang SC, Wolak K, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials on mid-term angiographic outcomes for radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery. Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(4):401-7. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.0703.
- Solo K, Lavi S, Kabali C, et al. Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2019;367:l5476. doi:10.1136/bmj.l5476.
- Shoib A, Kinnaird T, Curzen N, et al. Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients With Coronary Artery Bypass Grafts. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(11):e006824. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006824.
- Shoib A, Mohamed M, Rashid M, et al. Clinical Characteristics, Management Strategies and Outcomes of Acute Myocardial Infarction Patients With Prior Coronary Artery Bypass Grafting. Mayo Clin Proc. 2021;96(1):120-31. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.047.
- Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. JAMA. 2003;290(6):773-80. doi:10.1001/jama.290.6.773.
- Tarasov RS, Bakovskiy KV. Acute coronary syndrome in patients undergoing coronary bypass surgery: current state of the art. Cardiologicheskii Bulletin. 2018;13(4):57-61. (In Russ.) Тарасов Р.С., Баковский К.В. Острый коронарный синдром у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования: современное состояние вопроса. Кардиологический вестник. 2018;13(4):57-61. doi:10.17116/Cardiobulletin20181304157.
- Blachutzik F, Achenbach S, Troebels M, et al. Angiographic Findings and Revascularization Success in Patients With Acute Myocardial Infarction and Previous Coronary Bypass Grafting. Am J Cardiol. 2016;118(4):473-6. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.040.
- Tarasov RS, Bakovskiy KV, Vereshchagin IE, et al. Peculiarities of the development of acute coronary syndrome in patients after coronary artery bypass grafting. Angiol Sosud Khir. 2020;26(2):149-55. (In Russ.) Тарасов Р.С., Баковский К.В., Верещагин И.Е. и др. Особенности развития острого коронарного синдрома у пациентов после коронарного шунтирования. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020;26(2):149-55. doi:10.33529/ANGIO2020226.
- Bakovskiy KV, Tarasov RS, Ivanov SV. Various treatment strategies in patients with acute coronary syndrome after previous coronary artery bypass grafting. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2020;13(3):186-92. (In Russ.) Баковский К.В., Тарасов Р.С., Иванов С.В. Результаты применения различных стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом после коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(3):186-92. doi:10.17116/kardio202013031186.
- Kohl LP, Garberich RF, Yang H, et al. Outcomes of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction patients with previous coronary bypass surgery. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(9):981-7. doi:10.1016/j.jcin.2014.04.010.

22. Nikolsky E, Mehran R, Yu J, et al. Comparison of outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with versus without previous coronary artery bypass grafting (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1377-86. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.285.
23. Iqbal J, Kwok CS, Kontopantelis E, et al.; British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). Outcomes Following Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Previous Coronary Artery Bypass Surgery. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(4):e003151. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003151.
24. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Clinical and angiographic outcomes in patients with previous coronary artery bypass graft surgery treated with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial (PAMI-2) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):605-11. doi:10.1016/s0735-1097(99)00605-1.
25. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(19):1925.
26. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(37):3096.
27. Silva PR, Hueb WA, César LA, et al. Comparative study of the results of coronary artery bypass grafting and angioplasty for myocardial revascularization in patients with equivalent multivessel disease. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(3):214-21. (In Portuguese). doi:10.1590/s0066-782x2005000300004.
28. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al.; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9335):743-51. doi:10.1016/s0140-6736(02)09894-x.
29. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2005. 16;366(9489):914-20. doi:10.1016/S0140-6736(05)67222-4.
30. Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al.; FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2016;388(10054):1903-11. doi:10.1016/S0140-6736(16)31276-4.
31. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):468-76. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.062.
32. Thiele H, Rach J, Klein N, et al.; LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J.* 2012;33(16):2035-43. doi:10.1093/eurheartj/ehr418.
33. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al.; Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(9):906-16. doi:10.1016/j.jcin.2012.06.008.
34. Lee MM, Petrie MC, Rocchiccioli P, et al. Non-invasive versus invasive management in patients with prior coronary artery bypass surgery with a non-ST segment elevation acute coronary syndrome: study design of the pilot randomised controlled trial and registry (CABG-ACS). *Open Heart.* 2016;3(1):e000371. doi:10.1136/openhrt-2015-000371.
35. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al.; After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10023):1057-65. doi:10.1016/S0140-6736(15)01166-6.
36. Sanchis J, Núñez E, Barrabés JA, et al. Randomized comparison between the invasive and conservative strategies in comorbid elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med.* 2016;35:89-94. doi:10.1016/j.ejim.2016.07.003.
37. Nikolsky E, McLaurin BT, Cox DA, et al. Outcomes of patients with prior coronary artery bypass grafting and acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(9):919-26. doi:10.1016/j.jcin.2012.06.009.
38. Brilakis ES, Rao SV, Banerjee S, et al. Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(8):844-50. doi:10.1016/j.jcin.2011.03.018.
39. Gyenes G, Norris CM, Graham MM; APPROACH Investigators. Percutaneous revascularization improves outcomes in patients with prior coronary artery bypass surgery. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(3):E148-54. doi:10.1002/ccd.24711.
40. Khubulava GG, Sukharev AE, Kravchuk VN, et al. The effectiveness of intraaortic balloon counterpulsation used during coronary artery bypass grafting in patients with severe chronic heart failure of ischemic origin. 2020;341(7):15-21. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Сухарев А.Е., Кравчук В.Н. и др. Эффективность внутриаортальной баллонной контрпульсации при выполнении коронарного шунтирования у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Военно-медицинский журнал.* 2020;341(7):15-21.
41. Brilakis ES, O'Donnell CI, Penny W, et al. Percutaneous Coronary Intervention in Native Coronary Arteries Versus Bypass Grafts in Patients With Prior Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(9):884-93. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.034.
42. Gaglia MA Jr, Torguson R, Xue Z, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction from a saphenous vein graft culprit undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(1):23-9. doi:10.1002/ccd.22873.
43. Kim MS, Wang TY, Ou FS, et al. Association of prior coronary artery bypass graft surgery with quality of care of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines. *Am Heart J.* 2010;160(5):951-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.07.025.
44. Ganyukov VI, Kochergin NA, Shilov AA, et al. Randomized Clinical Trial of Surgical Versus Percutaneous Versus Hybrid Multivessel Coronary Revascularization: 3 Years' Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(10):1163-5. doi:10.1016/j.jcin.2021.02.037.
45. Grines CL, Booth DC, Nissen SE, et al. Mechanism of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting and therapeutic implications. *Am J Cardiol.* 1990;65(20):1292-6. doi:10.1016/0002-9149(90)91315-w.
46. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, et al. Trends in Coronary Angiography, Revascularization, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2016;117(1):1-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.10.006.
47. Barbarash LS, Ganyukov VI, Popov VA, et al. Hospital results of treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in multivessel coronary artery disease, depending on the revascularization method and strategy. *Cardiologist Bulletin.* 2013;8:17-22. (In Russ.) Барбараш Л.С., Ганюков В.И., Попов В.А. и др. Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации. *Кардиологический вестник.* 2013;8:17-22.
48. Held C, Tornvall P, Stenestrand U. Effects of revascularization within 14 days of hospital admission due to acute coronary syndrome on 1-year mortality in patients with previous coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2007;28(3):316-25. doi:10.1093/eurheartj/ehl471.
49. Kugelmass AD, Sadanandan S, Lakkis N, et al.; TACTICS TIMI-18 Investigators. Early invasive strategy improves outcomes in patients with acute coronary syndrome with previous coronary artery bypass graft surgery: a report from TACTICS-TIMI 18. *Crit Pathw Cardiol.* 2006;5(3):167-72. doi:10.1097/01.hpc.0000236218.07432.a6.
50. Labinaz M, Kilaru R, Pieper K, et al. Outcomes of patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass grafting: results from the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. *Circulation.* 2002;105(3):322-7. doi:10.1161/hc0302.102578.
51. Ketonen M, Pajunen P, Koukkinen H, et al.; FINMONICA/FINAMI Study Group. Long-term prognosis after coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2008;124(1):72-9. doi:10.1016/j.ijcard.2006.12.026.
52. Gurfinkel EP, Perez de la Hoz R, Brito VM, et al.; GRACE Investigators. Invasive vs non-invasive treatment in acute coronary syndromes and prior bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2007;119(1):65-72. doi:10.1016/j.ijcard.2006.07.058.
53. Barbarash OL, Pomeschkina SA, Artamonova GV. Realities and prospects for the development of rehabilitation of patients after coronary artery bypass grafting in Russia. *Siberian Medical Review.* 2019;4(5):5-15. (In Russ.) Барбараш О.Л., Помешкина С.А., Артамонова Г.В. Реалии и перспективы развития реабилитации пациентов после коронарного шунтирования в России. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;4(5):5-15. doi:10.20333/2500136-2019-4-5-15.



Развитие детского сердца и контрактильность от внутриутробного до постнатального периода

Павлюкова Е. Н.¹, Колосова М. В.², Унашева А. И.¹, Неклюдова Г. В.¹, Карпов Р. С.¹

Обзор литературы посвящен анализу современных данных об основных этапах развития и становления контрактильности детского сердца от внутриутробного до постнатального периода. Представленная информация позволит расширить традиционные представления по возрастной физиологии сердечно-сосудистой системы детского возраста, дополнив актуальными знаниями о закономерностях становления механики левого желудочка, о механизмах, влияющих на морфологию детского сердца, о генезе многообразия, эволюционной целесообразности одновременного существования различных контрактильно-ротационных моделей левого желудочка, обеспечивающих эффективную функцию сердца в процессе постнатального роста и развития, что весьма важно для работы неонатологов, педиатров, детских кардиологов и терапевтов.

Ключевые слова: дети, развитие сердца, контрактильность, скручивание левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;

²Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Павлюкова Е. Н.* — д.м.н., профессор, зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-3081-9477, Колосова М. В. — д.м.н., профессор кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0002-5550-5925, Унашева А. И. — аспирант, ORCID: 0000-0002-8230-9583, Неклюдова Г. В. — аспирант, ORCID: 0000-0002-7556-9379, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pavluk@cardio-tomsk.ru

ЛЖ — левый желудочек.

Рукопись получена 03.09.2021

Рецензия получена 09.09.2021

Принята к публикации 26.11.2021



Для цитирования: Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Унашева А. И., Неклюдова Г. В., Карпов Р. С. Развитие детского сердца и контрактильность от внутриутробного до постнатального периода. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4669. doi:10.15829/1560-4071-2022-4669

Child's heart development and contractility from prenatal to postnatal period

Pavlyukova E. N.¹, Kolosova M. V.², Unasheva A. I.¹, Neklyudova G. V.¹, Karpov R. S.¹

This literature review analyzes current data on the main stages of child's heart contractility development from prenatal to postnatal period. The presented information will expand the conventional ideas on the age-related cardiovascular physiology in children, supplementing with relevant knowledge about the patterns of left ventricular mechanics, and the mechanisms affecting child's heart morphology. In addition, we consider the evolutionary feasibility of the simultaneous existence of various left ventricular mechanics models, which ensure the effective cardiac function in the postnatal period. This is very important for the work of neonatologists, pediatricians, pediatric cardiologists and therapists.

Keywords: children, heart development, contractility, left ventricular twist.

Relationships and Activities: none.

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

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Pavlyukova E. N.* ORCID: 0000-0002-3081-9477, Kolosova M. V. ORCID: 0000-0002-5550-5925, Unasheva A. I. ORCID: 0000-0002-8230-9583, Neklyudova G. V. ORCID: 0000-0002-7556-9379, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Corresponding author: pavluk@cardio-tomsk.ru

Received: 03.09.2021 **Revision Received:** 09.09.2021 **Accepted:** 26.11.2021

For citation: Pavlyukova E. N., Kolosova M. V., Unasheva A. I., Neklyudova G. V., Karpov R. S. Child's heart development and contractility from prenatal to postnatal period. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4669. doi:10.15829/1560-4071-2022-4669

Существенный вклад в понимание проблемы становления контрактильности детского сердца [1, 2] вносят современные знания о морфологических проявлениях продолжающегося в постэмбриональном периоде кардиального миогенеза [3, 4], об ультраструктурных изменениях в постнатальный период не завершившего морфогенез миокарда [5, 6] с точки зрения соотношения процессов гистогенеза — пролиферации, дифференцировки, миграции и клеточной гибели, последовательное протекание которых приводит к формированию миокарда в норме [7].

Традиционно длительное время сердце человека считалось постмитотическим органом, но новейшие

достижения биологии стволовых клеток свидетельствуют об определённом потенциале самообновления во взрослом [8, 9] и детском [10, 11] возрастах. Доказана возможность роста сердца у детей до 2 лет за счёт увеличения количества кардиомиоцитов (при отсутствии признаков гипертрофии) [7]. Получены данные, подтверждающие возможность пролиферации кардиомиоцитов с момента рождения и до 20 лет [7], пока сердце не достигнет параметров взрослого возраста [12].

Однако большая часть пролиферации кардиомиоцитов происходит во время пренатального развития для увеличения массы сердца, соответствующую

щего возрастающим потребностям развивающегося эмбриона и плода. Существенным эпигенетическим фактором, влияющим на рост миокарда, признана механическая нагрузка [13]. В процессе развития сердце подвергается воздействию различных биомеханических сил [14]: сил, действующих на стенку со стороны потока крови (пульсирующее ламинарное напряжение сдвига, сила трения, параллельная стенке сосуда), давление внутри стенки миокарда — сила сокращения, формирующая напряжение на миокардиальных и эндотелиальных клеточно-клеточных соединениях; сил, влияющих на стенку миокарда — экстракардиального давления [15, 16]. Морфологические изменения, происходящие в процессе роста и развития сердца [17], определяются как механическими силами, оказывающими воздействие на стенку миокарда потоком крови [18, 19], так и наличием энергетических субстратов, таких как кислород и источники углерода, обуславливающих кардиогенез на клеточном и молекулярном уровнях [4].

Известно, что начало функционирования сердечно-сосудистой системы человека, представленной трубчатым образованием (tubular heart) [17, 18], соотносится с периодом (середина 4 нед. беременности), когда у эмбриона начинаются первые сокращения сердца [4]. Механизм работы сердца в эмбриональный период связывают с перистальтическими движениями, в которых волна сжатия, порождённая электрической активацией клеток миокарда, распространяется вдоль трубчатого сердца от каудальной части к краниально расположенному оттоку, вызывая движение крови [16, 20] и при этом оказывая наибольшую нагрузку в процессе сокращения на внутренние слои мышечной трубки в сравнении с концентрическими наружными слоями [21], что моделирует гистологическую структуру и функцию созревающего сердца [22]. Эмбриональное сердце начинает перекачивать кровь задолго до развития различных камер и клапанов, при этом на ранних стадиях сердечная трубка, имеющая форму подобно шланговому насосу, реализует вариант сердечной динамики, при которой присасывающее действие производится из-за распространения упругих волн в сердечной трубке [23]. Бесспорно, важный вклад в работу сердца в эмбриональный период вносит образование трабекул, значительно увеличивающих площадь поверхности, массу миокарда и жёсткость стенок, способствующих пассивной диффузии кислорода при отсутствии на ранней стадии коронарных сосудов, сердечным сокращениям, направлению движения крови из желудочка [16, 24]. Доказано влияние морфологии трабекул (в т.ч. уменьшение сложности организации) и в дальнейшем (в постнатальный период развития) на функцию взрослого сердца — трабекулы оказывают независимое от нагрузки влияние на диастолическое наполнение левого желудочка (ЛЖ), сокра-

тительную способность и системное давление [25]. Клетки эпикарда, для миграции которых необходим генерируемый при сердцебиении поток жидкости, проникают в субэпикардиальный компартмент и колонизируют лежащий в его основе миокард, способствуя дальнейшему росту развивающейся сердечной мышцы и коронарных сосудов, действуя в качестве важного источника митогенов для кардиомиоцитов и сосудов [26].

Наличие клеток крови (гематокрита) [18] и формирование собственно потока крови [22] оказывают комплексное воздействие на регуляцию процессов роста и развития эмбрионального сердца [27]. Возникающая механическая нагрузка [28, 29] определяет рост желудочков, процессы формообразования (способствуя созреванию, организации оптимальной архитектуры, спиральному расположению миофибрилл) и функцию на данном этапе развития [30, 31].

Изменение в дальнейшем формы сердца до вида “изогнутой трубки” сопровождается не только переменой типа движений, приближающихся к образцу скручивающейся модели, но и постепенным возрастанием скорости распространения импульсов с последующим изменением характера электромеханической активации к последовательности, встречающейся в зрелой модели, — от “верхушки к основанию” [20, 32]. Возникающий в данных условиях внутриутробный поток влияет на эмбриональное развитие сердца через трансдукцию сил сдвига на эндотелиальные слои [32]. Изменения картины течения вызывают макроскопические трансформации геометрии сердца, поскольку формирование вихревого кольца обеспечивает стабильное, повторяющееся и предсказуемое движение потока, регулирующего и оптимизирующего кардиогенез [22, 33].

Необходимо отметить, что ранние кардиомиоциты содержат мало миофибрилл и митохондрий (с незрелой ультраструктурой), не имеют Т-трубочек и организованного саркоплазматического ретикулума. С течением времени сократительный аппарат заполняет миоплазму, а миофибриллярная структура становится более зрелой, увеличивается содержание саркоплазматического ретикулума, Т-трубочек и митохондрий. При этом даже после рождения структура кардиомиоцитов детского сердца остаётся незрелой [3, 9]. В образцах, полученных из сердец плодов человека на 11–21 нед. гестации, обнаруживаются ниши стволовых клеток сердца, локализованные в субэпикардиальной и интрамиокардиальной областях [10], выделена популяция примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться *in vitro* в кардиомиоциты [11].

Анализ организации кардиомиоцитов сердец здоровых плодов человека позволил сделать заключение об отсутствии “полного сходства с моделью уплот-

щенной ленты Torrent-Guasp” [34], формирующейся спиральной ориентации миофибрилл (19 нед. гестации) [35], изотропности (10-14 нед. гестации), трансформирующейся в анизотропность (14-19 нед. гестации) и созревающей лишь после рождения ламинарной структуре [30, 35].

Исследование контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ с использованием технологии “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) у плодов человека на сроке гестации 38-39 нед. выявило несколько вариантов контрактильно-ротационных моделей движения [36]. В 30% наблюдений обнаружен “реверсивный” тип движения ЛЖ (апикальные отделы вращаются в систолу “по часовой стрелке”) [36], что может быть следствием интенсивного роста сердца в большей степени в длину за счет роста апикальных отделов, согласуется с данными оригинальных публикаций [8, 37] и не противоречит современным представлениям о процессах продолжающейся тканевой дифференцировки миокарда [10, 38]. Формирование “детского” типа скручивания ЛЖ в систолу у плодов на поздних сроках гестации, вероятно, связано с активным ростом фиброзного остова сердца [36, 39].

Изучение характеристик потока крови ЛЖ здоровых плодов человека, воздействующих на процессы роста и развития детского сердца во внутриутробный период, свидетельствует о значительных различиях по сравнению с потоками в сердцах взрослых добровольцев из-за особенностей морфологии сердца и повышенной частоты сердечных сокращений. Вращательное течение крови с образованием вихрей и близость стенок к вихревому потоку подвергают структуру сердца воздействию усиленного напряжения сдвига, достигающего 0,4-1,2 Па в фазу диастолы и 1,5-3,9 Па в фазу систолы [22].

Переход от внутриутробной жизни к внематочному периоду представляет собой самый сложный период адаптации, присутствующий в опыте человеческого развития. При рождении потеря плаценты лишает плод важного источника энергетических субстратов и гормонов, а удаление пуповины и вовлечение в дыхание лёгких вместе с воздействием на новорожденного относительно холодной окружающей среды запускают как физические, так и эндокринные сигналы (кортизол, гормоны щитовидной железы, катехоламины), обеспечивающие выживание после рождения [4]. Исследованные образцы сердца с использованием маркеров CD44, CD117 (c-kit), Isl1, WT1 и Wnt1 у детей, рождённых на 29-34 нед. гестации, содержали ниши стволовых клеток сердца, наиболее часто локализованные в субэпикардиальных областях и находившиеся в тесном контакте с эпикардом. Кардиальные стволовые/прогениторные клетки идентифицированы в виде крупных клеток с овальными ядрами, скудной цитоплазмой и не-

четкими границами, расположенные в нишах и изредка проявлявшие тенденцию к группировке [10, 12]. Ниши представляли собой большие и сложные структуры [10], наиболее часто встречающиеся в области предсердий и верхушки [8], образованные недифференцированными стволовыми/прогениторными клетками и клетками других типов (перициты, телоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки) [12]. Ниши связаны с окружающим эпикардом и с соседними кардиомиоцитами. Умеренное увеличение числа интрамиокардиальных ниш стволовых клеток сердца при рождении свидетельствует о существовании механизма “переключения” между субэпикардиальными и интрамиокардиальными нишами [10].

На ранних стадиях постнатального развития человека кардиомиоциты могут пролиферировать, тогда как гипертрофия кардиомиоцитов типична для взрослой стадии, когда основная масса кардиомиоцитов моноклеарны, а клетки имеют большие размеры по сравнению с эмбриональными кардиомиоцитами [40, 41]. Современные знания в области физиологии сердечно-сосудистой системы детского возраста свидетельствуют: у новорожденных сердечная мышца по своей структуре имеет высокое сходство с миокардом эмбрионов — резко выражена синцитиальность, миокард представляет собой неразделенный мышечный пласт с большим количеством ядер в клетках, выраженной густой сетью преколлагеновых волокон, идущих по длиннику мышечных волокон [9, 42].

В перинатальном периоде кардиомиоциты претерпевают значительные структурные изменения, трансформируясь из мелких, круглых клеток без признаков организации структуры в крупные, цилиндрические клетки с высокоорганизованными структурами [12]: отмечается увеличение длины и отношение длины к ширине клетки, выявляются более организованные миофибриллы, значительно изменяется локализация ионных каналов, происходит созревание межклеточных соединений — интеркалярных дисков [4], появляются Т-трубочки, обеспечивающее эффективное возбуждение и сокращение, оптимизируется количество и структура митохондрий, происходит перераспределение изоформ контрактильных белков, формируя более эффективное сокращение [3]. Установлено, что сердцу человека в течение беременности свойственна низкая сократительная способность, медленные темпы релаксации и изменения параметров в различные сроки гестации. Данный факт может быть результатом экспрессии определённых изоформ белков и структурного созревания тканей сердца [43]. Неонатальный миокард также развивает меньшую силу, чем миокард у взрослого человека [1], однако после рождения кардиомиоциты увеличивают содержание миофибрилл и саркоплазматического ретикулума [12], их

повышенная сократимость становится результатом изменений содержания изоформ контрактильных белков [3]. Вскоре после рождения содержание фетальной изоформы тайтина N2BA “переключается” на изоформу N2B [1, 3], приводя к увеличению пассивного напряжения при заданной длине саркомера и увеличивая жесткость миокарда, компенсируя значительное возрастание конечно-диастолического объема ЛЖ, который повышается в 100 раз с периода поздней стадии беременности до стадии взрослого человека. При созревании кардиомиоцитов отмечается “переключение” синтеза изоформы тяжелой цепи миозина с α -МНС на β -МНС [3, 4]. Тропонин I (TnI), первоначально присутствующий в виде изоформы TnI (ssTnI), вскоре после рождения заменяется изоформой (cTnI) [3, 4], что важно для формирования более сильных сокращений [40, 41].

Интеркалярные диски, представляющие собой кардиоспецифичные межклеточные соединительные комплексы, содержащие десмосомы, обеспечивающие быструю передачу сокращения, электрических сигналов между кардиомиоцитами и обнаруженные у плода человека [4, 41], полностью не завершают своё формирование у детей до 7 лет [3, 12].

Доказано, что в “пределах одного срока гестации” “хондронидная” ткань фиброзного скелета детского сердца имеет качественные и количественные отличия в волокнистом и клеточном составе в различных гистотопографических участках мягкого остова сердца: правый и левый фиброзные треугольники состоят из ретикулярных и коллагеновых волокон, при этом ретикулярные волокна, формирующие левый фиброзный треугольник, сильно извиты и расположены соответственно его сторонам. Необходимо отметить, что одна из сторон правого фиброзного треугольника не сформирована, а волокнистые структуры плавно переходят в центральное фиброзное тело, которое в процессе роста и развития приобретает четырехугольную форму с оформленными отрогами разной толщины. К рождению процесс формирования фиброзных колец и треугольников, центрального фиброзного тела не завершен” [39]. У новорожденных и детей первых лет жизни фиброзные кольца состоят из тонких пучков коллагеновых и небольшого количества эластических волокон, расположенных рыхло, среди которых имеется значительное количество фиброцитов. В старших возрастных группах пучки коллагеновых волокон становятся толще, количество фиброцитов уменьшается. Гистологическая картина фиброзного кольца митрального клапана у взрослых иная: оно состоит из однородных сравнительно толстых пучков коллагеновых волокон, между которыми располагаются единичные фибробласты, эластических волокон мало, они находятся главным образом в области основания створок, встречаются и мышечные волокна, ориентация пучков волокон

в основном циркулярная, но часть пучков расположена радиально, переходя в мускулатуру предсердия и желудочка, а также в створки клапана [42, 44].

Во время постнатального развития сердца активному созреванию кардиомиоцитов [40, 41], количество которых составляет 76% у новорожденных, 88% у детей и 86% у взрослых ($p < 0,01$), способствуют присутствующие некардиальные клетки (эндотелиальные, гладкомышечные, иммунные клетки, фибробласты) посредством межклеточных взаимодействий и/или паракринных сигналов [12]. Фибробласты интенсивно участвуют в генерации экстрацеллюлярного матрикса детского сердца, который метаболически активен, непрерывно реконструируется со скоростью оборота в среднем 80-120 дней [8, 41], подвергаясь локальной деградации для обеспечения миграции и пролиферации клеток, и в котором после рождения начинают откладываться различные белки (коллагены I, II, V типов, фибронектин, витронектин), формирующие структурную поддержку ткани [41, 44].

На постнатальном этапе развития стенка миокарда трансформируется в многослойную, спирально организованную мышцу [8, 30, 42], обеспечивающую эффективную контрактильную функцию (формируя различные варианты контрактильно-торсионных механизмов) [45, 46]. Спиральная организация миокарда желудочков позволяет осуществляться сложному варианту движения — систолическому скручиванию — движению подобно “отжиму мокрого полотенца” [47, 48], во многом определяющему эффективную насосную функцию ЛЖ. Базальные отделы ЛЖ при скручивающем движении вращаются в систолу “по часовой стрелке”, а апикальные — “против часовой стрелки”, формируя “взрослый” тип [1, 2]. Поскольку сила вращения (скручивания) признана основным показателем насосной функции ЛЖ, то изучение природы механики вращения, имеющей отличительные особенности в детском возрасте (за счёт формирования “детских” и “реверсивных” типов скручивания), крайне необходимо [1, 36].

Традиционно под созреванием контрактильно-торсионных механизмов в детском и подростковом возрасте ранее понималась трансформация направления вращения базальных отделов ЛЖ в систолу — с направления “против часовой стрелки” на вращение в противоположном направлении (“по часовой стрелке”) при неизменном движении апикальных отделов [1, 2]. Ряд современных исследований с использованием технологии “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) доказывают активное участие в процессах постнатального роста и развития апикальных отделов ЛЖ, демонстрирующих “реверсивный” характер вращения у здоровых плодов и детей различного возраста [36, 45].

Изменение направления движения в систолу на уровне апикальных отделов с вращения “по часовой

стрелке” на направление “против часовой стрелки” у здоровых детей в постнатальный период требует несколько лет [46]. Для “переключения” направления вращения на уровне базальных сегментов сердца с формы “против часовой стрелки” на вращение “по часовой стрелке” в процессе роста и развития в детском возрасте необходимо порядка 10-15 лет [1], что подтверждает возможность эволюционирования различных типов скручивания и раскручивания ЛЖ из одного типа в другой [2] в процессе онтогенеза у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 мес. до 18 лет, рождённых доношенными [1, 46].

В основе формирования феномена систолического скручивания и трансформации моделей вращательного движения в систолу и диастолу могут лежать изменения миоархитектуры, включая преобразование угла направления эпикардиальных волокон; продолжающееся формирование процессов раскручивания в диастолу (определяемых формирующимся кальциевым гомеостазом, состоянием саркоплазматического ретикулума, изменениями в соединительной ткани, содержанием изоформ тайтина) [1, 36]; рост и развитие фиброзного остова детского сердца [39, 44]. Совокупность обозначенных выше факторов, определяющих становление и развитие контрактильно-ротационных механизмов, с высокой степенью вероятности в итоге способствует увеличению сердечного выброса (со 120 мл/мин у плода на 15-20 нед. беременности до 1700 мл/мин в неонатальный период и до ~5000 мл/мин

у взрослых) [40, 41] и оптимизации структуры потока [22, 29].

Заключение

Таким образом, появление новых знаний фундаментального характера по возрастной физиологии сердечно-сосудистой системы, дополняющих традиционные представления о закономерностях становления механики ЛЖ в детском и подростковом возрасте, предполагает понимание механизмов, влияющих на морфологию детского сердца, изучение генеза и эволюционной целесообразности одновременного существования различных контрактильно-ротационных моделей ЛЖ, обеспечивающих эффективную работу сердца в процессе постнатального роста и развития. При анализе развития контрактильности ЛЖ сердца в детском возрасте необходимо учитывать общие закономерности глобальной поэтапной перестройки миокарда, происходящие во внутриутробный и в постнатальный периоды, а также существенную роль совокупности факторов, определяющих свойства сердечной ткани — состояние внеклеточного матрикса, межклеточных связей, вставочных дисков, ион-транспортных систем, гомеостаза кальция, контрактильных белков, особенности строения микроциркуляторного русла.

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

Литература/References

- Notomi Y, Srinath G, Shiota T, et al. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics. *Circulation*. 2006;113:2534-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.
- Al-Naami GH. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010;11(10):853-62. doi:10.1093/ejehocardiography/jeq078.
- Yang X, Pabon L, Murry CE. Engineering adolescence: maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2014;114(3):511-23. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.300558.
- Marchionò S, Bertero A, Murry CE. Learn from Your Elders: Developmental Biology Lessons to Guide Maturation of Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Pediatr. Cardiol.* 2019;40(7):1367-87. doi:10.1007/s00246-019-02165-5.
- Padula SL, Velayutham N, Yutzev KE. Transcriptional Regulation of Postnatal Cardiomyocyte Maturation and Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):3288. doi:10.3390/ijms22063288.
- Faber JW, Hagoort J, Moorman AF, et al. Quantified growth of the human embryonic heart. *Biol. Open.* 2021;10(2):bio057059. doi:10.1242/bio.057059.
- Yester JW, Kühn B. Mechanisms of cardiomyocyte proliferation and differentiation in development and regeneration. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19(2):13. doi:10.1007/s11886-017-0826-1.
- Aguilar-Sanchez C, Michael M, Pennings S. Cardiac Stem Cells in the Postnatal Heart: Lessons from Development. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1247857. doi:10.1155/2018/1247857.
- Porter Jr GA, Hom JR, Hoffman DL, et al. Bioenergetics, mitochondria, and cardiac myocyte differentiation. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2011;31(2):75-81. doi:10.1016/j.pppedcard.2011.02.002.
- Faa A, Podda E, Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. *J. Pediatr. Neonat. Individual. Med.* 2016;5(2):e050204. doi:10.7363/050204.
- Garikipati VNS, Singh SP, Mohanram Y, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human fetus heart. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192244. doi:10.1371/journal.pone.0192244.
- Popescu LM, Curici A, Wang E, et al. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *J. Cell. Mol. Med.* 2015;19(1):31-45. doi:10.1111/jcmm.12509.
- Buffinton CM, Faas D, Sedmera D. Stress and strain adaptation in load-dependent remodeling of the embryonic left ventricle. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2013;12(5):1037-51. doi:10.1007/s10237-012-0461-0.
- Samsa LA, Yang B, Liu J. Embryonic cardiac chamber maturation: Trabeculation, conduction, and cardiomyocyte proliferation. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2013;163(3):157-68. doi:10.1002/ajmg.c.31366.
- Courchaine K, Rykiel G, Rugonyi S. Influence of blood flow on cardiac development. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2018;137:95-110. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2018.05.005.
- Goenezen S, Rennie MY, Rugonyi S. Biomechanics of early cardiac development. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2012;11(8):1187-204. doi:10.1007/s10237-012-0414-7.
- Buijtdijk MFJ, Barnett P, van den Hoff MJB. Development of the human heart. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2020;184(1):7-22. doi:10.1002/ajmg.c.31778.
- Battista N A, Lane AN, Miller LA. On the dynamic suction pumping of blood cells in tubular hearts. *Women in Mathematical Biology.* 2017;211-31. doi:10.1007/978-3-319-60304-9_11.
- Goenezen S, Chivukula VK, Midgett M, et al. 4D subject-specific inverse modeling of the chick embryonic heart outflow tract hemodynamics. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2016;15(3):723-43. doi:10.1007/s10237-015-0720-y.
- Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(10):1988-2001. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.030.
- Paspoularides A. Diastolic filling vortex forces and cardiac adaptations: probing the epigenetic nexus. *Hellenic J. Cardiol.* 2012;53(6):458-69.
- Salman HE, Yalcin HC. Computational Modeling of Blood Flow Hemodynamics for Biomechanical Investigation of Cardiac Development and Disease. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8(2):14. doi:10.3390/jcdd8020014.
- Wang S, Larina IV. Live mechanistic assessment of localized cardiac pumping in mammalian tubular embryonic heart. *J. Biomed. Opt.* 2020;25(8):1-19. doi:10.1117/1.JBO.25.8.086001.

24. Vedula V, Seo JH, Lardo AC, et al. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theor. Comput. Fluid Dyn.* 2016;30:3-21. doi:10.1007/s00162-015-0349-6.
25. Meyer HV, Dawes TJW, Serrani M, et al. Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart. *Nature.* 2020;584(7822):589-94. doi:10.1038/s41586-020-2635-8.
26. Simões FC, Riley PR. The ontogeny, activation and function of the epicardium during heart development and regeneration. *Development.* 2018;145(7):dev155994. doi:10.1242/dev.155994.
27. Rennie MY, Gahan CG, López CS, et al. 3D imaging of the early embryonic chicken heart with focused ion beam scanning electron microscopy. *Microsc. Microanal.* 2014;20(4):1111-9. doi:10.1017/S1431927614000828.
28. Pasipoularides A. Mechanotransduction mechanisms for intraventricular diastolic vortex forces and myocardial deformations: Part 1. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2015;8(1):76-87. doi:10.1007/s12265-015-9611-y.
29. Groves AM, Durighel G, Finnemore A, et al. Disruption of intracardiac flow patterns in the newborn infant. *Pediatr. Res.* 2012;71(4 Pt1):380-5. doi:10.1038/pr.2011.77.
30. Nishitani S, Torii N, Imai H, et al. Development of Helical Myofiber Tracts in the Human Fetal Heart: Analysis of Myocardial Fiber Formation in the Left Ventricle From the Late Human Embryonic Period Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(19):e016422. doi:10.1161/JAHA.120.016422.
31. Goktas S, Uslu FE, Kowalski WJ, et al. Time-Series Interactions of Gene Expression, Vascular Growth and Hemodynamics during Early Embryonic Arterial Development. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161611. doi:10.1371/journal.pone.0161611.
32. Sedmera D. Hemodynamics during development and postnatal life. *Congenital Heart Diseases: The Broken Heart.* Springer, Vienna, 2016. c. 97-107. doi:10.1007/978-3-7091-1883-2_9.
33. Arvidsson PM, Kovács SJ, Töger J, et al. Vortex ring behavior provides the epigenetic blueprint for the human heart. *Sci. Rep.* 2016;6(1):22021 doi:10.1038/srep22021.
34. Jouk PS, Truong BL, Michalowicz G, et al. Postnatal myocardium remodelling generates inhomogeneity in the architecture of the ventricular mass. *Surg. Radiol. Anat.* 2018;40(1):75-83. doi:10.1007/s00276-017-1945-5.
35. Mekkaoui C, Porayette P, Jackowski MP, et al. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart. *PLoS One.* 2013;8(8):e72795. doi:10.1371/journal.pone.0072795.
36. Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Left ventricular torsional mechanics in term fetuses and neonates. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;55(2):233-41. doi:10.1002/uog.20261.
37. Sedmera D, Thompson RP. Myocyte proliferation in the developing heart. *Dev. Dyn.* 2011;240(6):1322-34. doi:10.1002/dvdy.22650.
38. Kosharny VV, Slobodyan AN, Abdul-Ogly LV, et al. Features of the formation of the heart wall and its spatial orientation at the stages of prenatal ontogenesis: Monograph. Dnipro: "Serednyak T.K.", 2017. 148 p. (In Russ.) Кошарный В.В., Слободян А.Н., Абдул-Оглы Л.В. и др. Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза: Монография. Днепр: "Середняк Т.К.", 2017. 148 с. ISBN: 978-617-7599-39.
39. Spirina GA. Some features of the heart morphology of human fetuses. *International Journal of Experimental Education.* 2010;7:63-5. (In Russ.) Спирина Г.А. Некоторые особенности морфологии сердца плодов человека. *Международный журнал экспериментального образования.* 2010;7:63-5.
40. Karbassi E, Fenix A, Marchiano S, et al. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(6):341-59. doi:10.1038/s41569-019-0331-x.
41. Scuderi GJ, Butcher J. Naturally engineered maturation of cardiomyocytes. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2017;5:50. doi:10.3389/fcell.2017.00050.
42. Mikhailov SS, Chukbar AV, Tsybulkin AG. Human anatomy: textbook: in 2 volumes. Ed. Kolesnikova LL. 5th ed., Rev. and add. GEOTAR-Medio. 2018, 704 p. (In Russ.) Михайлов С.С., Цыбулькин А.Г., Чукбар А.В. Анатомия человека: в двух томах. По ред. Колесников Л.Л. 5 издание. ГЕОТАР-Медиа, 2018. 704 с. ISBN: 978-5-9704-1353-1.
43. Racca AW, Klaiman JM, Pioner JM, et al. Contractile properties of developing human fetal cardiac muscle. *J. Physiol. (London).* 2016;594:437-52. doi:10.1113/JP271290.
44. Saremi F, Sánchez-Quintana D, Mori S, et al. Fibrous skeleton of the heart: anatomic overview and evaluation of pathologic conditions with CT and MR imaging. *Radiographics.* 2017;37(5):1330-51. doi:10.1148/rg.2017170004.
45. Karnik R, Uppu SC, Tozzi M, et al. Abnormalities in Left Ventricular Rotation Are Inherent in Young Children with Repaired Tetralogy of Fallot and Are Independent of Right Ventricular Dilation. *Pediatr. Cardiol.* 2018;39(6):1172-80. doi:10.1007/s00246-018-1877-9.
46. Pavlyukova EN, Kolosova MV, Neklyudova GV, et al. Mechanics of the left ventricle in children aged 1 to 5 years, born with very low and extremely low body weight. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2020;3:74-90. (In Russ.) Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В. и др. Механика левого желудочка у детей в возрасте от 1 до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Журнал ультразвуковой и функциональной диагностики.* 2020;3:74-90. doi:10.24835/1607-0771-2020-3-74-90.
47. Buckberg GD, Nanda NC, Nguyen C. What Is the Heart? Anatomy, Form, Function, and Misconceptions. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2018;5(2):33. doi:10.3390/jcdd5020033.
48. Hoffman JIE. Will the real ventricular architecture please stand up? *Physiological reports.* 2017;5:18. doi:10.14814/phy2.13404.



Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии

Сытая Ю. С.

Предметом изучения в настоящем обзоре стало рассмотрение имеющихся данных о механизмах взаимосвязи витамина D с развитием наиболее актуальных сердечно-сосудистых патологий. Последние исследования показывают, что витамин D, действительно, обладает широким спектром биологических эффектов, выходящих за рамки его классически признанной функции в костном и минеральном гомеостазе. Дефицит витамина D имеет взаимосвязь с ведущими предикторами сердечно-сосудистого риска, такими как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа. К тому же, он играет роль в прогрессировании течения и ухудшении прогноза у пациентов с гипертрофией левого желудочка, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек. Проведен анализ исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности применения терапии витамином D в целях снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также улучшения клинического течения и исходов у пациентов с имеющимися метаболическими расстройствами и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: витамин D, дефицит, сердечно-сосудистые заболевания, терапия витамином D.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Сытая Ю. С. — студентка Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, ORCID: 0000-0003-2412-5329.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

julia.98.med.university@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — отношение рисков, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ПТГ — паратиреоидный гормон, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, СН — сердечная недостаточность, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, 25(OH) D — 25-гидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D — 25-дигидроксивитамин D-1α, 1,25(OH)₂D₃ — 1,25-дигидроксивитамин D₃, CYP2R1 — 25-гидроксилаза, CYP27B1 — 1α-гидроксилаза, DBP — витамин D связывающий белок, TNFα — фактор некроза опухоли альфа, FGF23 — фактор роста фибробластов 23, IL — интерлейкин, NF-κB — ядерный фактор каппа B, VDR — рецептор витамина D.

Рукопись получена 19.07.2021

Рецензия получена 31.07.2021

Принята к публикации 03.09.2021



Для цитирования: Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4602. doi:10.15829/1560-4071-2022-4602

Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease

Sytaya Yu. S.

Recent research indicates that vitamin D does indeed have a wide range of biological effects beyond its regulating function of bone and mineral homeostasis. Vitamin D deficiency is associated with leading predictors of cardiovascular risk, such as obesity, hypertension, and type 2 diabetes. In addition, it plays a role in the disease progression and worsening of the prognosis in patients with left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, heart failure, and chronic kidney disease. An analysis was made of studies aimed at evaluating the efficacy and safety of vitamin D therapy in order to reduce the risk of cardiovascular pathologies, as well as improve the clinical course and outcomes in patients with existing metabolic disorders and cardiovascular diseases.

Keywords: vitamin D, deficiency, cardiovascular disease, vitamin D therapy.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia.

Sytaya Yu. S. ORCID: 0000-0003-2412-5329.

Corresponding author: julia.98.med.university@mail.ru

Received: 19.07.2021 **Revision Received:** 31.07.2021 **Accepted:** 03.09.2021

For citation: Sytaya Yu. S. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4602. doi:10.15829/1560-4071-2022-4602

Множество отечественных и зарубежных исследований посвящено изучению витамина D по различным аспектам влияния на организм человека. В то время как скелетные эффекты витамина D широко описаны в литературе, его экстраскелетные эффекты требуют дальнейшего изучения [1]. Актуален вопрос о механизмах взаимодействия витамина D с сердечно-сосудистой системой (ССС), поскольку заболевания сердца и сосудов являются одной из самых при-

оритетных задач общественного здравоохранения во всех странах [2, 3]. В 2016г зарегистрировано 17,9 млн смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Например, в США уровень распространенности ССЗ у взрослых старше 20 лет в 2013–2016гг составил 48,0% (121,5 млн в 2016г) [4, 5]. Доказано, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию ме-

таболизма глюкозы и кровяного давления [6]. В сердце и кровеносных сосудах содержится множество компонентов, связанных с витамином D. Низкий уровень витамина D ассоциирован с высоким риском большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатии, фиброз и сердечная недостаточность (СН). Кроме того, дефицит витамина D обнаружен при аневризме, заболеваниях периферических артерий, артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе [7]. Распространенность дефицита витамина D наиболее высока среди пожилых людей, пациентов с ожирением, жителей домов престарелых и госпитализированных пациентов. Распространенность дефицита витамина D на 35% выше среди больных с ожирением, в независимости от возраста. Около 1 млрд человек в мире страдает дефицитом, а 50% населения — недостаточностью витамина D. Метаанализ, проведенный в 2014г, показал, что 69,5% населения США и 86,4% населения Европы имеет недостаточность витамина D (<30 нг/мл). Распространенность тяжелого дефицита витамина D (<12 нг/мл) в США составляет 5,9%, в Канаде — 7,4% в Европе — 13% [5, 8]. В последнее время все более тщательно изучается вопрос о необходимости назначения терапии витамином D в целях профилактики и лечения ССЗ.

Формы витамина D

Витамин D — жирорастворимый витамин, известный в двух распространенных формах: витамин D3 (холекальциферол) и витамин D2 (эргокальциферол). Последний имеет в своей структуре дополнительную двойную связь C-22–C-23 и метильную группу C-24 [9]. Витамин D3 синтезируется в коже под воздействием УФ-излучения. Обе формы можно получить с пищей. Эргокальциферол вырабатывается в некоторых грибах и дрожжах. Холекальциферол содержится преимущественно в жирных сортах рыбы, яичных желтках и субпродуктах. После приема пищи, содержащей витамин D, холекальциферол в результате гидроксилирования в печени превращается в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D). Это соединение включает в себя как 25-гидроксивитамин D2 (25(OH)D2), так и 25-гидроксивитамин D3 (25(OH)D3) [6]. Известно, что 25(OH)D3 синтезируется в печени и связывается с витамин-D-связывающим белком (DBP) и действует как прогормон. DBP — белок (гликозилированный альфа-глобулин), который у человека синтезируется паренхиматозными клетками печени и выделяется в кровоток. Он кодируется геном *CG* (кодирующий белок). Около 99% липофильных метаболитов витамина D транспортируются белками плазмы. DBP служит для буферизации высоких уровней свободного и биологически активного витамина D. Период полувыведения DBP в плазме

крови составляет примерно 1,7 дня. Это значительно короче периода полураспада 25(OH)D (примерно 15 дней). Суточная выработка DBP у взрослых составляет 700–900 мг/сут. [10]. Почки преобразуют циркулирующий 25(OH)D3 в гормональную форму — 1,25-дигидроксивитамин D3 (1,25(OH)₂D3) или кальцитриол. Это происходит с помощью фермента 25-гидроксивитамин D-1α-гидроксилазы (CYP27B1) [11]. 1,25(OH)₂D3 является биологически активной формой витамина D. Основным путем генерации 1,25(OH)₂D3 — в эпидермисе, в результате поглощения УФ-излучения.

Дефицит витамина D определяется по уровню сывороточного 25(OH)D, ключевая роль которого заключается в поддержании гомеостаза кальция и фосфора [12]. Однако рецепторы витамина D (VDRs) находятся в большинстве клеток организма, что указывает на внеклеточные эффекты витамина D, особенно, в сердечно-сосудистой и иммунной системе. VDR является частью семейства ядерных рецепторов, суперсемейства транскрипционных факторов [10]. Обнаружено, что дефицит витамина D может быть обусловлен приобретенными и наследственными нарушениями обмена веществ. На биодоступность витамина D влияет ожирение и синдром мальабсорбции, характерный для муковисцидоза, целиакии и болезни Крона. Некоторые лекарственные препараты могут усиливать катаболизм витамина D (противоэпилептические, антиретровирусные препараты, глюкокортикоиды). Скрининг на дефицит витамина D актуален для пациентов с рахитом, остеопорозом или остеопорозом. Хроническая болезнь почек (ХБП), печеночная недостаточность, гранулематозные нарушения, гиперпаратиреоз и некоторые лимфомы сопровождаются нарушением метаболизма данного витамина. Оценка уровня витамина D важна и для больных с хроническими аутоиммунными и аллергическими заболеваниями. Для пациентов рекомендации по витамину D должны учитывать конкретные аспекты заболевания. К активным метаболитам витамина D относят кальцифедиол (25-гидроксихолекальциферол), кальцитриол (1α-25-дигидроксихолекальциферол) и синтетический аналог кальцитриола — альфакальцидол (1α-гидроксихолекальциферол). Селективные активаторы VDR, такие как парикальцитол или максакальцитол, могут использоваться для лечения дефицита витамина D. В последнее время возрастает частота применения перорального кальцифедиола, поскольку он активно всасывается в кишечнике, повышая уровень 25(OH)D. Эта форма в добавок применяется для пациентов с мальабсорбцией, ожирением и дисфункцией печени. Однако повышается риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии, поэтому они не используются для рутинного лечения дефицита витамина D [5].

Метаболизм витамина D

Витамин D синтезируется *de novo* в коже под воздействием ультрафиолета в результате преобразования 7-дегидрохолестерина в витамин D₃ путем фотоизомеризации. В меньших количествах его можно получить из пищи [13]. Холекальциферол связывается с DBP и транспортируется в печень. Печеночный фермент 25-гидроксилаза (CYP2R1) превращает витамин D в 25(OH)D, имеющий длительный период полувыведения. Вторая стадия гидроксилирования происходит в почках. В проксимальном канальце почки 1 α -гидроксилаза (CYP27B1) превращает 25(OH)D в 1,25(OH)₂D. Активный 1,25(OH)₂D высвобождается в кровоток и связывается с DBP. Будучи липофильным гормоном, 1,25(OH)₂D может пересекать клеточную мембрану и связываться с VDR, присутствующим в цитоплазме и/или ядре клеток-мишеней. VDR является активируемым лигандом, а также регулирует экспрессию генов. VDRs экспрессируются в большинстве клеток организма, включая миоциты, эндотелий, миокард, сосудистые гладкомышечные клетки, нейроны, остеобласты и жировую ткань. Почти все биологические действия витамина D опосредуются его активной формой 1,25(OH)₂D, сигнализирующей через внутриклеточный VDR [5, 14].

Метаболизм витамина D регулируется кальцием, фосфатами, фактором роста фибробластов 23 (FGF23) и паратиреоидным гормоном (ПТГ). Известно, что рецепторы к ПТГ экспрессируются в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. ПТГ активирует экспрессию эндотелиальными клетками атеросклеротических и провоспалительных медиаторов. FGF23 представляет собой гормон, секретирующийся остеобластами и остеоцитами в ответ на повышение уровня кальцитриола и фосфатов в крови. Он играет ключевую роль в регуляции минерального обмена и усиливает реабсорбцию кальция и натрия почками. FGF23 активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и приводит к гипертрофии ЛЖ, посредством действия кальциневрина и ядерного фактора активированных Т-клеток [15]. FGF23 подавляет экспрессию CYP27B1, стимулируя экспрессию CYP27A1 и снижая уровень витамина D₃. Исследования показывают, что FGF23 подавляет секрецию ПТГ, однако способен к поддержанию оптимальной концентрации фосфатов. FGF23 также связан с развитием кальцификации сосудов. К тому же активная циркуляция FGF23 ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией и повышением уровня маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета), что повышает риск развития атеросклероза и гипертрофии ЛЖ [16]. Дефицит витамина D приводит к повышению уровня ПТГ и гипокальци-

емии, что напрямую связано с развитием ССЗ [11]. FGF23 ингибирует CYP27B1, снижая продукцию 1,25(OH)₂D. С другой стороны, ПТГ регулирует экспрессию CYP27B1 в почках, оказывая противоположный эффект. Повышение уровня ионизированного кальция в крови ингибирует секрецию ПТГ в паращитовидных железах, приводя к снижению продукции 1,25(OH)₂D. Гиперфосфатемия оказывает ингибирующее действие на активность CYP27B1 в почках. 1,25(OH)₂D инициирует механизмы отрицательной обратной связи, понижая экспрессию гена CYP27B1 в почках и экспрессию гена, кодирующего ПТГ в паращитовидных железах. При этом повышается секреция FGF23 в скелетных мышцах. Циркулирующие уровни 1,25(OH)₂D остаются в физиологических пределах даже при наличии очень низких уровней 25(OH)D, связанных с тяжелым дефицитом. Высокий уровень ПТГ приводит к последующей мобилизации кальция из скелетных мышц, а также потенциальным неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам [14]. Было показано, что для пациентов с первичным гиперпаратиреозом характерно повышение активности симпатической нервной системы, нарушение ритма, высокая распространенность гипертонической болезни, кальцификация миокарда и клапанов сердца, а также гипертрофия ЛЖ [16].

Эффекты воздействия витамина D на ССС

Низкие уровни 25(OH)D отрицательно воздействуют на ССС [1]. Витамин D играет протективную роль, поскольку VDRs связываются с 1,25(OH)₂D₃, стимулируя присоединение VDR к ретиноидному X-рецептору (RXR), транслокацию в ядро и дальнейший синтез белков. Витамин D пересекает клеточную мембрану и цитоплазму, чтобы достичь ядра и связаться с VDR. Когда этот комплекс присоединяется к рецептору ретиноевой кислоты, он изменяет функцию гена, индуцируя синтез белка [5]. Витамин D оказывает плеiotропное действие на клетки ССС, активируя ядерный VDR в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках, а также регулирует деятельность РААС. VDRs экспрессированы практически во всех клетках организма. Они идентифицированы в гладких мышцах сосудов, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, а также в тромбоцитах, макрофагах и даже дендритных клетках. Это подтверждает влияние VDRs на систему кровообращения. Пожилой возраст связан со снижением экспрессии VDRs, в независимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Регуляция РААС, модуляция воспалительного ответа, а также кальцификация тканей лежат в основе патогенеза ССЗ. Дефицит витамина D ассоциирован с повышением уровня ПТГ, что приводит к развитию АГ, дисфункции эндотелия и кальцификации аортального клапана. Кальцитриол, снижая уровень

свободных радикалов, оказывает противовоспалительное действие, тем самым влияя на стабилизацию атеросклеротических бляшек [17]. Krishna SM (2019) сообщает, что дефицит витамина D вносит вклад в развитие и прогрессирование многих ССЗ, что также связано с гиподинамией и ограничением воздействия солнечного света. Возраст больного играет значимую роль, поскольку распространенность ССЗ значительно выше среди пожилых лиц. Терапия витамином D для таких пациентов может снизить риск развития патологий, а также улучшить исходы лечения [18].

Ожирение и сахарный диабет 2 типа

Повышение концентрации 25(OH)D на 10 нмоль/л снижает риск развития сахарного диабета (СД) на 4%, а оптимальная обеспеченность организма витамином D приводит к двукратному снижению риска развития СД и метаболического синдрома в целом. При этом риск возникновения ССЗ уменьшается на 33% [19]. СД является значимым фактором риска (ФР) развития гипертрофии ЛЖ. Дефицит витамина D усиливает экспрессию TNF- α , путем ингибирования сигнала ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в гипертрофированных сердцах крыс. Результаты исследования подтверждают патогенетическую роль дефицита витамина D в развитии гипертрофии ЛЖ [7].

Известно, что СД характеризуется развитием микрососудистых осложнений. При этом пусковым патогенетическим механизмом выступает гипергликемия. Диабетическая нейропатия — наиболее частое микрососудистое осложнение СД. Степанова А. П. и др. (2018) сообщают, что дефицит витамина D способствует формированию и прогрессированию диабетической нейропатии. При этом наибольшие изменения выявлены у пациентов с уровнем 25(OH)D <16 нг/мл [20]. Дефицит витамина D при СД 2 типа сопровождается активацией окислительного стресса и провоспалительных реакций в клетках, а также ферментативным гликированием белков [21].

Низкий уровень витамина D, связанный с ожирением, может быть обусловлен увеличением общего клиренса витамина D в организме и увеличением потребления витамина D в борьбе с воспалением. Хроническое воспаление при ожирении является ФР развития СД и ССЗ, таких как кардиомиопатии, ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), фиброз, аритмии и СН. Периваскулярная жировая ткань при ожирении продуцирует факторы, влияющие на атерогенез и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым влияя на сократительную функцию клеток. Дефицит витамина D также связан с повышенной экспрессией TNF- α и гипоксией индуцированного фактора (HIF-альфа) [7].

Эндотелиальная дисфункция при активации РААС тесно взаимосвязана с патогенезом СД. В попереч-

ном исследовании подтверждено, что пациенты с СД 2 типа и дефицитом витамина D демонстрируют наибольшую частоту развития многососудистых поражений, чем больные без СД 2 типа в анамнезе. Бета-клетки поджелудочной железы имеют VDRs и экспрессируют CYP27B1. Кроме того, витамин D играет значимую роль в регуляторных реакциях Т-клеток и может защищать бета-клетки поджелудочной железы от иммунной атаки. Marino R, et al. (2019) сообщают, что больные СД 2 типа имеют более низкие уровни 25(OH)D, по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту. Ученые связывают генетические детерминанты циркулирующего 25(OH)D и сигнализацию витамина D в Т-клетках с риском развития СД. Более низкие уровни DBP в третьем триместре беременности связаны с риском развития СД 2 типа у ребенка. Дальнейшее изучение роли CYP27B1 в иммунных клетках, таких как моноциты, макрофаги и Т-клетки, необходимо для лучшего понимания роли витамина D в патогенезе и профилактике СД 2 типа [1].

АГ

Низкие уровни витамина D ассоциированы с повышенной распространенностью АГ. Также сообщалось о взаимосвязи между полиморфизмом VDRs и риском развития гипертонической болезни. Солнечный свет может снижать показатели артериального давления (АД) за счет увеличения циркулирующего витамина D, что объясняет географически-расовое разнообразие АГ [10].

Ключевым механизмом, посредством которого витамин D влияет на развитие АГ, является его воздействие на активность РААС и функцию эндотелия. В результате активации VDR подавляется секреция ренина и активируется эндотелиальная NO-синтаза. Ренин выступает в качестве антагониста оксида азота. Активация РААС — наиболее значимый фактор в развитии эндотелиальной дисфункции [22]. Известно, что ген *VDR* кодирует внутриклеточный рецептор, который связывает активные формы витамина D, что приводит к опосредованному влиянию как на систолическое, так и диастолическое АД [23].

Устойчивая активация РААС приводит к повышению уровня ангиотензина II и возникновению эндотелиальной дисфункции. АГ относят к изолированным сердечно-сосудистым ФР, однако она ассоциирована с ИБС, инсультом и почечной недостаточностью и имеет многофакторную этиологию [24]. РААС играет значимую роль в патофизиологии АГ, влияя на реабсорбцию натрия в почках, а также на реактивность сосудов. Доказано, что FGF23 стимулирует РААС, подавляя экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 в почках, что может приводить к повышению активации рецепторов к ангиотензину I, а также к развитию гипер-

трофии ЛЖ, ишемии миокарда и СН [16]. У пациентов с низким уровнем 25(ОН)D₃ в сыворотке крови повышается риск развития АГ (отношение шансов =1,37; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-1,59). Кальцитриол связывается с промоторной областью гена *REN-1C*, который подавляет экспрессию ренина, снижая риск развития АГ. Кроме того, почечные артерии у лиц с дефицитом витамина D имеют более низкую экспрессию рецепторов ангиотензина I [24]. Каронова Т.Л. и др. (2017) сообщают, что кальцитриол подавляет экспрессию гена ренина, регулируя пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток, а также тормозит высвобождение провоспалительных цитокинов [25]. Развитие АГ также связывают с метаболизмом ПТГ и кальция. Гиповитаминоз D вызывает увеличение секреции ПТГ, приводя к расслаблению сосудистой стенки и в конечном итоге ее сужению, вызывая гипертонию. Это происходит вследствие повышения внутриклеточного уровня кальция, что приводит к дисфункции эндотелия. Лечение кальцитриолом показало, что у гипертензивных крыс снижается количество активных форм кислорода и экспрессия циклооксигеназы-1 в клетках, что позволяет предположить, что витамин D препятствует эндотелиальной дисфункции [24].

ИБС

Пациенты с дефицитом витамина D подвержены риску развития ИБС. Ученые выявили, что распространенность дефицита витамина D среди пациентов, страдающих ИМ, составляет 75% [5]. Ведущими механизмами взаимосвязи между уровнем витамина D и атеросклерозом являются активация РААС, гипертензия и воспаление. Витамин D модулирует патогенез атеросклероза. При этом антиатерогенный эффект витамина D обусловлен регуляцией иммунологических воспалительных реакций [26]. Дефицит витамина D индуцирует воспаление сосудистой стенки путем прямого взаимодействия с NF-κB, который усиливает воспалительную реакцию и способствует развитию атероматоза. Legarth C, et al. (2019) сообщают, что витамин D подавляет NF-κB, ослабляя прогрессирование ИБС. NF-κB действует как транскрипционный фактор в ядре, способствуя транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8 и TNF-α. Эти цитокины участвуют в прогрессировании атерогенеза в коронарных артериях [27]. Активация сигнального каскада витамином D может влиять на формирование атеросклероза через модуляцию воспалительного ответа путем снижения экспрессии TNF-α, IL-6, IL-1 и IL-8. Подавление IL-6 приводит к снижению синтеза С-реактивного белка (СРБ). Повышение СРБ в сыворотке крови ассоциировано с атеросклерозом и служит предиктором сердечно-сосудистых

осложнений. Выработка цитокинов подавляется кальцитриолом. Кроме того, витамин D защищает от эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию антиатерогенного фенотипа макрофагов. Витамин D снижает накопление холестерина в макрофагах и поглощение липопротеинов низкой плотности (ЛНП) при атероматозе. Кроме того, он модулирует экспрессию тромбомодулина и тканевого фактора в моноцитах, влияя на агрегацию тромбоцитов и тромбогенную активность. Экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 и металлопротеиназы-9 в культуре клеток 1,25(ОН)₂D снижает, тем самым предотвращая дестабилизацию атеросклеротической бляшки и тромбоз. Одним из основных последствий атеросклероза является разрушение бляшек, приводящее к обструкции коронарной артерии. Гиперлипидемия является ФР развития ССЗ, а сывороточный витамин D имеет обратную связь с уровнями общего холестерина, ЛНП, гомоцистеина, триглицеридов и положительную связь с липопротеидами высокой плотности (ЛВП). Воспаление играет важную роль в патогенезе этих ФР. Кардиопротективный эффект активации VDR связан с ингибированием эндоплазматического ретикулума, ослаблением митохондриальных нарушений, снижением дисфункции аутофагии и снижением апоптоза кардиомиоцитов [7]. Aljefree NM, et al. (2017) провели исследование случай-контроль, которое показало, что пациенты с ИБС имеют более высокую распространенность дефицита витамина D (46%) по сравнению с контрольной группой [28]. Исследование, проведенное Богачевым Р.С. и др. (2019), среди пациентов с острым коронарным синдромом показало, что у 98% больных (n=50) обнаружен дефицит витамина D. Критический уровень витамина D <5 нг/мл выявлен у 6%. Среди лиц с дефицитом витамина D чаще регистрировалась АГ и отмечалась тенденция к гипертрофии ЛЖ [26].

Гипертрофия ЛЖ и СН

Дефицит витамина D также связан с гипертрофией ЛЖ. Недостаток витамина D приводит к повышению уровня предсердного натрийуретического пептида, наряду с дисбалансом гомеостаза, сердечных металлопротеаз и фибробластов. Это способствует образованию фиброзного внеклеточного матрикса и дилатации ЛЖ [27]. Дефицит 25(ОН)D является независимым предиктором смертности у пациентов с хронической СН [29]. Гипертрофия ЛЖ обычно развивается у пациентов с АГ или стенозом аортального клапана. Пациенты с умеренным или тяжелым дефицитом витамина D имеют значительно более высокую толщину и диаметр стенки ЛЖ. При гипертрофии ЛЖ увеличение размера кардиомиоцитов сопровождается интерстициальным фиброзом и дисфункцией, что приводит к развитию СН. Фиброз имеет много-

факторное происхождение. Он может быть как репаративным, так и реактивным. Репаративный фиброз возникает при ишемии, вследствие повреждения тканей и гибели клеток. Рубец, который преимущественно содержит коллагеновые волокна I типа, замещает клетки. Реактивный фиброз возникает в интерстиции и вокруг кровеносных сосудов без значительной потери кардиомиоцитов. Увеличение содержания компонентов внеклеточного матрикса в сердце приводит к жесткости его стенок и функциональным нарушениям, приводящим к СН. Установлена антифибротическая и антигипертрофическая роль витамина D. Лечение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ *in vitro* приводит к снижению экспрессии профибротических генов и отложению коллагена в мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках. Кроме того, витамин D улучшает сокращение и расслабление кардиомиоцитов [14].

ХБП

ХБП — ФР прогрессирования и тяжелого течения ССЗ. Резник Е. В. и др. (2018) сообщают, что 50-90% пациентов с хронической СН имеет сопутствующую ХБП [16]. По мнению Banerjee D, et al. (2019), ХБП стала частой причиной смерти и инвалидности во всем мире как в развивающихся, так и в развитых странах [30]. Lim K, et al. (2018) сообщают, что пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе, имеют в 10-30 раз более высокий риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с общей популяцией. Большинство случаев связаны с развитием аритмии, застойной СН и ИБС [31]. ССЗ являются ведущей причиной смерти у пациентов с ХБП [32].

Доказано, что у пациентов с ХБП развиваются нарушения минерального и костного обмена, которые характеризуются появлением отклонений в показателях обмена витамина D, кальция, фосфатов, ПТГ, FGF23, а также развитием кальцификации сосудов и отклонениями в скорости костного обмена [16]. На почечном уровне $25(\text{OH})\text{D}$ фильтруется клубочком, затем активно реабсорбируется в почечные канальцы, трансформируясь в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ посредством CYP27B1. Активность CYP27B1 в почках стимулируется ПТГ и подавляется FGF23 и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Более того, гиперфосфатемия также может подавлять активность CYP27B1 на почечном уровне. Дефицит витамина D часто встречается у пациентов с ХБП, независимо от стадии заболевания. Прогрессирующая потеря функции почек приводит к снижению их способности синтезировать активный витамин D и выводить фосфор. Другими причинами дефицита витамина D у пациентов с уремией являются снижение потребления питательных веществ, желудочно-кишечные расстройства, а также недостаточное пребывание на солнце. У больных ХБП нарушение минерального гомеостаза оказывает влияние не только на костную систему, но и на

кальцификацию сосудов. Витамин D совместно с ПТГ, FGF23 и кальцитонином участвует в регуляции кальциевого и фосфатного обмена в различных органах-мишенях, таких как кости, почки, печень и желудочно-кишечный тракт. Поэтому его дефицит приводит к нарушениям минерального состава костной ткани и развитию вторичного гиперпаратиреоза, вследствие снижения уровня в паращитовидной железе VDR и кальцийчувствительных рецепторов с последующим снижением ингибирующих стимулов секреции ПТГ и чувствительности паращитовидной железы к ионизированному кальцию. Однако другие внепочечные клетки, такие как остеобласты, остеокласты и паращитовидные клетки, также могут синтезировать кальцитриол благодаря своей способности экспрессировать мегалин, кубилин и CYP27B [33].

Применение витамина D в терапии ССЗ

Эффективность терапии витамином D изучена в небольшом количестве исследований, результаты которых все же противоречивы. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (РКИ) (n=5108), проведенное Scragg R, et al. (2017), не выявило достоверной разницы в проценте сердечно-сосудистых событий между группой, принимавшей витамин D (11,8%), и группой плацебо (11,5%) (отношение рисков (ОР) =1,02; 95% ДИ 0,87-1,20). Аналогичные результаты наблюдались среди больных с изначальным дефицитом витамина D (ОР =1,00; 95% ДИ 0,74-1,35). Не обнаружено различий между группами, получавшими витамин D и плацебо, ни во времени до первого события ССЗ, ни в частоте специфичных для заболевания вторичных исходов. Добавление витамина D не предотвращало развития ССЗ. Возможно, что ежемесячные дозы витамина D менее эффективны в профилактике заболеваний, чем ежедневные или еженедельные [34].

В РКИ VITAL, проведенном Manson JE, et al. (2019), пациенты (n=25871) ежедневно принимали витамин D (2000 МЕ) и Омакор® (1 г/сут.). Исследовалась эффективность приема витамина D в целях снижения риска ССЗ и рака. Участники не имели в анамнезе ССЗ и ограничивали ежедневное потребление витамина D из других источников, включая поливитамины. К исследованию не допускались лица с почечной недостаточностью, диализом, гиперкальциемией и заболеваниями паращитовидных желез. Средний период вмешательства составил 5,3 года. Среди примерно 15,5 тыс. участников с анализируемыми исходными образцами крови средний уровень ($\pm\text{SD}$) $25(\text{OH})\text{D}$ на момент начала исследования составил $30,9 \pm 10,0$ нг/мл (77 ± 25 нмоль/л) в группе активного витамина D и $30,8 \pm 10,0$ нг/мл (77 ± 25 нмоль/л) в группе плацебо. В исследовании не обнаружено статистически значимой ассоциации между приемом витамина D и первичной конечной

точкой — сочетанием ИМ, инсульта и смертности от ССЗ (ОР = 0,97; 95% ДИ 0,85-1,12). Более того, прием витамина D не повлиял на вторичные конечные точки исследования, включая расширенный набор основных событий ССЗ и коронарную реваскуляризацию (ОР = 0,96; 95% ДИ 0,86-1,08), ИМ (ОР = 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19), а также инсульт (ОР = 0,95; 95% ДИ 0,76-1,20) и смертность от ССЗ (ОР = 1,11; 95% ДИ 0,88-1,40). Витамин D также не оказал влияния на смертность от всех причин (ОР = 0,99; 95% ДИ 0,87-1,12) и на изменения липидов и маркеров воспаления в крови. Связь между витамином D и риском развития конечных точек ССЗ или смертности от всех причин существенно не различалась в зависимости от расы и этнической принадлежности, факторов сердечно-сосудистого риска, уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и других характеристик, заранее определенных в качестве потенциальных модификаторов эффекта. Витамин D достоверно не снижал конечные точки ни в одной подгруппе. Подобные результаты согласуются с результатами более ранних РКИ [35]. Проспективное исследование по оценке влияния приема холекальциферола и диуретиков на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у больных АГ, проведенное Янковской Л. В. и др. (2017), показало, что при приеме диуретиков уровень 25(ОН)D в крови и его динамика достоверно ниже, чем без их приема. Терапия холекальциферолом привела к снижению активности ренина плазмы ($p=0,0005$). Было показано, что динамика активности ренина плазмы находится в отрицательной зависимости от возраста и индекса массы тела. Авторы подчеркивают, что наибольшее снижение как систолического, так и диастолического АД регистрировалось при совместном приеме холекальциферола и диуретиков [22]. Прием витамина D снижает кровяное давление в результате снижения активности ренин-ангиотензина II у больных гиперпаратиреозом. Ортостатическая гипотензия, особенно, у пожилых пациентов, также связана с хроническим дефицитом витамина D. Было проведено исследование D-CarDia-study ($n=140000$), в котором участники были разделены на группы в зависимости от типа гена, кодирующего DBP. Исследование показало, что при каждом повышении уровня витамина D на 10% происходит снижение АД, при этом риск развития АГ уменьшается на 8,1% [10]. Метаанализ, проведенный Zhang D, et al. (2020), показал, что прием витамина D не оказывал влияния на снижение систолического АД. Достоверного снижения диастолического АД после вмешательства также не наблюдалось [36]. РКИ под руководством Angelotti E, et al. (2019) показало, что ежедневный прием добавок витамина D не оказывает влияния на кардиометаболические исходы у пациентов со стабильным СД 2 типа. Несмотря на значительное увеличение концентрации 25(ОН)D

в плазме крови, статистически значимого влияния на уровень липидного профиля, СРБ или риск ССЗ после 48 нед. приема добавок витамина D по сравнению с плацебо не обнаружено. Однако среди небольшой подгруппы пациентов, не принимавших статины ($n=32$), наблюдалось статистически значимое снижение концентрации триглицеридов и тенденция в изменении соотношения триглицеридов/ЛВП в группе витамина D по сравнению с группой плацебо. Влияние добавок витамина D на липидный профиль было незначительное и заметно среди пациентов, не принимавших статины. По сравнению с плацебо витамин D в дозе 4000 МЕ/сут. не изменял липидный профиль у пациентов с контролируемым стабильным СД 2 типа [37]. Метаанализ, проведенный Rodriguez AJ, et al. (2018), показал, что прием витамина D в комплексной терапии СН сопровождается снижением концентрации TNF- α . Однако между участниками, принимавшими витамин D и плацебо, не было различий по уровню СРБ, IL-10 и IL-6. Таким образом, витамин D может оказывать специфическое, но умеренное влияние на воспаление у больных с СН [38]. Исследование типа случай-контроль, проведенное Nao Y, et al. (2019), выявило, что у пациентов с СН наблюдался значительно более низкий уровень витамина D по сравнению с контрольной группой ($p<0,0001$) [39]. Риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с низким уровнем 25(ОН)D3 повышен на 83%. Buleu FN, et al. (2019) в результате исследования случай-контроль выявили, что средние сывороточные значения 25(ОН)D3 были достоверно ниже у больных с СН, по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Дефицит витамина D способствует повышению артериальной жесткости сосудов, увеличению диаметра и объема сердца, а также снижению фракции выброса при СН. При этом взаимосвязь между витамином D и маркерами воспаления остается спорной, поскольку высокий уровень витамина D связан с более высоким уровнем СРБ у бессимптомных лиц [40].

Большинство пациентов с ранней ХБП умирает от ССЗ до развития прогрессирующей почечной недостаточности, следовательно, снижение риска ССЗ является значимой стратегией лечения ХБП. Показано, что лечение ХБП аналогами витамина D снижает сердечно-сосудистую смертность и может приводить к регрессу гипертрофии ЛЖ [14]. Обнаружена существенная взаимосвязь между терапией витамином D и выживаемостью пациентов, находящихся на гемодиализе. Дефицит витамина D присутствует даже на ранних стадиях ХБП. Многочисленные наблюдательные исследования подтвердили низкий уровень как общего 25(ОН)D, так и 1,25(ОН) $_2$ D у больных с ХБП и терминальной стадией почечной недостаточности. Пациенты с длительным поражением почек часто страдают от

дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, поскольку отсутствует его предшественник — $25(\text{OH})\text{D}_3$, а также из-за снижения активности $\text{CYP}27\text{B}1$, превращающего предшественник в активный гормон. Низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ у лиц с заболеваниями почек может быть обусловлен потерей DVR с мочой, нарушением его синтеза в коже после воздействия ультрафиолетового излучения и снижением потребления питательных веществ. Парикальцитол и доксеркальциферол (аналоги витамина D_2), а кальцитриол (аналог витамина D_3) изучались в качестве терапии ХБП. Доксеркальциферол — неактивный прогормон, который в печени трансформируется в активную форму $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$. Кальцитриол и его родственные аналоги, включая парикальцитол, снижают диастолическое АД, экспрессию сердечной микроРНК и уровень натрийуретических пептидов в крови, а также частоту эпизодов застойной СН. Показано, что терапия витамином D и его синтетическими аналогами снижает риск смертности от сердечно-сосудистых причин и обратно коррелирует со степенью кальцификации сосудов, независимо от других ФР развития ИБС. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что прием парикальцитола улучшает систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ при сопутствующей ХБП. Однако лечение парикальцитолом сопровождалось развитием гиперкальциемии (43,3%). Метаанализ преддиализных пациентов с ХБП показал, что терапия кальцитриолом ассоциирована со снижением частоты сердечно-сосудистых событий и снижением протеинурии (относительный риск = 1,9; 95% ДИ 1,34–2,71), по сравнению с плацебо или без лечения. Однако прием парикальцитола также сопровождался гиперкальциемией. Обнаружено, что гиперкальциемический риск при применении активного витамина D является одной из основных проблем, что вызывает опасения по поводу возможности внедрения подобной терапии в практику. Лечение тяжелой и прогрессирующей ХБП следует начинать с низких доз кальцитриола, независимо от начальной концентрации ПТГ и далее титровать его на основе реакции ПТГ, чтобы избежать гиперкальциемии. Парикальцитол повышает уровень креатинина в сыворотке крови и снижает показатели скорости клубочковой фильтрации почек. Терапия витамином D также может ингибировать некоторые аспекты воспалительной реакции на сердечно-сосудистые повреждения, замедляя прогрессирование развития атеросклероза. Витамин D препятствует воспалению

эндотелиальных клеток-предшественников, ассоциированных с развитием застойной СН. Введение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ингибирует клеточную пролиферацию первичных миоцитов желудочков. Данные наблюдения были подтверждены у пациентов, находящихся на гемодиализе, у которых терапия кальцитриолом ассоциировалась со снижением гипертрофии ЛЖ, сопровождавшейся значительным снижением активности ренина плазмы и уровня ангиотензина II плазмы [41]. РКИ, проведенное Borgi L, et al. (2017), статистически значимых изменений функции эндотелия при сравнении эргокальциферола с плацебо не выявило ($p=0,35$). Не обнаружено существенных изменений ни после терапии витамином D , ни после приема плацебо. Эндотелий-зависимая вазодилатация в группе эргокальциферола составила 6,1% ($\text{SD}=4,6\%$) и 6,8% ($\text{SD}=4,7\%$) в группе плацебо. Исследование, проведенное среди пациентов с избыточным весом и ожирением, страдающих дефицитом витамина D , показало, что терапия витамином D не оказывает влияния на функцию эндотелия [42].

Заключение

Установлено, что витамин D играет значимую роль в развитии и прогрессировании наиболее актуальных ССЗ и возникновении их ключевых ФР, таких как АГ, ожирение и СД 2 типа. Уровень метаболитов витамина D ассоциирован с возникновением рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Дефицит витамина D достоверно повышает риск смертности от ССЗ, в частности, от СН. Уровень витамина D также определяет дальнейший прогноз для пациентов с ХБП и должен учитываться, поскольку у больных повышается риск развития ИБС, аритмии и застойной СН. В настоящее время проведено небольшое количество исследований по оценке эффективности применения терапии витамином D в целях снижения риска развития, а также лечения уже существующих сердечно-сосудистых патологий. Существует необходимость в проведении дополнительных РКИ с жесткими сердечно-сосудистыми конечными точками, что позволит подтвердить протективную роль терапии витамином D и решить вопрос о возможности его назначения пациентам с различными ССЗ.

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

Литература/References

1. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(7):1460. doi:10.3390/nu11071460.
2. Guo J, Cockcroft JR, Elwood PC, et al. Vitamin D intake and risk of CVD and all-cause mortality: evidence from the Caerphilly Prospective Cohort Study. *Public Health Nutr*. 20(15):2744-53. doi:10.1017/S1368980017001732.
3. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Vitamin D and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):250-68. doi:10.2174/1570161118666200317151955.
4. Wang Y, Zhang Y, Wei J, et al. Vitamin D for inflammation biomarkers in coronary artery disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21407. doi:10.1097/MD.00000000000021407.

5. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2946-57. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.025.
6. Orkaby AR, Djousse L, Manson JE. Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(6):700-5. doi:10.1097/HCO.0000000000000675.
7. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039-59. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.009.
8. Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D Deficiency. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
9. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6573. doi:10.3390/ijms21186573.
10. Izzo M, Carrizzo A, Izzo C, et al. Vitamin D: Not Just Bone Metabolism but a Key Player in Cardiovascular Diseases. *Life (Basel).* 2021;11(5):452. doi:10.3390/life11050452.
11. Jamali N, Sorenson CM, Sheibani N. Vitamin D and regulation of vascular cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(4):H753-H765. doi:10.1152/ajpheart.00319.2017.
12. Matsui MS. Vitamin D Update [published online ahead of print, 2020 Oct 14]. *Curr Dermatol Rep.* 2020;1-8. doi:10.1007/s13671-020-00315-0.
13. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2896. doi:10.3390/ijms22062896.
14. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. doi:10.3390/ijms21186483.
15. Zittermann A, Berthold HK, Pilz S. The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(6):980-7. doi:10.1038/s41430-020-00725-0.
16. Reznik EV, Nikitin IG. Mineral and bone disorders in chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(S2):42-62. (In Russ.) Резник Е. В., Никитин И. Г. Минеральные и костные нарушения при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2018;58(S2):42-62. doi:10.18087/cardio.2429.
17. Kowalówka M, Głowska AK, Karaźniewicz-Łada M, et al. Clinical Significance of Analysis of Vitamin D Status in Various Diseases. *Nutrients.* 2020;12(9):2788. doi:10.3390/nu12092788.
18. Krishna SM. Vitamin D as a Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4907. doi:10.3390/ijms20194907.
19. Beketova NA, Kosheleva OV, Vrzhesinskaya OA, et al. Supply of vitamins for patients with type 2 diabetes and obesity in the autumn. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):95-101. (In Russ.) Бекетова Н. А., Кошелева О. В., Вржесинская О. А. и др. Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в осенний период. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):95-101. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-95-101.
20. Stepanova AP, Karonova TL, Bystrova AA, et al. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(4):301-6. (In Russ.) Степанова А. П., Каронова Т. Л., Быстрова А. А. и др. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):301-6. doi:10.14341/DM9583.
21. Stepanova AP, Karonova TL. The effect of vitamin D therapy on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral polyneuropathy. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(5):417-27. (In Russ.) Степанова А. П., Каронова Т. Л. Эффект терапии витамином D на маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией. *Сахарный диабет.* 2019;22(5):417-27. doi:10.14341/DM10316.
22. Yankouvskaia LV, Snezhitskiy VA, Mamedov MN. Effect of Cholecalciferol and Diuretics as Components of Combination Antihypertensive Therapy on Plasma Renin Activity and Endothelial Function in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2017;57(8):34-9. (In Russ.) Янковская Л. В., Снежицкий В. А., Мамедов М. Н. Влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2017;57(8):34-9. doi:10.18087/cardio.2017.8.10015.
23. Sentsova TB, Vorozhko IV, Chernyak OO, et al. Characteristics of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Carriers of Polymorphic Variants of the VDR Gene With Arterial Hypertension and Obesity. *Kardiologiya.* 2018;58(8):45-9. (In Russ.) Сенцова Т. Б., Ворожко И. В., Черняк О. О. и др. Характеристика ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при полиморфных вариантах гена VDR у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиология.* 2018;58(8):45-9. doi:10.18087/cardio.2018.8.10142.
24. Pérez-Hernández N, Aptilon-Duque G, Nostroza-Hernández MC, et al. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1018-29. doi:10.3904/kjim.2015.224.
25. Karonova TL, Andreeva AT, Zlotnikova EK, et al. Vitamin D deficiency and hypertension: what is in common? *Arterial'naya Gipertenziya.* 2017;23(4):275-81. (In Russ.) Каронова Т. Л., Андреева А. Т., Злотникова Е. К. и др. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? *Артериальная гипертензия.* 2017;23(4):275-81. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-275-281.
26. Bogachev RS, Mikhailova LV, Shytova ES, et al. Vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(2):12-20. (In Russ.) Богачев Р. С., Михайлова Л. В., Шитова Е. С. и др. Дефицит витамина D у пациентов с острым коронарным синдромом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(2):12-20. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-12-20.
27. Legarth C, Grimm D, Krüger M, et al. Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease. *Nutrients.* 2019;12(1):99. doi:10.3390/nu12010099.
28. Aljefree NM, Lee P, Ahmed F. Knowledge and attitudes about vitamin D, and behaviors related to vitamin D in adults with and without coronary heart disease in Saudi Arabia. *BMC Public Health.* 2017;17(1):266. doi:10.1186/s12889-017-4183-1.
29. Cubbon RM, Lowry JE, Drozd M, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Nutr.* 2019;58(6):2535-43. doi:10.1007/s00394-018-1806-y.
30. Banerjee D, Jha V. Vitamin D and Cardiovascular Complications of CKD: What's Next? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):932-4. doi:10.2215/CJN.12581018.
31. Lim K, Hamano T, Thadhani R. Vitamin D and Calcimimetics in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol.* 2018;38(3):251-66. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.005.
32. Song JY, Shen TC, Hou YC, et al. Influence of Resveratrol on the Cardiovascular Health Effects of Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6294. doi:10.3390/ijms21176294.
33. Cianciolo G, Cappuccilli M, Tondolo F, et al. Vitamin D Effects on Bone Homeostasis and Cardiovascular System in Patients with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients. *Nutrients.* 2021;13(5):1453. doi:10.3390/nu13051453.
34. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-16. doi:10.1001/jamacardio.2017.0175.
35. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, et al. Principal results of the Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105522.
36. Zhang D, Cheng C, Wang Y, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis.* 2020;17:E03. doi:10.5888/pcd17.190307.
37. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, et al. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Clin Nutr.* 2019;38(5):2449-53. doi:10.1016/j.clnu.2018.10.003.
38. Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, et al. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018;8(1):1169. doi:10.1038/s41598-018-19708-0.
39. Hao Y, Chen Y. Vitamin D levels and vitamin D receptor variants are associated with chronic heart failure in Chinese patients. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(4):e22847. doi:10.1002/jcla.22847.
40. Buleu FN, Luca CT, Tudor A, et al. Correlations between Vascular Stiffness Indicators, OPG, and 25-OH Vitamin D3 Status in Heart Failure Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):309. doi:10.3390/medicina55060309.
41. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, et al. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and Dialysis Patients. *Nutrients.* 2018;10(6):709. doi:10.3390/nu10060709.
42. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, et al. Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens.* 2017;30(2):124-9. doi:10.1093/ajh/hpw135.



Реваскуляризация миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства при хронических окклюзиях коронарных артерий у пациентов старческой возрастной группы: современный взгляд на проблему

Атаманюк Е. Р.¹, Тарасов Р. С.², Тырышкин А. Г.¹

За последние несколько десятилетий проблема ишемической болезни сердца ввиду хронической окклюзии коронарных артерий (ХОКА) у людей старческого возраста выходит на передний план. Причина тому, отсутствие общепринятых стратегий лечения данных групп больных. Выбор метода реваскуляризации миокарда у людей старческого возраста оказывает основополагающее влияние на клинические результаты, но требует дополнительных исследований. Нет сомнений, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при ХОКА за последние годы приобретает весомый статус как метод первого выбора при лечении данной патологии. Основные причины: развитие методов внутрисосудистой визуализации, совершенствование хирургического инструментария, разработка новейших подходов и тактик реканализации, рост опыта хирургов. Применение ЧКВ при ХОКА у старческой возрастной группы продиктовано тенденциями к увеличению доли старческого населения во всех регионах планеты. Данный обзор рассматривает обоснованность и возможность применения ЧКВ при ХОКА у пациентов старческого возраста, его безопасность, преимущества и перспективы. Поиск статей для написания данного обзора осуществлялся с помощью баз данных Medline (PubMed), РИНЦ (eLIBRARY), Google Scholar.

Ключевые слова: коронарная реваскуляризация миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, старческая возрастная группа, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Атаманюк Е. Р.* — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-8130-3844, Тарасов Р. С. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Тырышкин А. Г. — зав. отделением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-3800-3640.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, МТ — медикаментозная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОКА — хроническая окклюзия коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 20.08.2021

Рецензия получена 01.09.2021

Принята к публикации 11.10.2021



Для цитирования: Атаманюк Е. Р., Тарасов Р. С., Тырышкин А. Г. Реваскуляризация миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства при хронических окклюзиях коронарных артерий у пациентов старческой возрастной группы: современный взгляд на проблему. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4641. doi:10.15829/1560-4071-2022-4641

Myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention in senile patients with chronic total occlusion: a modern view of the problem

Atamanyuk E. R.¹, Tarasov R. S.², Tyryshkin A. G.¹

In recent decades, the problem of coronary artery disease (CAD) accompanied by chronic total occlusion (CTO) has come to the fore in senile patients. The reason for this is the absence of generally accepted management strategies for these groups of patients. The choice of myocardial revascularization method in elderly patients has a fundamental impact on outcomes, but requires additional research. There is no doubt that in recent years, percutaneous coronary intervention (PCI) in CTO has gained a status as the first-choice method for this pathology. The following main reasons are distinguished: development of intravascular imaging; improvement of surgical instruments; development of new approaches to recanalization; increase in the number of experienced surgeons. The use of PCI for CTO in elderly patients is specified by the upward trend in the proportion of senile population worldwide. This review considers the validity and potential of using PCI for CTO in senile patients, as well as its safety, benefits and prospects. For this review, the following databases were used: Medline (PubMed), RSCI (eLIBRARY), Google Scholar.

Keywords: coronary revascularization, percutaneous coronary intervention, senile age group, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Atamanyuk E. R.* ORCID: 0000-0001-8130-3844, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Tyryshkin A. G. ORCID: 0000-0002-3800-3640.

*Corresponding author:
er.atamanyuk.@yandex.ru

Received: 20.08.2021 Revision Received: 01.09.2021 Accepted: 11.10.2021

For citation: Atamanyuk E. R., Tarasov R. S., Tyryshkin A. G. Myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention in senile patients with chronic total occlusion: a modern view of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4641. doi:10.15829/1560-4071-2022-4641

По заключению Всемирной организации здравоохранения, за 2019г ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной инвалидизации и смертности взрослого и пожилого населения [1]. На такие страны, как Россия, США, Украина, Германия, Бразилия и др., приходится самое высокое общее количество смертей от ИБС. В странах бывшего СССР абсолютное число смертей остается на уровне США и выше, а численность населения в этих странах значительно меньше. За 2015г в Российской Федерации 529825 человек [2] умерли от ИБС, что выводит нашу страну на первое место по этому показателю среди стран со средним уровнем дохода на душу населения. Также проводилась оценка смертности с увеличением возраста. Эти наблюдения показывают, что относительно резкое возрастание смертности происходит в возрасте 75-90 лет (в среднем в 2,2 раза по сравнению с возрастной группой 65-69 лет). Данный возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016г является старческим. Согласно прогнозам, число людей в возрасте 80 лет и старше со 143 млн в 2019г возрастет до 426 млн в 2050г, что значительно увеличит общее число людей с ИБС в данной группе населения [3, 4]. В следующих разделах рассматривается возможность, безопасность и целесообразность применения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при хронической окклюзии коронарных артерий (ХОКА) у людей с ИБС старческого возраста. Также ЧКВ сравнивается с другими методами лечения.

Характеристика пациентов с ХОКА старческой возрастной группы

Старческая возрастная группа пациентов остается наименее изученной в отношении применения ЧКВ при ХОКА. Проблема в том, что пациенты старческого возраста часто исключаются из клинических исследований, посвященных сердечно-сосудистым вмешательствам, по причине предполагаемого высокого риска осложнений и ограниченной продолжительности жизни. На сегодняшний день нет рандомизированных исследований, которые бы рассматривали ЧКВ при ХОКА как основной метод лечения для больных старческого возраста. В некоторых исследованиях освещены исходы после ЧКВ у данных людей с острым коронарным синдромом (ОКС) [5, 6], но вопрос ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС малоизучен [7]. В существующих исследованиях выводы по смежным вопросам могут значительно отличаться. Так, госпитальная летальность среди людей старческого возраста, перенесших ЧКВ, колеблется от 4,1% до 34,2%, а риск послеоперационного кровотечения колеблется от 0% до 25,0%. Доступные данные о результатах ЧКВ и его последствиях являются как минимум спорными и имеют значительные ограничения в праве их применения

в реальной практике врача [8]. Японские коллеги пришли к выводу, что причины неблагоприятных исходов после ЧКВ у пациентов старческого возраста являются сугубо многофакторными. У данных пациентов выше частота сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) и хроническая сердечная недостаточность, которые являются предикторами неблагоприятных исходов ЧКВ. Также вероятно наличие сложной коронарной патологии [9]. Присутствует повышенная вероятность развития кардиогенного шока у пациентов старческого возраста [10]. Важно помнить, что данные пациенты получают меньшие дозы лекарственных препаратов, таких как статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторы, в связи с повышенным риском развития побочных эффектов [8]. Ведение старческих возрастных групп с ИБС является сложной задачей, и отбор пациентов для стратегии инвазивной или малоинвазивной реваскуляризации является важным этапом. При выполнении как коронарного шунтирования (КШ), так и ЧКВ следует надлежащим образом учитывать риски послеоперационных осложнений [8]. Принимая во внимание последние современные аналитические исследования, мы расставим акценты на подходах к лечению ИБС больных старческого возраста, дадим им характеристику, сделаем выводы о целесообразности применения ЧКВ при ХОКА у данных групп пациентов. Результаты основных исследований по данному разделу обобщены в таблице 1.

Выбор тактики лечения ХОКА у пациентов старческого возраста

В настоящий момент времени нет общепринятого алгоритма выбора лечебной тактики для больных старческого возраста с ХОКА. Выбор тактики основан на опыте конкретного лечебного учреждения, техническом оснащении, соматическом статусе пациента и доступной информационной базе. Как итог лечебная тактика может быть представлена тремя вариантами: 1) реканализация ХОКА при помощи ЧКВ, 2) КШ или 3) медикаментозная терапия (МТ). Для выбора тактики необходима многопрофильная команда специалистов, которые будут опираться на свои возможности, а также на различные аналитические и практические материалы. Как пример — исследование 2019г, где произвели сравнения систем оценок для прогнозирования успеха реваскуляризации у пациентов старческого возраста с ХОКА. Были оценены клинические и ангиографические характеристики больных, ранние послеоперационные осложнения, процент успешных процедур, и сопоставлялись с прогностическими системами оценки: J-CTO, PROGRESS CTO, CL, ORA. Все четыре системы оценки показали умеренную прогностическую способность. Оценка J-CTO и оценка CL показали значительное преимущество в прогно-

Таблица 1

Современная характеристика пациентов с ХОКА старческой возрастной группы

Первый автор, литературный источник, год публикации	Количество пациентов в анализе, n	Количество реваскуляризации, исследуемые группы	Госпитальная летальность, %, 30-дневная летальность	Примечание	Основные выводы
Kim JY, Korean J Intern Med, 2015	84	84	21,4%	ЧКВ выполнялось людям в возрасте 90 лет и старше с ОИМ	Сам по себе возраст не является ограничением к выполнению ЧКВ, более того, ЧКВ в условиях ОКС является оправданной тактикой, которая доказала свою эффективность
Mizuguchi Y, J Cardiol, 2016	282	282	9,1%	Первичное ЧКВ выполнялось людям в возрасте 80 лет и старше с ОИМ	Возраст влияет на подход к лечению. Среднее время до баллона в возрасте 80+66,2 мин vs 44,0 мин у более молодых. Связано с задержками в принятии решений об инвазивном лечении. ЧКВ выполняется с высокой долей успеха и приемлемой госпитальной летальностью
Yohei Numasawa, J Am Heart Assoc, 2019	562640	562640	3,82-10,20%	Пациенты пожилого и старческого возраста чаще женщины с ХСН и ХБП	ЧКВ выполняется пациентам старческого возраста и долгожителям с ИБС. Для них риск госпитальной смерти и кровотечения после ЧКВ несколько выше, ввиду сопутствующей патологии
Gérard Helft, Int J Cardiol, 2015	26157	Из них 418 (1,6%) были в возрасте ≥90 лет	24,9% у долгожителей и 5,1% у более молодых групп	Обе группы имели высокие и схожие показатели ангиографического успеха (98,1% vs 98,7%, p=0,33)	Возраст не является независимым предиктором неудачного ЧКВ
Abhishek C Sawant, JACC Cardiovasc Interv, 2017	67148	Из них 274 (0,4%) были в возрасте ≥90 лет	30-дневная летальность: 16,3% в группе пожилых vs 4,2% в более молодых группах	-	Старческая группа населения и долгожители являются растущей группой с худшими показателями 30-дневной летальности и с более выраженной сопутствующей патологией

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Выбор тактики лечения ХОКА у пациентов старческого возраста

Первый автор, литературный источник, год публикации	Количество реваскуляризации, исследуемые группы	Реваскуляризация выполнена	Примечание	Основные выводы
Ya-Min Su, Coron Artery Dis, 2019	246 пациентов разделены на две группы по возрасту: старческого (возраст ≥75 лет, n=68) и пожилого возраста (возраст <75 лет, n=178)	73,53% vs 84,83% (>75 лет, <75 лет, соответственно)	-	ЧКВ у старческих возрастных групп с ХОКА возможно и безопасно

Сокращения: ХОКА — хроническая окклюзия коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

зировании успеха процедуры среди всех возрастных групп [11]. Результаты основных исследований по данному разделу обобщены в таблице 2.

Сравнение МТ с методами реваскуляризации при лечении ХОКА у пациентов старческого возраста

МТ ИБС с ХОКА у пациентов старческой возрастной группы в настоящий момент применяется достаточно широко. Это связано с тем, что в отдельных медицинских учреждениях либо нет опыта оперативного лечения этих пациентов, либо реваскуляризация миокарда не выполняется ввиду возраста пациента с выраженной коморбидной патологией и предполагаемых неблагоприятных исходов

и осложнений. Данный подход является спорным. Японские коллеги в 2015г оценивали долгосрочные клинические результаты медикаментозного лечения ХОКА у пациентов ≥75 лет. Ретроспективно проанализировали 311 пациентов в возрасте ≥75 лет, среди них 153 пациента получали только МТ. В группе МТ смерть по причине ОКС произошла у 30 пациентов (19,6%) по сравнению с 17 пациентами (10,8%) в группе реваскуляризации (p=0,027). По результатам этого исследования был сделан вывод, что МТ увеличивала риск смерти пациентов 75 и более лет в отдаленном периоде по сравнению с хирургическими методами реваскуляризации миокарда [12].

Таблица 3

Сравнение МТ с методами реваскуляризации при лечении ХОКА у пациентов старческого возраста

Первый автор, литературный источник, год публикации	Количество пациентов в анализе, n	Количество реваскуляризаций, исследуемые группы	Госпитальная летальность, 30-дневная летальность, долгосрочная выживаемость	Примечание	Основные выводы
Seung Hwa Lee, Circ J, 2015	311	153 пациента получали МТ и 158 пациентов — реваскуляризацию	Летальность в группе МТ 30 пациентов (19,6%) и 17 (10,8%) в группе реваскуляризации за 34 мес.	В целом пациенты в группе МТ относились к группе высокого риска	При лечении ИБС с ХОКА у старческих больных МТ не увеличивала риск сердечной смерти
Eduardo Josué Flores-Umanzor, Catheter Cardiovasc Interv, 2019	1252	Пациенты были разделены на 2 группы по возрасту (<75 лет vs ≥75 лет)	-	В старшей подгруппе (26%) пациенты с большей вероятностью получали только МТ (71% vs 43% более молодых пациентов)	Среди пациентов в возрасте >75 лет с ХОКА реваскуляризация (ЧКВ или КШ) улучшает прогноз с точки зрения общей и сердечной смертности, чем МТ
Lei Guo, Cardiovasc Diagn Ther, 2019	1294	Пациентов разделили на младшую группу (возраст <65 лет; n=664, 51,3%) и старшую группу (возраст ≥65 лет; n=630, 48,7%)	Смертность через 5 лет в старшей группе — МТ 9,3%, ЧКВ 5,0%	В старшей группе 630 пациентов были разделены на группу МТ (n=421) и группу успешных ЧКВ при ХОКА (n=209). В младшей разделены на группу МТ (n=379) и группу успешных ЧКВ при ХОКА (n=285)	Успешное ЧКВ при ХОКА в старших возрастных группах не снижало риск сердечной смерти или MACE по сравнению с МТ
Hoebbers LP, Int J Cardiol, 2015	15432	11085 выполнено успешное ЧКВ при ХОКА, и 4347 пациентов, которым не удалось выполнить ЧКВ	-	-	Успешное ЧКВ при ХОКА увеличивало ФВ на 4,44%, снижало неблагоприятное ремоделирование миокарда и повышению общую выживаемость

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, МТ — медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, ХОКА — хроническая окклюзия коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — большие сердечно-сосудистые события.

В исследовании от 2019г проанализировано 1252 пациента с хотя бы одной ХОКА. В настоящем анализе пациенты были стратифицированы по возрасту (<75 лет vs ≥75 лет). В старшей подгруппе пациенты с большей вероятностью получали только МТ (71% vs 43%). По сравнению с МТ, реваскуляризация миокарда определяла более низкие показатели сердечной смертности и смертности от всех причин у пациентов старческого возраста в обеих подгруппах, которым было выполнено КШ и ЧКВ. Сделан вывод, что среди пациентов в возрасте ≥75 лет с ХОКА реваскуляризация может применяться с высоким процентом успеха и снижает риск общей и сердечной смертности [13, 14].

Китайские коллеги в 2019г исследовали 1294 пациента, которые были разделены на младшую группу (возраст <65 лет; n=664, 51,3%) и старшую группу (возраст ≥65 лет; n=630, 48,7%). После 3,6 (крайние точки наблюдения 2,1-5,0) лет наблюдения не выявилось значительных различий между группами МТ и успешными группами ЧКВ при ХОКА относительно риска сердечной смертности [15]. Риск сердечной

смертности как результат различных методов лечения ИБС у больных ≥75 лет на сегодняшний день очень важен, хотя данных о том, что полная реваскуляризация миокарда снижает риск внезапной сердечной смерти, становится все больше.

Наряду с этим, важно оценивать качество жизни пациентов. Так, в исследовании 2021г говорится, что у стабильных пациентов с ИБС инвазивная тактика в дополнение к оптимальной МТ более приемлема с точки зрения облегчения симптомов и повышения качества жизни [16]. Результаты основных исследований по данному разделу обобщены в таблице 3.

Сравнение КШ и ЧКВ при лечении ХОКА у пациентов старческого возраста

Исследователи из Пекинской медицинской академии наук сделали вывод о том, что выбор метода хирургической реваскуляризации является, в значительной степени, определяющим исход лечения пациентов. Процесс принятия решений должен анализировать исходные данные о пациенте, данные клинических обследований, физиологического статуса и когнитивных особенностей, быть сугубо индиви-

дуальным и опираться на те результаты, которые мы желаем получить. Это, в свою очередь, поможет выбрать наиболее верную тактику лечения [17].

В настоящий момент вопрос о том, какой из методов реваскуляризации, ЧКВ или КШ, применим к старческой возрастной категории граждан, остается открытым. Существуют различные исследования, которые порой противоречат друг другу. ЧКВ ввиду своей малоинвазивности и малотравматичности имеет ряд преимуществ, но множественные поражения коронарных артерий, выраженный кальциноз на протяженных участках артерий, морфологически неблагоприятные варианты атеросклеротических бляшек могут быть аргументами в пользу КШ [18]. Важно помнить, что современные технологии и оснащение в катетеризационных операционных, которые находятся в профильных медицинских центрах, в руках опытных хирургов позволяют приблизить процент успешных ЧКВ при ХОКА к 90-95% [19].

В 2019г был выполнен субанализ исследования SYNTAX. Он включал в себя обобщенные данные многих зарубежных центров. Сравнивались группы больных старческого возраста, 1800 пациентов были распределены в группы ЧКВ (n=903) и КШ (n=897). Среди пациентов с трехсосудистым поражением 153 (28%) из 546 умерли после ЧКВ, а 114 (21%) из 549 после КШ. Через 10 лет не было существенной разницы в смерти между ЧКВ и КШ, но КШ обеспечило определенный выигрыш в выживаемости у пациентов с трехсосудистыми поражениями [20, 21]. Этот вывод подтверждается и в исследовании 2019г EXEL. У пациентов групп КШ и ЧКВ не было существенной разницы в пятилетней выживаемости для всех возрастов [22].

В 2020г исследователи сравнивали 2 группы пациентов, которым была выполнена реваскуляризация методом КШ (одни ранее подвергались ЧКВ, другие нет). Не было разницы в 5-летней, 10-летней и 15-летней выживаемости между пациентами, перенесшими КШ с предшествующим ЧКВ или без него [23]. Есть данные, которые говорят, что если пациенту уже выполнялось ЧКВ по поводу трехсосудистого поражения коронарных артерий и им была выполнена полная реваскуляризация, то появляется дополнительный риск развития повторных сосудистых событий у этих же пациентов с течением времени, в сравнении с группой пациентов, которым было выполнено КШ в сопоставимых случаях [24, 25].

Есть и другой взгляд на вопрос: в 2017г коллеги из Лондона рассмотрели пациентов, которым требовалась повторная реваскуляризация после ранее выполненного КШ. Рассматривались ситуации, при которых коронарные шунты переставали функционировать. По результатам был сделан вывод, что реваскуляризация собственного сосуда была в 5 раз бо-

лее эффективна в плане отдаленной выживаемости, чем реваскуляризация шунта [26].

Вопрос сопутствующей патологии очень актуален для пациентов старческой возрастной группы. В 2018г изучалась эффективность ЧКВ по сравнению с КШ у пациентов с ХБП и ХОКА в левой коронарной артерии. Были сделаны выводы, что у пациентов с ХБП, перенесших реваскуляризацию, острая почечная недостаточность после ЧКВ возникала реже, чем после КШ [27]. Также в исследовании 2018г авторы пришли к выводу, что КШ повышала общую выживаемость по сравнению с ЧКВ, но при этом повышала риск острого нарушения мозгового кровообращения.

Вопросы определения хирургической тактики лечения ИБС для больных старческой возрастной группы остаются дискуссионными и малоизученными, а продолжение изучения этих вопросов имеет важное значение для огромной когорты пациентов, количество которых в будущем будет только увеличиваться [28]. Хотя старческий возраст сам по себе не является противопоказанием к инвазивной тактике лечения, он выстраивает различные барьеры и препятствия для проведения крупных рандомизированных исследований [8]. Результаты основных исследований по данному разделу обобщены в таблице 4.

Анализ результатов ЧКВ при лечении ХОКА пациентов старческого возраста

К сожалению, в литературе не удастся найти исследования, которые бы изучали особенности при проведении ЧКВ у старческой группы населения с ХОКА с позиции выбора техники реканализации, хода процедуры или осложнений. Тем не менее в доступной литературе есть информация, которая говорит о тех или иных особенностях, которые необходимо самостоятельно интерпретировать и прилагать к конкретной ситуации для того, чтобы свести риск неудачи к минимуму. Например, наличие выраженного кальциноза, поражение ствола левой коронарной артерии, извитость, характерная для старческого возраста, могут быть предикторами неудачной попытки ЧКВ в той или иной степени. Сам факт наличия ХОКА у людей старческого возраста не всегда очевиден даже для самих пациентов. У 25% пациентов старческого возраста при исследовании регистрировались патологические зубцы Q, которые соответствовали области миокарда, за которую отвечало русло артерии, находящейся в хронической окклюзии. Другими словами, в четверти случаев у данных пациентов ХОКА являлась причиной не диагностированного ранее инфаркта миокарда. Однако отметим, что порядка 60% людей с ХОКА ОКС не переносили, несмотря на полную окклюзию коронарной артерии [29]. В этих случаях окклюзия является результатом длительного постепенного сужения просвета, позволяющего постепенно задействовать коллатерали к окклюзированному сосуду [30].

Таблица 4

Сравнение КШ и ЧКВ при лечении ХОКА у пациентов старческого возраста

Первый автор, литературный источник, год публикации	Количество пациентов, включенных в анализ, n	Количество реваскуляризаций, исследуемые группы	Госпитальная летальность, 30-дневная летальность, долгосрочная выживаемость	Примечание	Основные выводы
Seung-Whan Lee, Circulation, 2019	834	Группы ЧКВ при ХОКА (n=417) и МТ (n=398)	Без значимой разницы между стратегиями ЧКВ при ХОКА и МТ в частоте смертности 22,3% vs 22,4% за 5 лет наблюдений	Общий показатель успеха СТО-PCI составил 90,6%	Успешное ЧКВ при ХОКА связано со значительными улучшениями качества жизни
Daniel JFM Thuijs, Lancet, 2019	1800	Пациенты распределены в группы ЧКВ (n=903) или КШ (n=897)	Через 10 лет не было существенной разницы в показателях смерти от всех причин между ЧКВ и КШ	-	КШ обеспечила выигрыш в выживаемости у пациентов с трехсосудистым поражением, ЧКВ у пациентов с поражением ЛКА
Gimbel ME, Neth Heart J, 2020	597 пациентов старческой возрастной группы	346 человека в группе ЧКВ и 251 в группе КШ	Смертность через 5 лет наблюдения была выше у пациентов, перенесших ЧКВ	54% пациентов в группе ЧКВ были в возрасте ≥80 лет, в группе КШ — 39%	Долгосрочная выживаемость была хуже у пациентов с многососудистым поражением, перенесших ЧКВ
Gregg W Stone, N Engl J Med, 2019	1905	Группа ЧКВ — 948 пациентов, группа КШ — 957 пациентов	Для ЧКВ и КШ частота достоверной сердечно-сосудистой смерти через 5 лет 5,0% и 4,5%, соответственно	Через 5 лет сердечная смерть произошла у 22,0% пациентов в группе ЧКВ и у 19,2% пациентов в группе КШ	У пациентов с низкой и средней сложностью коронарных поражений сердечная смутность не отличалась в группах ЧКВ и КШ
Pratik Rai, Open Heart, 2020	11332	Получил ЧКВ перед КШ (n=1090) или не получил ЧКВ (n=10242) до КШ	5-летняя (90,8% vs 87,9%), 10-летняя (76,5% vs 74,6%) и 15-летняя (64,4% vs 64,7%) выживаемость	-	Нет разницы в выживаемости между пациентами, перенесшими КШ с предшествующим ЧКВ или без него
Issam D Moussa, J Am Coll Cardiol, 2020	5100394	-	-	Рестеноз в стенте, требующий повторного ЧКВ, наблюдался у 10,6% пациентов	ЧКВ по поводу рестеноза имеет такие же госпитальные показатели, как и первичное ЧКВ
Chrysostomos A Mavroudis, Int J Cardiol, 2017	220 пациентов с ЧКВ после КШ по поводу окклюзий шунтов	ЧКВ на шунте (n=89), на коронарном сосуде (n=103), либо и там, и там (n=28)	Средняя выживаемость была ниже в группе ЧКВ на шунте, по сравнению с группой ЧКВ на сосуде (315 vs 372 мес., p=0,005)	-	По возможности, у пациентов с предшествующим КШ следует рассмотреть стратегию лечения основного сосуда
Toma A, Euro Intervention, 2017	2002	Из них 409 старше 75 лет	Абсолютное снижение смертности от всех причин при успешном ЧКВ ХОКА было больше у старческого возраста (22,1% vs 7,2% через 3 года)	-	Пациенты старческой возрастной группы получают такое же или большее преимущество в выживаемости после ЧКВ при ХОКА в сравнении с более молодыми пациентами

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, МТ — медикаментозная терапия, ХОКА — хроническая окклюзия коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Развитие ХОКА после тромботического события либо в результате длительной прогрессирующей атеросклеротической болезни возможно и в ранее стентированных артериях [31]. Важно помнить, что примерно 25% пациентов с ХОКА не испытывают никаких симптомов [32]. Боль в груди может являться довольно поздним проявлением значимой ишемии миокарда, и симптомы могут отсутствовать даже при наличии перемежающейся умеренной и тяжелой ишемии.

В рандомизированном исследовании EXPLORE изучались результаты лечения пациентов, которые поступили в клинику с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей ХОКА. Рассматривалась возможность увеличения фракции выброса (ФВ) за счет реваскуляризации миокарда и реканализации ХОКА методом ЧКВ спустя неделю после стентирования инфаркт-зависимой артерии. В ранние промежутки после ЧКВ (до 1 нед.) не наблюдалось никакого улучшения ФВ у пациентов с реканализованными ХОКА и группы пациентов, которые получали только МТ [33–35]. Более позднее дополнительное исследование EXPLORE продемонстрировало, что функция миокарда со временем восстанавливалась и улучшилась [36].

Коллеги из Милана в 2020г провели исследование, целью которого была оценка клинического воздействия реканализации у пациентов ХОКА на систолическую функцию левого желудочка. Они отмечали, что согласно современным данным, отбор пациентов для ЧКВ при ХОКА не стандартизирован. Из 2421 пациента всех возрастных групп с хотя бы одной ХОКА были отобраны 436 пациентов с ФВ $\leq 45\%$. Пациенты с успешной реканализацией целевой ХОКА были отнесены к группе ХОКА-р, а пациенты с неудачной реканализацией или без нее — в группу ХОКА-н. При долгосрочном наблюдении пациенты группы ХОКА-н имели значительно более высокий уровень общей и сердечной смертности по сравнению с пациентами, с успешной ЧКВ, а сократительная функция миокарда увеличивалась в среднем на 11–17% [37]. По оценке итальянских коллег, ЧКВ при ХОКА было связано с явной клинической пользой и являлось прогностически благоприятным для пациентов старческого возраста. Они делали акцент на том, данная группа пациентов в настоящее время недостаточно представлена в рандомизированных контролируемых исследованиях и регистрах ЧКВ при ХОКА.

Интерес представляют и результаты другого крупного исследования. Из реестра ЧКВ при ХОКА во Флоренции было отобрано 1405 пациентов, которым в период с 2004 по 2015гг было выполнено ЧКВ. Из них 460 пациентов были старше 75 лет. Пациенты были разделены на группы в зависимости от успеха (72%) или неудачи (28%) ЧКВ. Полная

реваскуляризация миокарда достигнута у 57% пациентов. Пятилетняя сердечная выживаемость была значительно выше в группе успешных ЧКВ ($84 \pm 3\%$ vs $72 \pm 6\%$; $p=0,006$), и она увеличивалась, если была достигнута полная коронарная реваскуляризация ($90 \pm 3\%$ vs $68 \pm 5\%$; $p<0,001$). При наличии таких факторов риска, как возраст, наличие СД, ХБП, ФВ $<40\%$, полная реваскуляризация миокарда ассоциировалась с лучшей пятилетней выживаемостью. Результаты этого исследования показывают, что у людей старческой возрастной группы для достижения полной реваскуляризации миокарда следует рассматривать ЧКВ [38].

Существуют и противоположные результаты исследований. В 2018г в Пекинском институте болезней сердца также оценивались данные о влиянии ЧКВ при ХОКА на прогноз у конкретных возрастных групп. В исследование были включены 445 пациентов. Было проведено сравнение отдаленных клинических исходов между группой людей старческого возраста (≥ 75 лет; $n=120$, 27,0%) и группой лиц пожилого возраста (<75 лет; $n=325$, 73,0%). По полученным данным у пациентов старческого возраста SYNTAX Score был выше, чем у пожилых. Трехлетняя сердечная смертность составила 15,0% и 4,6% для старческой группы и пожилой, соответственно. Авторами был сделан вывод о том, что для старческой возрастной группы было более характерным тяжелое поражение коронарных артерий и плохой прогноз. В данном исследовании ЧКВ при ХОКА не показало значительного улучшения отдаленных клинических результатов у данной группы больных [39].

Немецкие же коллеги в 2017г пришли к выводу, что полная реваскуляризация миокарда снижает риск сердечной смертности и повышает качество жизни во всех возрастных группах. Они проанализировали 2002 пациента, которым выполняли ЧКВ при ХОКА, 409 пациентов были старше 75 лет. Абсолютное снижение смертности от всех причин после успешного ЧКВ было больше у пациентов старческого возраста по сравнению с более молодыми пациентами ($22,1\%$ vs $7,2\%$ через 3 года). В многофакторных моделях успешное ЧКВ было достоверно связано с улучшением выживаемости у всех возрастных групп. Был сделан вывод, что пациенты старческого возраста получают такое же преимущество в выживаемости после успешного ЧКВ, как и люди в других возрастных группах [28].

Исследование, опубликованное в 2020г, очень наглядно продемонстрировало все вышеперечисленные противоречия. Китайские коллеги оценили различные аспекты ведения больных с ХОКА старческого возраста. Был сделан вывод, что полная реваскуляризация миокарда у данных больных чаще достигается с помощью КШ, а не ЧКВ. Однако до сих пор нет рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего ЧКВ и КШ у пациентов старше

75 лет. Сообщалось, что для пациентов со сложным многососудистым заболеванием и СД КШ является более предпочтительным. В метаанализе 66 исследований с участием пациентов в возрасте ≥ 80 лет, перенесших реваскуляризацию миокарда, больше пациентов с многососудистым поражением и пациентов мужского пола получали КШ, чем ЧКВ, и показали 30-дневную смертность и годовичную выживаемость аналогично между КШ и ЧКВ [40, 41].

Аналогичные результаты были получены в исследовании, опубликованном в 2014г. В нем было проанализировано 3864 пациента, которым выполнялось КШ или ЧКВ по поводу многососудистого поражения, и были изучены исходы через 2,5 года. Показатели смертности и риск острого нарушения мозгового кровообращения для двух процедур были одинаковыми, но повторная реваскуляризация чаще требовалась перенесшим ЧКВ [34]. Наряду с этим, в 2015г в метаанализе были объединили данные отдельных пациентов из десяти рандомизированных исследований с участием 7812 пациентов, чтобы сравнить эффективность ЧКВ с КШ, и обнаружили, что между двумя подходами не было значитель-

ной разницы в 5- и 9-летней выживаемости. По некоторым выводам, КШ было связано с более низкой смертностью у пациентов с СД и пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Примечательно, что в исследование было включено малое количество лиц в возрасте ≥ 65 лет.

В когорте из 1388 людей в возрасте старше 80 лет (КШ =441; ЧКВ =947) с 2002 по 2008гг авторами еще одного исследования не было найдено значительных различий в общих показателях долгосрочной смертности от всех причин между КШ и ЧКВ. Однако во время последующего наблюдения пациенты в группе ЧКВ имели худшие результаты в отношении сердечной смерти, риска ОКС и повторной реваскуляризации целевого сосуда. Но авторы также подчеркнули, что при проведении ЧКВ было использовано малое количество современных методик реканализации [42].

В недавнем анализе от 2020г, основанном на данных 328 пациентов в возрасте ≥ 75 лет, исследователи не обнаружили существенных различий в частоте сердечной смерти или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST между группами ЧКВ и КШ [43]. Результаты основных исследований по данному раз-
делу обобщены в таблице 5.

Таблица 5

Анализ результатов ЧКВ при лечении ХОКА пациентов старческого возраста

Первый автор, литературный источник, год публикации	Количество пациентов, включенных в анализ, n	Количество реваскуляризаций, исследуемые группы	Госпитальная летальность, 30-дневная летальность, долгосрочная выживаемость	Примечание	Основные выводы
Fefer P, J Am Coll Cardiol, 2012	1697 пациентов с ХОКА	45% получали МТ, 35% ЧКВ с успехом 70%, 25% КШ с успехом 88%	-	ИМ в анамнезе был зарегистрирован у 40% исследуемых пациентов, у 26% определялись патологические зубцы Q, что говорило о ранее перенесенном нелеченом ОКС	В недостаточно данных о преимуществах и недостатках тех или иных стратегий лечения ХОКА
Habib GB, Circulation, 1991	125	-	-	Рассматривались только пациенты, которым не удалось восстановить антеградный кровоток через 90 мин после тромболизиса	Наличие коронарных коллатеральных сосудов в начале и в течение ИМ ограничивает размер ИМ и связано с относительным сохранением ФВ ЛЖ или его восстановлением. Положительные эффекты коллатералей не зависят от локализации ИМ
Azzalini L, JACC Cardiovasc Interv, 2017	899	111 пациентов с хроническими окклюзиями в ранее установленных стентах, 788 с первичными ХОКА	После среднего периода наблюдения в 471 день MACE наблюдались в 20,8% vs 13,9%, соответственно	Успех процедуры был достигнут у 86,5% в обеих группах (p=0,99)	Стоит предпринимать повторные попытки реканализации ХОКА в ранее установленных стентах. Успех процедуры был похожим в обеих группах
Tomasello SD, Eur Heart J, 2015	1777	МТ у 826 пациентов (46,5%), ЧКВ у 776 пациентов (43,7%) и КШ у остальных 175 пациентов (9,8%)	При ЧКВ частота MACE и сердечной смерти была ниже, чем в группах МТ и КШ	В современной литературе оптимальная стратегия лечения ХОКА остается предметом дискуссий	ЧКВ при ХОКА может значительно улучшить выживаемость и снизить частоту MACE через 1 год наблюдения по сравнению с МТ и/или КШ

Таблица 5. Продолжение

Первый автор, литературный источник, год публикации	Количество пациентов, включенных в анализ, n	Количество реваскуляризаций, исследуемые группы	Госпитальная летальность, 30-дневная летальность, долгосрочная выживаемость	Примечание	Основные выводы
Stuijzand WJ, Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017	76	60 мужчин, 62±10 лет	-	Всем пациентам проводилась ПЭТ для оценки кровотока в миокарде (MBF) и резерва коронарного кровотока (CFR)	Даже при наличии хорошо развитых коллатеральных артерий, у пациентов с ХОКА при сохраненной ФВ ЛЖ была значительно нарушена перфузия. Коллатеральные артерии не способны полностью обеспечить кислородную потребность жизнеспособного миокарда
Henriques JP, J Am Coll Cardiol, 2016	304 всех возрастов	150 пациентов были выбраны для раннего ЧКВ ХОКА, а 154 пациентам была назначена МТ	Среднее значение ФВ ЛЖ через 4 мес. было больше в группе ЧКВ, по сравнению с МТ	У 10-15% пациентов с ИМнST присутствует сопутствующая ХОКА в несвязанной артерии	ЧКВ при ХОКА в течение 1 нед. после первичного ЧКВ по поводу ИМ с подъемом ST было возможным и безопасным. Пациенты с ХОКА в ЛКА имели значительно более высокую ФВ ЛЖ
Giuseppe Pinto, Catheter Cardiovasc Interv, 2020	436 с ХОКА и нарушением функции ЛЖ всех возрастов	Только 228 пациентам удалось выполнить успешное ЧКВ	При долгосрочном наблюдении пациенты без успешного ЧКВ имели более высокий уровень общей и сердечной смертности	У всех пациентов ФВ ≤45%	У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ реваскуляризация ХОКА была связана со значительно более низким уровнем общей и сердечной смертности
Renato Valenti, Catheter Cardiovasc Interv, 2020	1405	Из них 460 пациентов были старше 75 лет	Пятилетняя сердечная выживаемость была значительно выше в группе успешных ЧКВ, и она была дополнительно улучшена при полной реваскуляризации миокарда	Пожилые пациенты в настоящее время недостаточно представлены в рандомизированных контролируемых исследованиях и регистрах ЧКВ при ХОКА	У людей старческого возраста успешное ЧКВ при ХОКА связано с долгосрочным преимуществом выживания. Результаты этого исследования показывают, что у них следует рассматривать ЧКВ для достижения реваскуляризации миокарда
Lei Guo, Clin Interv Aging, 2020	2556 — суммарное количество людей с ХОКА из нескольких крупных ретроспективных исследований	Из них 717 были старше 75 лет	После 5 лет наблюдения частота МАСЕ была значительно снижена после успешного ЧКВ по сравнению с неудачными процедурами или по сравнению с МТ	Необходимы дополнительные крупные рандомизированные клинические испытания по сравнению ЧКВ при ХОКА с оптимальной медикаментозной терапией и КШ для ведения больных 75+	Благодаря новейшему усовершенствованному оборудованию и методикам, одинаковым показателям успешности у всех возрастных групп, ЧКВ при ХОКА безопасно и эффективно при их выполнении в центрах с большим объемом операций и опытными операторами, и может активно рассматриваться как вариант лечения для людей старческого возраста
Hui-Ping Zhang, Am J Med Sci, 2018	445	≥75 лет; n=120, 27,0% и <75 лет; n=325, 73,0%	Пациенты после успешного ЧКВ при ХОКА и пациенты, принимающие МТ, имели сопоставимые показатели 3-летней сердечной смертности	-	Пациенты 75+ с ХОКА имели тяжелые поражения коронарных артерий и плохой прогноз. ЧКВ не показало значительного улучшения отдаленных клинических результатов

Таблица 5. Продолжение

Первый автор, литературный источник, год публикации	Количество пациентов, включенных в анализ, n	Количество реваскуляризаций, исследуемые группы	Госпитальная летальность, 30-дневная летальность, долгосрочная выживаемость	Примечание	Основные выводы
Fredrike Blokzijl, J Vasc Nurs, 2016	32 человека в возрасте 80 и более лет	Все пациенты перенесли КШ в 2013г	-	В настоящий момент большое внимание уделяется качеству жизни	Не все пациенты улучшают качество жизни через год после КШ. Следовательно, потенциальные преимущества и риски должны быть рассмотрены и обсуждены врачами и пациентами до принятия решения об операции. Необходим поиск альтернативных путей решения этого вопроса
Federico Conrotto, Am J Cardiol, 2014	304 в возрасте ≥80 лет с ХОКА	218 человек получили ЧКВ и 86 — КШ	Госпитальная летальность была выше у пациентов, получавших ЧКВ (7,3% vs 3,5%, p=0,32)	-	В данном возрасте не наблюдалось различий в выборе ЧКВ или КШ. Отдаленные последствия и госпитальная летальность примерно сопоставимы
Edward L Hannan, Am J Cardiol, 2014	3864 в возрасте 75+ лет	-	Через 2,5 года со средним периодом наблюдения 18 мес. показатели смертности и показатели ОНМК/ИМ/ смертности для 2 процедур существенно не различались	Частота повторной реваскуляризации была выше у пациентов, перенесших ЧКВ	Нет выраженной разницы в исходах для пациентов в возрасте ≥75 лет между выбором ЧКВ при ХОКА или КШ
Joëlle Elias, J Cardiovasc Magn Reson, 2017	180	-	В области миокарда с ХОКА значение SWT (сегментное утолщение стенки миокарда) улучшалось в дисфункциональных сегментах у пациентов с коллатеральными 2-3 степени по Рентроп по сравнению с коллатеральными 0-1	-	ЧКВ при ХОКА связано с восстановлением регионарной систолической функции миокарда, особенно в дисфункциональных, но жизнеспособных сегментах
Francesco Nicolini, Ann Thorac Surg, 2015	1388 пациентов в возрасте 80+ лет	947 было выполнено ЧКВ, 441 КШ	Не было значительных различий между группами по 30-дневной смертности. Но в отдаленном периоде КШ показывала лучшие результаты	-	КШ является методом выбора для пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий и ХОКА. Долгосрочные результаты применения ЧКВ у данных больных еще предстоит определить с помощью перспективных рандомизированных исследований с достаточной выборкой

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, МТ — медикаментозная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФВ — фракция выброса, ХОКА — хроническая окклюзия коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, МАСЕ — большие сердечно-сосудистые события.

Заключение

В современном мире, где общество с каждым годом продолжает становиться старше, а тенденции к увеличению средней продолжительности жизни в развитых и развивающихся странах становятся устойчивым трендом, старческий возраст сам по себе не является противопоказанием к активной тактике лечения пациентов с применением всего арсенала современных методов реваскуляризации миокарда, способных благоприятным образом оказать влияние на прогноз

и качество жизни. Тем не менее пациенты возрастной группы 75+ являются весьма сложными с точки зрения сопутствующей патологии, когнитивного статуса, выраженности коронарного кальциноза, множественного характера атеросклеротического процесса в венечном и экстракардиальном артериальном русле. Все это наряду с дефицитом доказательной базы не позволяет на данный момент говорить о безоговорочной целесообразности применения ЧКВ при ХОКА у пациентов ≥75 лет. Не вызывает сомнений актуальность дальней-

ших исследований, направленных на детальное изучение и персонализированный подход к выбору оптимального способа реваскуляризации миокарда у пациентов старшей возрастной категории с ХОКА.

Литература/References

- Nowbar AN, Gatto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):e005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016; 2018. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
- Cosco TD, Howse K, Brayne C. Healthy ageing, resilience and wellbeing. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017;26(6):579-83. doi:10.1017/S2045796017000324.
- England K, Azzopardi-Muscat N. Demographic trends and public health in Europe. *Eur J Public Health*. 2017;27(suppl_4):9-13. doi:10.1093/eurpub/ckx159.
- Kim JY, Jeong MH, Choi YW, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Temporal trends and in-hospital outcomes of primary percutaneous coronary intervention in nonagenarians with ST-segment elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med*. 2015;30:821-8. doi:10.3904/kjim.2015.30.6.821.
- Mizuguchi Y, Hashimoto S, Yamada T, et al. Percutaneous coronary intervention for nonagenarian patients with ST-segment elevation myocardial infarction: experience of a single Japanese center. *J Cardiol*. 2016;67:331-4. doi:10.1016/j.jjcc.2015.12.002.
- Gayed M, Yadak N, Qamhia W, et al. Comorbidities and complications in nonagenarians undergoing coronary angiography and intervention. *Int Heart J*. 2017;58:180-4. doi:10.1536/ihj.16-083.
- Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, et al. J-PCI Registry Investigators Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients, Including 10 628 Nonagenarians: Insights From a Japanese Nationwide Registry (J-PCI Registry). *J Am Heart Assoc*. 2019;8(5):e011183. doi:10.1161/JAHA.118.011017.
- Heft G, Georges J-L, Mouranche X, et al. Outcomes of primary percutaneous coronary interventions in nonagenarians with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;192:24-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.227.
- Sawant AC, Josey K, Plomondon ME, et al. Temporal Trends, Complications, and Predictors of Outcomes Among Nonagenarians Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(13):1295-303. doi:10.1016/j.jcin.2017.03.051.
- Su YM, Pan M, Geng H-H, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention and comparison among scoring systems in predicting procedural success in elderly patients (≥ 75 years) with chronic total occlusion. *Coron Artery Dis*. 2019;30(7):481-7. doi:10.1097/MCA.0000000000000765.
- Lee SH, Yang JH, Choi S-H, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Medical Therapy for Coronary Chronic Total Occlusions in Elderly Patients (≥ 75 Years). *Circ J*. 2015;79(8):1780-6. doi:10.1253/circj.CJ.15-0041.
- Flores-Umanzor EJ, Vázquez S, Cepas-Guillen P, et al. Impact of revascularization versus medical therapy alone for chronic total occlusion management in older patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(4):527-35. doi:10.1002/ccd.28163.
- Hoehers LP, Claessen BE, Elias J, et al. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2015;187:90-6. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.164.
- Guo L, Lv H, Zhong L, et al. Comparison of long-term outcomes of medical therapy and successful recanalization for coronary chronic total occlusions in elderly patients: a report of 1,294 patients. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(6):586-95. doi:10.21037/cdt.2019.11.01.
- Kassimis G, Karamasis GV, Katsikis A, et al. Should Percutaneous Coronary Intervention be the Standard Treatment Strategy for Significant Coronary Artery Disease in all Octogenarians? *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(3):244-59. doi:10.2174/1573403X16666200903153823.
- Gu D, Qu J, Zhang H, Zheng Z. Revascularization for Coronary Artery Disease: Principle and Challenges. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1177:75-100. doi:10.1007/978-981-15-2517-9_3.
- Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964-76. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.053.
- Lee S-W, Lee PH, Ahn J-M, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. *Circulation*. 2019;139(14):1674-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313.
- Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1325-34. doi:10.1016/S0140-6736(19)31997-X.
- Gimbel ME, Willemsen LM, Daggelders MC, et al. Long-term follow-up after bypass surgery or coronary stenting in elderly with multivessel disease. *Neth Heart J*. 2020;28(9):467-77. doi:10.1007/s12471-020-01415-z.
- Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. EXCEL Trial. Investigators Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1820-30. doi:10.1056/NEJMoa1909406.
- Rai P, Taylor R, Bittar NM. Long-term survival in patients who had CABG with or without prior coronary artery stenting. *Open Heart*. 2020;7(2):e001160. doi:10.1136/openhrt-2019-001160.
- Moussa ID, Mohanany D, Saucedo J, et al. Trends and Outcomes of Restenosis After Coronary Stent Implantation in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(13):1521-31. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.002.
- Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(2):173-84. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007.
- Mavroudis CA, Kotecha T, Chehab O, et al. Superior long term outcome associated with native vessel versus graft vessel PCI following secondary PCI in patients with prior CABG. *Int J Cardiol*. 2017;228:563-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.031.
- Giustino G, Mehran R, Serruys PW, et al. Left Main Revascularization With PCI or CABG in Patients With Chronic Kidney Disease: EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):754-65. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.057.
- Toma A, Gebhard C, Gick M, et al. Survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in elderly patients. *Euro Intervention*. 2017;13(2):e228-e235. doi:10.4244/EIJ-D-16-00499.
- Fefer P, Knudtsen ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):991-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.007.
- Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991;83(3):739-46. doi:10.1161/01.cir.83.3.739.
- Azzalini L, Dautov R, Ojeda S, et al. Procedural and long-term outcomes of percutaneous coronary intervention for in-stent chronic total occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(9):892-902. doi:10.1016/j.jcin.2017.01.047.
- Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3189-98. doi:10.1093/eurheartj/ehv450.
- Stuijzand WJ, Driessen RS, Rajmakers PG, et al. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):1025-33. doi:10.1093/ehjci/ewj188.
- Hannan EL, Zhong Y, Berger PB, et al. Comparison of intermediate-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents for patients ≥ 75 years of age. *Am J Cardiol*. 2014;113(5):803-8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.035.
- Henriques JP, Hoehers LP, Ramunddal T, et al. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: the EXPLORE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(15):1622-32. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.074.
- Elias J, van Dongen IM, Hoehers LP, et al. Improved recovery of regional left ventricular function after PCI of chronic total occlusion in STEMI patients: a cardiovascular magnetic resonance study of the randomized controlled EXPLORE trial. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):53. doi:10.1186/s12968-017-0369-z.
- Pinto G, Fragasso G, Gemma M, et al. Long-term clinical effects of recanalization of chronic coronary total occlusions in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(4):831-8. doi:10.1002/ccd.28850.
- Valenti R, Migliorini A, De Gregorio MG, et al. Impact of complete percutaneous revascularization in elderly patients with chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(1):145-53. doi:10.1002/ccd.28452.
- Zhang HP, Ai H, Zhao Y, et al. Effect of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention on Clinical Outcomes in Elderly Patients. *Am J Med Sci*. 2018;355(2):174-82. doi:10.1016/j.amjms.2017.09.007.
- Conrotto F, Scacciarella P, D'Ascenzo F, et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary interventions or coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease in octogenarians (from a Drug-Eluting Stent for Left Main Artery Registry substudy). *Am J Cardiol*. 2014;113(12):2007-12. doi:10.1016/j.amjcard.2014.03.044.
- Blokzijl F, van der Horst IC, Keus E, et al. Quality of life in elder adults one-year after coronary bypass. *J Vasc Nurs*. 2016;34(4):152-7. doi:10.1016/j.jvn.2016.07.002.
- Nicolini F, Contini GA, Fortuna D, et al. Coronary artery surgery versus percutaneous coronary intervention in octogenarians: long-term results. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):567-74. doi:10.1016/j.athoracsurg.2014.09.019.
- Guo L, Lv H, Huang R-C. Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients with Coronary Chronic Total Occlusions: Current Evidence and Future Perspectives. *Clin Interv Aging*. 2020;15:771-81. doi:10.2147/CIA.S252318.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

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



Отсканируй QR-код — это наш сайт