

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Одноэлектродная система ИКД DX с флотирующим предсердным диполем: когда, кому и почему?

Современные подходы к интерпретации результатов клинических исследований по оценке эффективности терапии для лечения СН

Современные подходы к диагностике и лечению саркоидоза сердца: результаты исследования

Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда

Факторы приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП

Результаты ретроспективного анализа частоты ИИ и назначения антикоагулянтной терапии

ГБ у женщин в пери- и постменопаузе — механизмы и подходы к лечению

Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет

Кардиоваскулярная профилактика 2022.
Российские национальные рекомендации

Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023

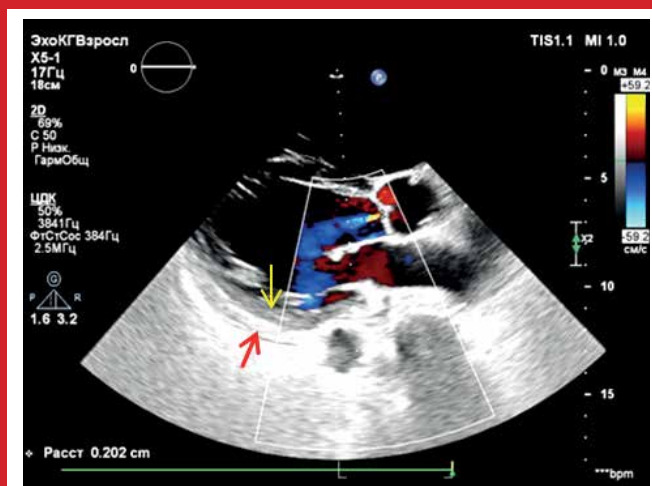


Рис. 2А. ЭхоКГ. Выраженная митральная регургитация и двуслойность миокарда левого желудочка: компактный (красная стрелка) и трабекулярный (желтая стрелка) слои. См. на стр. 75.



В ФОКУСЕ:

Новые подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний

60 Years of Innovation



Создатель компании
BIOTRONIK
Prof. Max Schaldach
19.07.1936–05.05.2001



MRI AutoDetect

Автоматическая детекция МРТ, работающая в имплантируемых системах как электрокардиостимуляторов (ЭКС), так и кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД)

Home Monitoring

Система удаленного мониторинга с мобильным устройством пациента, ежедневной и полностью автоматизированной передачей данных, включая электрограммы, без сокращения срока службы имплантированного устройства



RMS Magmaris

Уникальный коронарный металлический каркас для лечения пациентов с поражениями коронарных артерий, рассасывающийся на протяжении 12 месяцев с даты имплантации

Closed Loop Stimulation (CLS-therapy)

Физиологическая частотная адаптация с детекцией психоэмоционального стресса и ментальной нагрузки пациента, работающая как в имплантируемых ЭКС, так и в ИКД



Одноэлектродный ИКД DX

Однокамерные МРТ-совместимые системы ИКД с возможностью регистрации предсердных потенциалов и качественной дискриминацией наджелудочковых и желудочковых тахикардий

AlCath Flux G eXtra

Орошаемый катетер для радиочастотной абляции сердца с уникальными золотыми полюсами, механизмом изгиба дистального сегмента 270° и объемным охлаждением



ООО «Биотроник»:
ул. Никольямская, дом 26, строение 1А, этаж 2, помещение 6
109240 Москва, Россия
Телефон: 8 (495) 789-68-31 | Факс: 8 (495) 789-68-32
Эл. почта: office@biotronik.ru
www.biotronik.com

Товарный знак **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ, Свидетельство № 0649784 от 28.03.2018 г.; включён в Таможенный Реестр Объектов Интеллектуальной Собственности (ТРОИС), Решение № 14-38/09895.

Все представленные медицинские изделия имеют регистрационные удостоверения Росздравнадзора.



BIOTRONIK
excellence for life



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

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

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 05.06.2023

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (5) 2023

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

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

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

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

Капитан В. В. (Кемерово) д.м.н.

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

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

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

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

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

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н., профессор

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)

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

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.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,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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.rosradio.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

№ 28 (5) 2023

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

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician 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

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

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

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Прокопенко А. В., Иванецкий Э. А.
Одноэлектродная система имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора DX с флотирующим предсердным диполем: когда, кому и почему?

Гиляревский С. Р., Мареев Ю. В.
Современные подходы к интерпретации результатов клинических исследований по оценке эффективности терапии для лечения сердечной недостаточности. Анализ результатов рандомизированных исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Майрина С. В., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Муртазалиева П. М., Моисеева О. М.
Современные подходы к диагностике и лечению саркоидоза сердца: результаты когортного исследования

Керчева М. А., Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Трусов А. А., Степанов И. В., Кзышкowska Ю. Г.
Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда

Певзнер Д. В., Кострица Н. С., Галаева Л. М., Меркулова И. А., Дорогун О. Б., Красноперова Е. В., Комаров А. Л.
Факторы, определяющие приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю., Царькова М. К., Гаврилов Д. В., Гусев А. В.
Результаты ретроспективного анализа частоты ишемического инсульта и назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий в зависимости от индекса массы тела

Врублевский А. В., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Саушкин В. В., Сазонова С. И.
Нарушения биомеханики восходящего отдела аорты при пограничном расширении и аневризме

Le T. K., Nguyen M. N., Hoang T. H.
Short-to-mid-term follow-up results of transcatheter closure of atrial septal defect in patients older than 60 years

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Вахненко Ю. В., Багдасарян Е. А., Савченко Д. А.
Случай первичной диагностики дилатационной кардиомиопатии в сочетании с некомпактным миокардом у больной пожилого возраста

OPINION ON A PROBLEM

7 Prokopenko A. V., Ivanitsky E. A.
DX single-lead implantable cardioverter-defibrillator system with a floating atrial dipole: when, to whom, and why?

14 Gilyarevsky S. R., Mareev Yu. V.
Modern approaches to interpretation of clinical trial results to evaluate the effectiveness of heart failure therapy. Analysis of the results of randomized trials PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and VICTORIA

ORIGINAL ARTICLES

23 Mairina S. V., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B., Ryzhkov A. V., Murtazaliev P. M., Moiseeva O. M.
Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis: results of a cohort study

32 Kercheva M. A., Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Trusov A. A., Stepanov I. V., Kzhyshkowska Yu. G.
Place of the cardiosplenic axis in the development of fatal myocardial infarction

39 Pevzner D. V., Kostritsa N. S., Galaeva L. M., Merkulova I. A., Dorogun O. B., Krasnoperova E. V., Komarov A. L.
Factors determining adherence to anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation

46 Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilova O. Yu., Tsarkova M. K., Gavrilov D. V., Gusev A. V.
Retrospective analysis of the prevalence of ischemic stroke and the appointment of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation depending on the body mass index

55 Vrublevsky A. V., Panfilov D. S., Kozlov B. N., Saushkin V. V., Sazonova S. I.
Disturbances of the ascending aorta biomechanics in moderate dilatation and aneurysm

64 Le T. K., Hryen M. H., Хоанг Т. Х.
Краткосрочные и среднесрочные результаты транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки у пациентов старше 60 лет

CLINICAL CASES

72 Vakhnenko Yu. V., Bagdasaryan E. A., Savchenko D. A.
Primary diagnosis of dilated cardiomyopathy in combination with myocardial non-compaction in an elderly patient: a case report

Зубарев Д. Д., Сим С. В., Краснов В. С., Горбатьх А. В., Чернявский М. А., Прохорихин А. А.

Клинический случай успешного транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентки с аортальным стенозом, индуцированным лучевой терапией

Kassymova A. A., Mansurova J. A., Karazhanova L. K., Chinybayeva A. A.

Antiplatelet therapy de-escalation in a patient after percutaneous coronary intervention with a high risk of bleeding

Таратухин Е. О., Полевиченко Е. В., Замятин К. А., Кожевникова О. В., Сапего Е. Ю.

Этическая сторона принятия решений при оказании паллиативной помощи ребёнку с врождённым пороком сердца, ассоциированным с синдромом фронтоназальной дисплазии

79 Zubarev D. D., Sim S. V., Krasnov V. S., Gorbatykh A. V., Chernyavsky M. A., Prokhorikhin A. A.
Successful transcatheter aortic valve replacement in a patient with radiation-induced aortic stenosis

84 Касымова А. А., Мансурова Ж. А., Каражанова Л. К., Чиныбаева А. А.
Деэскалация антиагрегантной терапии у пациента после чрескожного коронарного вмешательства с высоким риском кровотечения

91 Taratukhin E. O., Polevichenko E. V., Zamyatin K. A., Kozhevnikova O. V., Sapego E. Yu.
Ethical side of decision-making on palliative care to a child with congenital heart disease associated with frontonasal dysplasia

ОБЗОРЫ

Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В.
Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе — патофизиологические механизмы и подходы к лечению

Нагорный М. Б., Кучмин А. Н.

Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет

REVIEWS

99 Baranova E. I., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V.
Hypertension in peri- and postmenopausal women — pathophysiological mechanisms and approaches to treatment

108 Nagorny M. B., Kuchmin A. N.
Review of 20-year results of ASCOT Legacy

ПРЕСС-РЕЛИЗ

PRESS RELEASE

117

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В., и др.
Кардиоваскулярная профилактика 2022.
Российские национальные рекомендации

Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Алиева А. С., Анциферов М. Б., и др.
Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023

CLINICAL GUIDELINES

119 Boytsov S. A., Pogosova N. V., Ansheles A. A., Badtieva V. A., Balakhonova T. V., et al.
Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines

250 Yezhov M. V., Kukharchuk V. V., Sergienko I. V., Alieva A. S., Antsiferov M. B., et al.
Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



Одноэлектродная система имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора DX с флотирующим предсердным диполем: когда, кому и почему?

Прокопенко А. В., Иваницкий Э. А.

В статье отражена информация, предназначенная для врачей кардиологов, кардиохирургов, врачей, программирующих имплантированные антиаритмические устройства, сотрудников и ординаторов кафедр кардиологии и кардиохирургии. Чаще всего мы стремимся выбрать модель имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) строго индивидуально для каждого пациента, исходя из особенностей его анамнеза, безопасности и наибольшей эффективности предложенных на рынке систем ИКД. Компании-производители с каждой новой моделью ИКД стремятся минимизировать количество имплантируемых компонентов и разработать более совершенные алгоритмы дискриминации предсердных тахикардий от истинных желудочковых в борьбе за уменьшение количества неуместных шоковых разрядов. Однако опасность неуместной ИКД-терапии по-прежнему остается высокой. Так, лечащие врачи и кардиологи, программирующие имплантируемые антиаритмические устройства, часто сталкиваются с трудностями коррекции настроек ИКД и планированием дальнейшего лечения пациента с шоками, нанесенными на предсердные тахикардии. Авторы стремились сформировать у целевой аудитории представление об особенностях работы однокамерного ИКД с возможностью регистрации предсердных потенциалов при помощи флотирующего диполя встроенного в тело дефибриллирующего электрода, о преимуществах системы DX перед классическими однокамерными системами ИКД и "нарисовать" портрет пациента, для которого данный тип имплантируемой системы являлся бы оптимальным выбором в борьбе за профилактику фатального нарушения ритма сердца.

Ключевые слова: имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, флотирующий предсердный диполь, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, фатальные аритмии, фибрилляция предсердий, наджелудочковые тахикардии.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия.

Прокопенко А. В.* — врач кардиолог КХО № 2, ORCID: 0000-0002-9686-6583, Иваницкий Э. А. — д.м.н., зав. отделением КХО № 2, ORCID: 0000-0002-4946-8005.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aleksandra1001@gmail.com

АВ — атриовентрикулярный, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ФЖ — фибрилляция желудочков, АНРЕ — события с высокой предсердной частотой.

Рукопись получена 16.04.2023

Рецензия получена 10.05.2023

Принята к публикации 15.05.2023



Для цитирования: Прокопенко А. В., Иваницкий Э. А. Одноэлектродная система имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора DX с флотирующим предсердным диполем: когда, кому и почему? *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5437. doi:10.15829/1560-4071-2023-5437. EDN WAHISKY

DX single-lead implantable cardioverter-defibrillator system with a floating atrial dipole: when, to whom, and why?

Prokopenko A. V., Ivanitsky E. A.

The article reflects information for cardiologists, cardiac surgeons, doctors programming implanted antiarrhythmic devices, employees and residents of the departments of cardiology and cardiac surgery. Most often, we choose a model of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) strictly individually for each patient, based on the anamnesis characteristics, safety and highest efficiency of ICD systems offered on the market. With each new ICD model, manufacturing companies strive to minimize the number of implantable components and develop better algorithms to discriminate between atrial tachyarrhythmias and true ventricular tachyarrhythmias. However, the risk of inappropriate ICD therapy still remains high. Thus, attending physicians and cardiologists programming implantable antiarrhythmic devices often face difficulties in correcting ICD settings and planning further treatment of a patient with shocks caused by atrial tachyarrhythmias. The authors sought to form an idea about the features of a single-chamber ICD recording atrial potentials using a floating dipole, as well as the advantages of the DX system over classical single-chamber ICD systems, and to define a type of a patient for whom this implantable system would be the best choice preventing sudden cardiac death.

Keywords: implantable cardioverter-defibrillator, floating atrial dipole, sudden cardiac death, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, fatal arrhythmias, atrial fibrillation, supraventricular tachyarrhythmias.

Relationships and Activities: none.

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Prokopenko A. V.* ORCID: 0000-0002-9686-6583, Ivanitsky E. A. ORCID: 0000-0002-4946-8005.

*Corresponding author:
aleksandra1001@gmail.com

Received: 16.04.2023 **Revision Received:** 10.05.2023 **Accepted:** 15.05.2023

For citation: Prokopenko A. V., Ivanitsky E. A. DX single-lead implantable cardioverter-defibrillator system with a floating atrial dipole: when, to whom, and why? *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5437. doi:10.15829/1560-4071-2023-5437. EDN WAHISKY

На сегодняшний день многочисленными международными клиническими исследованиями было неоднократно доказано, что имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) играют очень важную роль в борьбе с внезапной сердечной смертью и позволяют значительно снизить смертность в этой группе больных. Именно поэтому имплантация ИКД стала стандартом для вторичной и первичной профилактики внезапной сердечной смерти [1, 2]. Работая с пациентами, которым были имплантированы ИКД, врачи сталкиваются с уместной шоковой терапией, терапией, нанесенной на истинные фатальные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ), но также они сталкиваются и с неуместной шоковой терапией. Под неуместной шоковой терапией принято понимать шоковые разряды ИКД, нанесенные на предсердные тахикардии, частота сердечных сокращений которых превысила запрограммированную частоту зоны ФЖ в программе ИКД, такие как: фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий (ТП), наджелудочковые тахикардии (НЖТ). Как описывают многие источники литературы, ФП является одной из наиболее частых причин неуместной шоковой терапии у пациентов с ИКД [3, 4]. В значительной степени дискриминацию желудочковых и НЖТ затрудняет наличие единственного канала восприятия сердечных сокращений в одноэлектродных ИКД-системах, т.к. информация о сердечных сокращениях поступает с единственного шокового желудочкового электрода. Как можно судить из названия, электрод располагается в желудочке и считывает информацию именно из миокарда правого желудочка, а информация о событиях, происходящих в предсердиях, шоковому электроду остается недоступной. В связи с этими трудностями фирмы, производящие одноэлектродные ИКД-системы, разрабатывают и совершенствуют алгоритмы дискриминации, которые по своей эффективности стремятся приблизиться к эффективности алгоритмов двухэлектродных ИКД-систем, когда информацию ИКД получает и из предсердий, и из желудочков, имея возможность сопоставить предсердные и желудочковые события во времени. Этой проблеме было посвящено множество клинических исследований, в ходе которых было доказано, что многим пациентам, не нуждающимся в предсердной стимуляции, позднее имплантируют дополнительный предсердный электрод, для повышения качества дискриминации предсердных тахикардий от истинных желудочковых [5-9]. Однако нам хорошо известно, что имплантация дополнительного предсердного электрода в значительной степени повышает риск развития интраоперационных и послеоперационных осложнений [10, 11]. Исходя из всего вышеописанного компания BIOTRONIK SE & Co. KG (Берлин, Германия) разработала специализиро-

ванную одноэлектродную систему ИКД DX, включающую однокамерный кардиовертер-дефибриллятор с возможностью регистрации и четырехкратного усиления предсердных потенциалов, а также дефибриллирующий электрод с флотирующим в проекции правого предсердия диполем, с которого и идет регистрация предсердных потенциалов.

История создания одноэлектродной системы ИКД DX

Система электрокардиостимуляции с одним электродом, обеспечивающая атриовентрикулярную (АВ) синхронизацию через плавающие предсердные полюса (VDD), была внедрена в клиническую практику в начале 1980-х годов как упрощенная альтернатива двухкамерного кардиостимулятора для пациентов с полной АВ блокадой, но сохранной функцией синусового узла. Однако несмотря на концептуальную привлекательность VDD-системы электрокардиостимуляции показали свой недостаток в виде непостоянства предсердной чувствительности, провоцируя периодические потери в АВ синхронизации и потенциальной необходимости перехода на двухкамерную стимуляцию в случае развития у пациента дисфункции синусового узла [12]. Концепция VDD-электрода была проанализирована компанией BIOTRONIK и привела к разработке концепта "DX".

Аббревиатура "DX" (eXtended Diagnostics) указывает на наличие расширенных диагностических возможностей однокамерной системы ИКД за счет наличия регистрации предсердных потенциалов. Анализ предсердного ритма происходит при помощи специализированного диполя, используемого в конструкции дефибриллирующего электрода DX. Данный диполь после позиционирования электрода в сердце располагается в проекции правого предсердия и регистрирует собственные потенциалы сердца.

Идея была реализована компанией BIOTRONIK сначала в ИКД под названием системы A+ в начале 2000-х годов, а позднее переработана в технологию DX, которая получила одобрение в Европе в 2011г и в США в 2013г [13]. Как следует из названия, предсердный диполь после позиционирования электрода находится во флотирующем статусе, т.е. оба его полюса не вступают в прямой контакт с эндокардом предсердий (рис. 1).

Приоритетное преимущество ИКД DX заключается в оптимизации работы алгоритмов дискриминации НЖТ и ЖТ за счет четкой регистрации предсердных потенциалов. Система не имеет возможности предсердной стимуляции, но позволяет проводить АВ синхронизацию синусового ритма в режиме VDD.

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований, которые были направлены на выяснение эффективности работы одноэлектродной системы ИКД DX. Наиболее значимыми и завер-



Рис. 1. Позиционирование предсердного диполя.

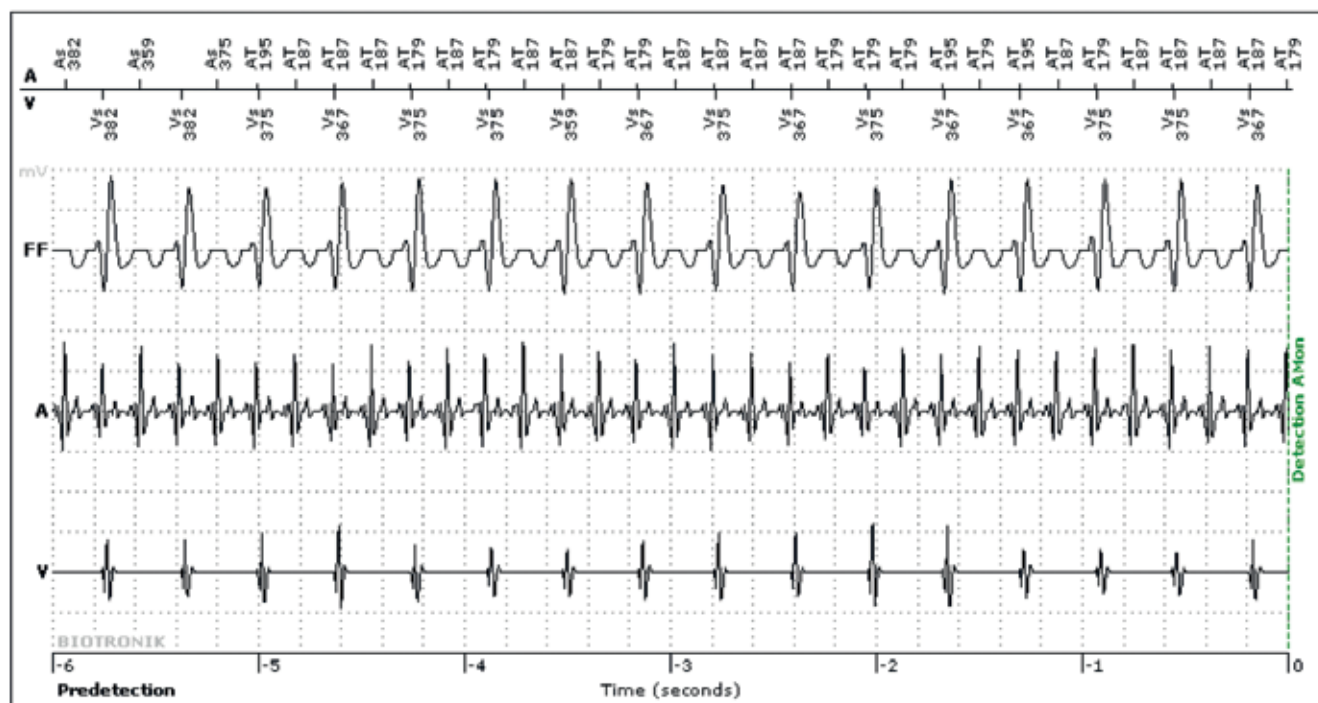


Рис. 2. Пароксизмальная форма ФП/ТП.

шенными на сегодняшний день являются исследования SENSE и Linux Smart S DX Master Study, а также регистр THINGS [14].

В проспективном многоцентровом исследовании SENSE 150 пациентам без предшествующей ФП была имплантирована одноэлектродная система ИКД DX. Сравнивались три группы соответствующих по возрасту, полу и фракции выброса левого желудочка пациентов с имплантированными однокамерными ИКД, однокамерными ИКД DX и двухка-

мерными ИКД. Исследователи ставили перед собой задачу сравнить через 12 мес. наблюдения частоту выявления событий с высокой предсердной частотой (АНРЕ). Частота обнаружения АНРЕ была значительно выше в группе однокамерных ИКД DX по сравнению с группой однокамерных ИКД (13% vs 5,3%, $p=0,026$), но достоверно не отличалась от группы двухкамерных ИКД (13% vs 13%, $p=1,00$) [15].

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании THINGS (позднее включенном

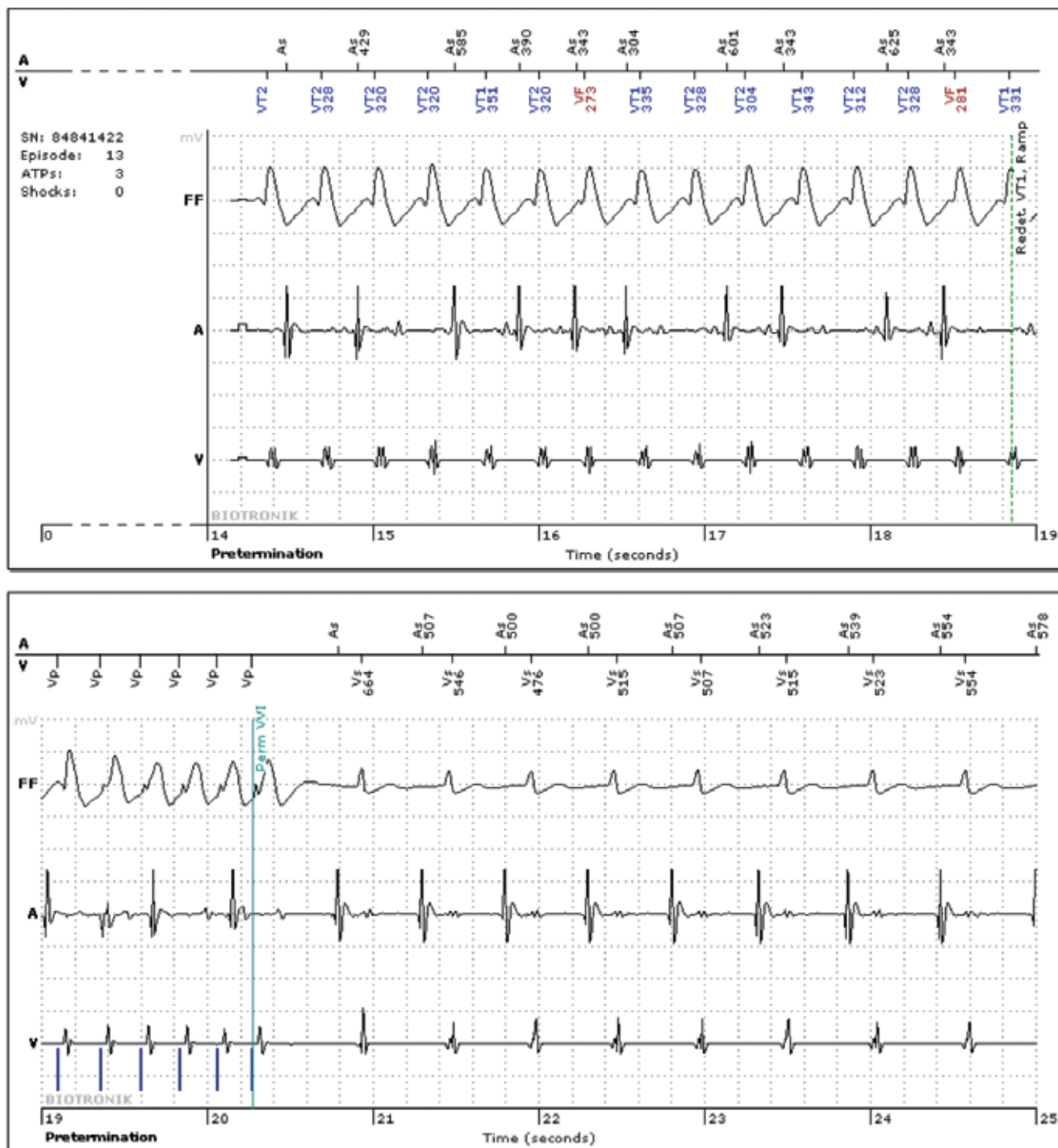


Рис. 3. Эпизоды ЖТ, купировавшиеся АТР-терапией.

в регистр THINGS) приняли участие пациенты, которым ранее были имплантированы ИКД DX (группа ИКД DX, n=140), и пациенты с имплантированными обычными однокамерными ИКД (группа ИКД, n=236) [16]. Вероятность обнаружения предсердной тахикардии была почти в 4 раза выше в группе ИКД DX (11,4% vs 3,6% в течение 2 лет наблюдения, скорректированный относительный риск 3,85,

95% доверительный интервал: 1,58-9,41, p=0,003). Диагностированные таким образом аритмии часто приводили к необходимости инициации пероральной антикоагулянтной терапии.

Самые последние данные из регистра THINGS демонстрируют качественную работу предсердного плавающего диполя, выраженную в 98,6% корректной детекции предсердных событий (медиана

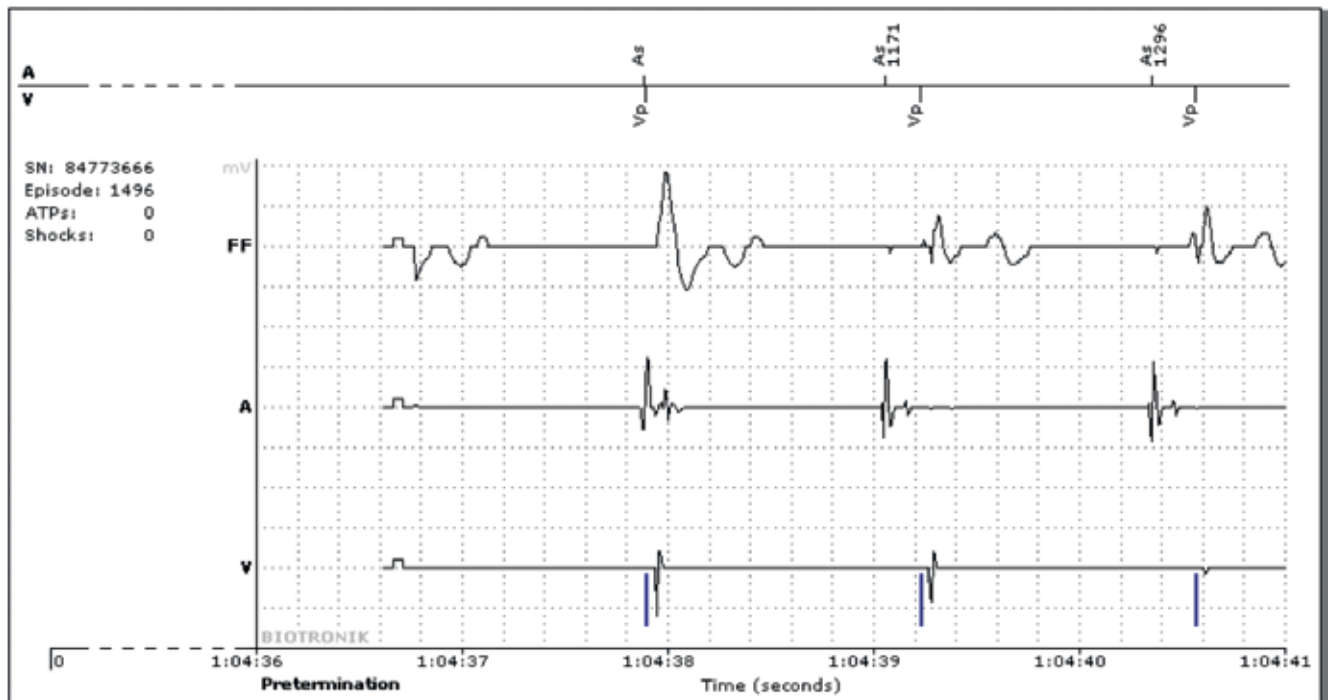


Рис. 4. Эпизоды нарушения АВ-проведения, потребовавшие VDD-стимуляции.

зубца Р исходно 5,5 мВ, через 2 года наблюдения 5,5 мВ). Перемежающаяся адекватная предсердная чувствительность наблюдалась у двух пациентов (1,4%), средняя амплитуда предсердного сигнала составила 0,4 мВ [16]. Точно так же, как и в исследовании SENSE, средняя амплитуда сигнала с предсердного диполя составляла $8,0 \pm 5,0$ мВ на момент имплантации и $7,3 \pm 4,8$ мВ на 12-мес. сеансе follow-up [15]. При этом точность обнаружения АНРЕ в группе ИКД DX была сопоставима с группой двухкамерных ИКД (13% выявленных АНРЕ в группе ИКД DX и 9% в группе двухкамерных ИКД были ложноположительными). Также сообщалось об отдельных случаях электромагнитных помех, вызванных усилением сигнала [17, 18]. Что касается оперативных параметров, ни продолжительность процедуры, ни продолжительность рентгеноскопии, ни частота периоперационных осложнений не превышала тех, которые соответствуют обычной процедуре имплантации однокамерных систем ИКД [15, 19].

Литературные данные сообщают о том, что у большинства пациентов с ИКД отсутствуют показания для кардиостимуляции. Однако в исследовании, посвященном выявлению преимуществ предсердной стимуляции перед желудочковой резервной стимуляцией у пациентов с имплантированным ИКД, было выявлено, что у 5,5% из 1030 наблюдаемых пациентов в течение 2,5 лет после имплантации появились показания к кардиостимуляции, большая часть из которых была обусловлена АВ блокадой [20]. Наличие предсердного электрода позво-

ляет более эффективно контролировать эпизоды ФП. Хорошо известно, что ФП связана с неблагоприятными исходами у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и является наиболее частым триггером неуместных разрядов ИКД [21–23]. У пациентов с ИКД достаточно часто встречается бессимптомное течение ФП [7, 24]. Так, с появлением удаленного мониторинга имплантированной системы ИКД, появилась возможность своевременного выявления впервые возникших пароксизмов ФП [25], что, в свою очередь, позволяет в оптимально короткие сроки инициировать терапию антикоагулянтами с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений [26]. Кроме того, раннее выявление и оперативное лечение устойчивой ФП путем восстановления синусового ритма и адекватный контроль частоты желудочков потенциально могут предотвратить декомпенсацию СН и избежать неуместных шоков ИКД.

Проблема неуместных шоковых разрядов на сегодняшний день по-прежнему остается актуальной. В ряде крупных клинических исследований неуместные шоки ИКД составляли от 11,5% до 17,4% и чаще всего были вызваны предсердными тахикардиями [21, 27]. Плохо переносимые шоковые разряды высокой амплитуды могут вызывать значительный психологический стресс и негативно сказываются на эмоциональном состоянии пациента. Хотя причинно-следственная связь остается неясной, доказано, что у пациентов с СН неуместные шоки ИКД связаны с повышенной заболевае-

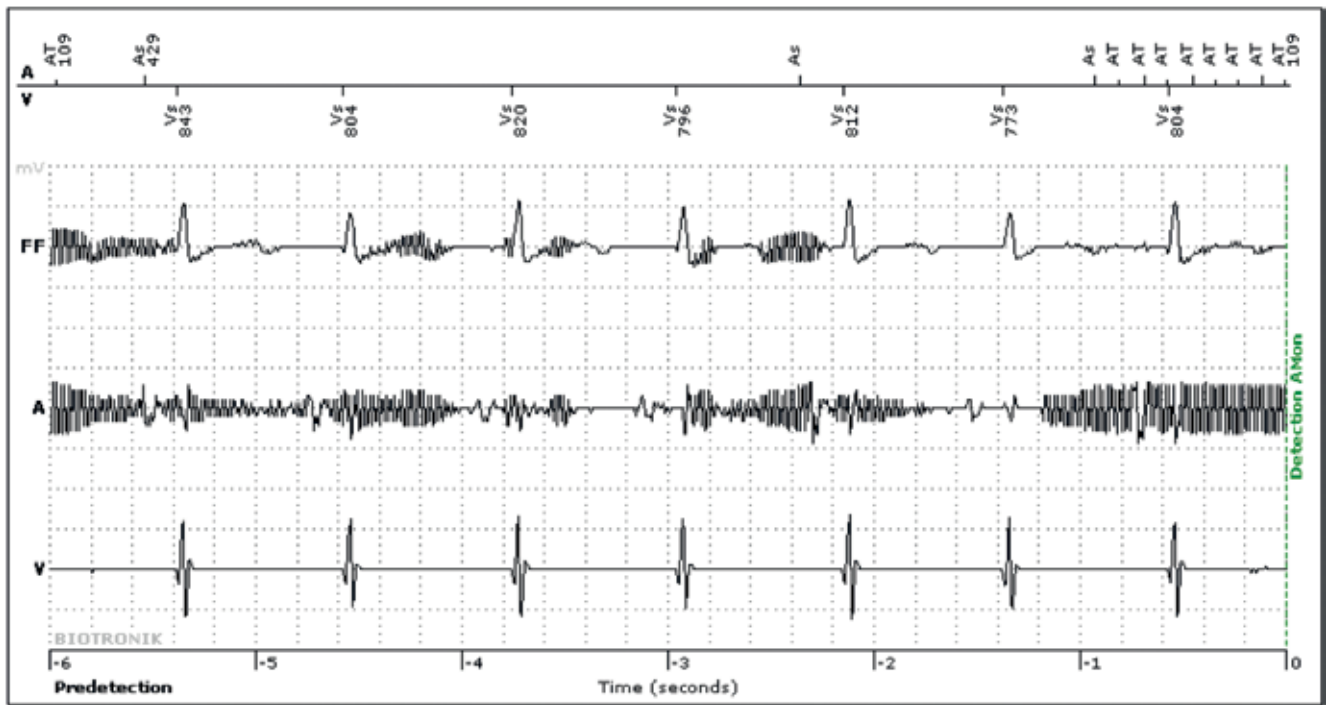


Рис. 5. Шум по предсердному каналу.

мостью и смертностью [21-23, 27]. Таким образом, можно сделать вывод, что преимущество двухкамерных ИКД состоит в наличии предсердных эндограмм, которые безусловно улучшают интерпретацию сохраненных событий аритмии и потенциально снижают риск неуместных шоковых разрядов за счет улучшения работы алгоритмов дискриминации предсердных тахикардий от истинных желудочковых [13].

Опыт работы с системами ИКД DX в ФЦССХ г. Красноярск основывается на наблюдении 20 пациентов с 2020г. Причём 100% имплантированных систем ИКД DX зарегистрированы в системе удалённого мониторинга. У 40% наших пациентов пароксизмальная форма ФП/ТП регистрировалась до имплантации ИКД (рис. 2), у 10% пациентов выявлены эпизоды ЖТ, купированные АТР-терапией (антитахикардическая стимуляция) в 100% случаев с первого раза (рис. 3), у 5% пациентов ЖТ потребовала шоковой терапии, эффективной в 100% случаев с первого шока, у 10% пациентов после имплантации зарегистрированы эпизоды нарушения АВ-проводения, потребовавшие VDD-стимуляции (рис. 4). У 1 пациента зарегистрирован шум по предсердному каналу, не нарушивший корректной работы ИКД (рис. 5). Впервые выявленных эпизодов ФП, неэффективных или неуместных шоков, перелома или дислокации электрода, а также инфицирования ложа ИКД и электрода зарегистрировано не было. Все имплантированные системы ИКД DX являлись совместимыми с магнитно-резонансной томографи-

ей (МРТ), однако к настоящему времени прецедентов МРТ-исследования среди пациентов наблюдаемой группы не было.

Заключение

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что системы ИКД DX показаны к имплантации пациентам с сохранной функцией синусового узла, с транзиторными нарушениями АВ-проводения и пароксизмальными предсердными тахикардиями в анамнезе (НЖТ, ТП, ФП). Ряд проведенных исследований показывают, что система ИКД DX может обеспечивать возможность корректной детекции предсердных событий, сохраняя при этом простоту имплантации, длительность операции и время рентгеноскопии, а также частоту встречаемости осложнений, характерную для однокамерных систем ИКД без дополнительных затрат на предсердный электрод и процедуру его имплантации. Поддержка системы удаленного мониторинга в ИКД DX обеспечивает возможность раннего обнаружения неблагоприятных событий и оценку потенциальных рисков в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах наблюдения. Таким образом, однокамерные ИКД DX становятся многообещающей альтернативой двухкамерным ИКД у пациентов без показаний к предсердной стимуляции.

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

Литература/References

- Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
- McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. doi:10.1093/eurheartj/ehs10.
- Kutyifa V, Daubert JP, Olshansky B, et al. Characterization and predictors of first and subsequent inappropriate ICD therapy by heart rate ranges: Result of the MADIT-RIT efficacy analysis. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):2030-37. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.021.
- Leenhardt A, Defaye P, Mouton E, et al. OPERA Registry Investigators. First inappropriate implantable cardioverter defibrillator therapy is often due to inaccurate device programming: analysis of the French OPERA registry. *Europace*. 2012;14(10):1465-74. doi:10.1093/europace/eus144.
- Berenbom LD, Weiford BC, Vacek JL, et al. Differences in outcomes between patients treated with single- versus dual-chamber implantable cardioverter defibrillators: a substudy of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(4):429-35. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.00063.x.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. doi:10.1056/NEJMoa043399.
- Friedman PA, Bradley D, Koestler C, et al. A prospective randomized trial of single- or dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators to minimize inappropriate shock risk in primary sudden cardiac death prevention. *Europace*. 2014;16(10):1460-8. doi:10.1093/europace/euu022.
- Almendral J, Arribas F, Wolpert C, et al. Dual-chamber defibrillators reduce clinically significant adverse events compared with single-chamber devices: results from the DATAS (Dual chamber and Atrial Tachyarrhythmias Adverse events Study) trial. *Europace*. 2008;10(5):528-35. doi:10.1093/europace/eun072.
- Theuns DA, Rivero-Ayerza M, Boersma E, et al. Prevention of inappropriate therapy in implantable defibrillators: A metaanalysis of clinical trials comparing single-chamber and dual-chamber arrhythmia discrimination algorithms. *Int J Cardiol*. 2008;125(3):352-7. doi:10.1016/j.ijcard.2007.02.041.
- Peterson PN, Varosy PD, Heidenreich PA, et al. Association of single- vs dual-chamber ICDs with mortality, readmissions, and complications among patients receiving an ICD for primary prevention. *JAMA*. 2013;309(19):2025-34. doi:10.1001/jama.2013.4982.
- Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, et al. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1007-13. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.039.
- Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:682-703. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.011.
- Worden NE, Alqasrawi M, Krothapalli SM, Mazur A. "Two for the Price of One": a single-lead implantable cardioverter-defibrillator system with a floating atrial dipole. *J Atr Fibrillation*. 2016;8(6):1396. doi:10.4022/jafib.1396.
- Vamos M, Nemeth M, Balazs T, et al. Rationale and feasibility of the atrioventricular single-lead ICD systems with a floating atrial dipole (DX) in clinical practice. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(2):84-9. doi:10.1016/j.tcm.2021.01.003.
- Thomas G, Choi DY, Doppalapudi H, et al. Subclinical atrial fibrillation detection with a floating atrial sensing dipole in single lead implantable cardioverter-defibrillator systems: results of the SENSE trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:1994-2001. doi:10.1111/jce.14081.
- Biffi M, Iori M, De Maria E, et al. The role of atrial sensing for new-onset atrial arrhythmias diagnosis and management in single-chamber implantable cardioverter-defibrillator recipients: results from the THINGS registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:846-53. doi:10.1111/jce.14396.
- Verma KP, Adam D. An unusual source of electromagnetic interference. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:1381-3. doi:10.1111/pace.13418.
- Konstantino Y, Kleiman A, Amit G. Home monitoring report from a single lead Lumax DX implantable cardioverter defibrillator: new observations in a new system. *J Arrhythm*. 2016;32:218-19. doi:10.1016/j.joa.2015.12.004.
- Kurt M, Jathanna N, Babady M, et al. Avoiding inappropriate therapy of single-lead implantable cardioverter-defibrillator by using atrial-sensing electrodes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:1682-9. doi:10.1111/jce.13736.
- Sweeney MO, Ellenbogen KA, Tang ASL, et al., for the Managed Ventricular Pacing Versus VVI 40 Pacing Trial Investigators. Atrial pacing or ventricular back up-only pacing in implantable-cardioverter defibrillators. *Heart Rhythm*. 2010;7:1552-60. doi:10.1016/j.hrthm.2010.05.038.
- Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al., for the MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: Frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1357-65. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.073.
- Rees JB, Borleffs JW, de Bie MK, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: Incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:556-62. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.059.
- Powell BD, Saxon LA, Boehmer JP, et al. Survival after shock therapy in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator recipients according to rhythm shocked: The ALTITUDE survival by rhythm study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1674-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.083.
- Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al., on behalf of the IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillators and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;37:1660-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv115.
- Varma N, Ricci RP. Impact of remote monitoring on clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1388-95. doi:10.1111/jce.12829.
- O'Connor M, Kolb Ch, Klein N, et al.; REACT DX registry. Real world REACTion to atrial high rate episodes detected in implantable cardioverter-defibrillator recipients with a DX lead. *Technol Health Care*. 2023;31(2):735-46. doi:10.3233/THC-220432.
- Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009-17. doi:10.1056/NEJMoa071098.



Современные подходы к интерпретации результатов клинических исследований по оценке эффективности терапии для лечения сердечной недостаточности. Анализ результатов рандомизированных исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA

Гиляревский С. Р.¹, Мареев Ю. В.²

В статье обсуждаются результаты современных исследований по оценке эффективности применения препаратов для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). Приводятся современные подходы к всесторонней оценке данных, полученных в разных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Рассматривается роль методов представления результатов РКИ, уточняется различие между отношением риска и относительным риском. Обсуждаются мнения экспертов об ограниченности упрощенных подходов к сравнению результатов крупных РКИ, которые основаны лишь на сравнениях отношений рисков без учета характеристик пациентов, продолжительности исследования и абсолютного числа развившихся неблагоприятных исходов. Приводится информация о роли учета множественных сравнений при оценке клинических исходов в РКИ. В статье предпринята попытка сопоставления результатов исследования VICTORIA по изучению верицигуата у пациентов, недавно перенесших эпизод декомпенсации СНнФВ, с результатами РКИ по оценке эффектов препаратов, входящих в состав стандартной терапии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, оценка результатов исследований, верицигуат, сравнение результатов исследований.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Байер". PP-M_VER-RU-0014-1.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Мареев Ю. В. — к.м.н., с.н.с. отдела кардиологии, ORCID: 0000-0002-7285-2048.

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

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, НГЛТ2 — натрий-глюкозный транспортер 2-типа, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, RR — (англ. relative risk) относительный риск.

Рукопись получена 27.01.2023

Рецензия получена 04.04.2023

Принята к публикации 12.04.2023



Для цитирования: Гиляревский С. Р., Мареев Ю. В. Современные подходы к интерпретации результатов клинических исследований по оценке эффективности терапии для лечения сердечной недостаточности. Анализ результатов рандомизированных исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5422. doi:10.15829/1560-4071-2023-5422. EDN DWMCLN

Modern approaches to interpretation of clinical trial results to evaluate the effectiveness of heart failure therapy. Analysis of the results of randomized trials PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and VICTORIA

Gilyarevsky S. R.¹, Mareev Yu. V.²

The article discusses the results of modern studies evaluating the effectiveness of drug therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Modern approaches to a comprehensive evaluation of data obtained in various randomized clinical trials (RCTs) are presented. The role of methods for presenting the RCT results is considered, as well as the difference between hazard ratio and relative risk is clarified. Expert opinions are discussed about the limitations of simplified approaches to comparing the results of large RCTs, which are based only on comparisons of hazard ratio without taking consideration of patient characteristics, study duration, and the absolute number of adverse outcomes that developed. Information is provided on the role of accounting for multiple comparisons in assessing clinical outcomes in RCTs. The article compares the VICTORIA results on the study of vericiguat in patients with a recent episode of HFrEF decompensation with RCTs on the evaluation of the effects of drugs that are part of standard therapy.

Keywords: heart failure, evaluation of research results, vericiguat, comparison of research results.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Bayer. PP-M_VER-RU-0014-1.

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Gilyarevsky S. R.* ORCID: 0000-0002-8505-1848, Mareev Yu. V. ORCID: 0000-0002-7285-2048.

*Corresponding author:
sgilarevsky@rambler.ru

Received: 27.01.2023 Revision Received: 04.04.2023 Accepted: 12.04.2023

For citation: Gilyarevsky S. R., Mareev Yu. V. Modern approaches to interpretation of clinical trial results to evaluate the effectiveness of heart failure therapy. Analysis of the results of randomized trials PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and VICTORIA. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5417. doi:10.15829/1560-4071-2023-5417. EDN DWMCLN

Необходимость разработки и внедрения новых лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности

Прогноз пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) в последние десятилетия стал более благоприятным прежде всего за счет внедрения в клиническую практику лекарственных средств с доказанной эффективностью [1]. Прогресс такой терапии начался с получения доказательств эффективности применения вазодилататоров [2], затем были получены данные о положительном влиянии на прогноз приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые на долгие годы стали основой базовой терапии пациентов с СНнФВ [3, 4]. В последующем была подтверждена эффективность добавления к иАПФ (или блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА)) β -блокаторов [5-7] и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [8, 9]. Кроме того, у пациентов с СНнФВ африканского происхождения, большая часть которых принимали иАПФ и β -блокаторы, добавление гидралазина и изосорбида динитрата приводило к снижению смертности [10]. В последующем были получены данные о том, что у пациентов с синусовым ритмом и устойчивым повышением частоты сердечных сокращений (>70 уд./мин) применение селективного ингибитора каналов I_f синоатриального (синусного) узла приводит к уменьшению частоты госпитализации по поводу СН [11]. Позднее удалось подтвердить преимущества применения сакубитрила/валсартана по сравнению с приемом эналаприла по влиянию на прогноз пациентов с СНнФВ [12]. Несмотря на достигнутые преимущества указанной терапии с доказанной эффективностью, у пациентов с СНнФВ сохранялся высокий остаточный риск развития неблагоприятных исходов, что стало основанием для продолжения разработки новых лекарственных средств [13].

Особенность современного этапа внедрения в клиническую практику новых средств для лечения СН

До последнего времени новые данные об эффективности определенных препаратов для лечения СНнФВ появлялись последовательно, что позволяло оценить эффект каждого нового препарата, добавляемого к текущей стандартной терапии. Первые исследования по оценке эффективности применения β -блокаторов включали пациентов, которые применяли базовую терапию иАПФ. Несмотря на то, что в ходе выполнения исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) по оценке эффективности применения спиронолактона у пациентов с тяжелой СНнФВ было очень мало пациентов, которые принимали β -блокаторы, в после-

дующих исследованиях по оценке эффективности АМКР (эплеренона) у большинства пациентов базовая терапия включала иАПФ (или БРА) и β -блокаторы. Эффективность применения сакубитрила/валсартана оценивали в когорте пациентов, которые в группе контроля во всех случаях применяли иАПФ, и в обеих группах $>90\%$ пациентов принимали β -блокаторы, а в 50% случаев и АМКР [12]. Несмотря на то, что в ходе выполнения таких исследований редко достигалась целевая доза препаратов, у большей части пациентов применялась рекомендуемая базовая комбинированная терапия.

Однако на современном этапе оценка эффективности добавления нового препарата к считавшейся стандартной базовой терапии, а также принятие решения о составе оптимальной базовой терапии у пациентов с СНнФВ становится более сложной задачей, т.к. новые препараты изучаются и внедряются в клиническую практику практически одновременно. Так, в течение непродолжительного периода получено подтверждение эффективности добавления к стандартной терапии СНнФВ ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-типа (НГЛТ2) дапаглифлозина и эмпаглифлозина (независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета) [14]. Практически одновременно были представлены доказательства преимуществ применения растворимого стимулятора гуанилатциклазы верицигуата по сравнению с плацебо для снижения того же комбинированного показателя смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты госпитализаций по поводу СН, который использовался в исследованиях ингибиторов НГЛТ2. Такие данные были получены в ходе выполнения исследования VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) [15], в которое было включено 5050 пациентов, у которых недавно произошел эпизод декомпенсации СНнФВ. Наконец, в тот же период были опубликованы результаты исследования GALACTIC-HF по оценке влияния приема омекамтива мекарбила (нового активатора кардиоспецифичного миозина сердца) на тот же самый комбинированный показатель, в которое было включено >8 тыс. пациентов с СНнФВ [16]. Результаты этого исследования свидетельствовали об умеренном снижении основного комбинированного показателя. Следует отметить, что практически во всех недавно завершенных или продолжающихся исследованиях предполагалась невысокая частота применения сакубитрила/валсартана в связи с его медленным внедрением в клиническую практику [17].

Таким образом, практически одновременное внедрение в клиническую практику нескольких новых препаратов, прием которых улучшает прогноз пациентов с СНнФВ, обуславливает потребность в сравнении их эффективности. Учитывая отсутствие прямых сравне-

ний указанных средств, задача непрямого сравнения их эффектов становится очень непростой. Далее рассмотрены методологические трудности такого сравнения.

Проблема непрямого сравнения эффективности лекарственных препаратов в современной кардиологии

Выделяют несколько факторов, затрудняющих сравнение эффектов препаратов, изученных в разных исследованиях. К таким факторам относят различия по исходным характеристикам пациентов, наличию или отсутствию вводного периода, критериям включения и исключения, а также по участвующим в исследовании странам и по базовой терапии [18]. Кроме того, трудности сравнения обусловлены различиями по тщательности проверки соблюдения протокола исследования и наблюдения за пациентами, а также подходам к сообщению о развитии неблагоприятных исходов и по подтверждению таких исходов.

Отношение рисков (англ. Hazard ratio) (ОР), которое представляет собой функцию скорости изменения рисков, относится к наиболее частым показателям эффективности вмешательства в клинических исследованиях с оценкой показателей, отражающих продолжительность периода до развития клинических исходов. ОР обычно используют для сравнения групп по продолжительности периода до развития неблагоприятного исхода [19]. Как рассчитывают такой часто используемый показатель и отражает ли он реальный риск развития неблагоприятных исходов, по которому можно сравнивать результаты исследований?

Риск развития (hazard) исхода в каждой группе рассчитывают как частное от деления вероятности его развития в течение определенного периода и продолжительности такого периода, т.е. данный показатель отражает темпы развития неблагоприятного исхода [20]. Для каждой группы период исследования разделяют на очень короткие временные интервалы, и, следовательно, ОР отражает темпы развития исхода в любой момент выполнения исследования; темпы при использовании такого метода оценки должны быть постоянными в любой период исследования.

Однако при расчете ОР развития исхода не учитывают долю пациентов, у которых к концу исследования развился неблагоприятный исход, следовательно, данный показатель не позволяет точно оценить вероятность развития исхода в каждой группе к концу наблюдения. Для оценки такой вероятности используют показатель относительного риска (англ. relative risk) (RR), который, в отличие от ОР, позволяет сравнивать группы по доле пациентов, у которых в ходе выполнения исследования развился клинический исход. Напротив, ОР позволяет сравнивать риск развития исхода между группами в каждый момент исследования и не предоставляет информацию об относительной доле пациентов с развившимся исходом. Следует

отметить, что скорость развития исходов в каждой из групп может быть непостоянной в ходе выполнения исследования. Однако анализ выполняют исходя из допущения о том, что отношение скоростей развития неблагоприятных исходов в каждой из групп будет постоянным в течение всего периода наблюдения, т.е. это означает допущение о пропорциональности рисков [20]. Несмотря на то, что ОР отражает направление изменения RR (т.е. увеличение или снижение риска), изолированная оценка отношения риска не может использоваться для демонстрации выраженности RR [21].

Врачи нередко пытаются сравнить результаты исследований с помощью сопоставления ОР с целью ответа на вопрос об относительном влиянии терапии разных типов на прогноз. Однако по мнению экспертов такой подход представляется неоптимальным, может быть неточным и его не рекомендуют использовать с такими целями [18]. Так, любое значение ОР <1,0 обычно не дает представления выраженности снижения RR или различиях по абсолютному риску. Однако, как указывалось ранее, такое ОР указывает на направление изменения риска. Какие же альтернативные подходы предлагают эксперты для преодоления таких ограниченных возможностей ОР для точной оценки эффектов вмешательства в исследованиях с оценкой продолжительности периода до развития неблагоприятного исхода?

К таким альтернативным подходам эксперты относят различие по частоте развития клинических исходов, оцениваемых с помощью метода Каплана-Мейера в определенный момент исследования, или ограниченную среднюю выживаемость без развития исхода (restricted mean survival time) в течение определенного периода [21, 22]. Потребность к использованию таких альтернативных показателей обусловлена тем, что ОР не позволяет ни оценить точно выраженность риска в ходе выполнения исследования, ни сравнить результаты исследований по эффективности разных вмешательств. По мнению экспертов [18], предпочтительным подходом к оценке терапии каждого типа, несмотря на ограниченные возможности такого сравнения, должен быть всесторонний учет особенностей исследований с оценкой частоты развития клинических исходов, продолжительности наблюдения, а также снижения абсолютного риска и RR. Кроме того, при сравнении результатов исследований можно использовать и такой показатель, как площадь под кривыми Каплана-Мейера в течение определенного стандартизованного для каждого из исследований периода, например, в течение 12 мес.

Попытки сравнения результатов исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA

Как указывалось ранее, наибольший интерес представляет сравнение эффектов терапии, которые были изучены в современных рандомизированных клини-

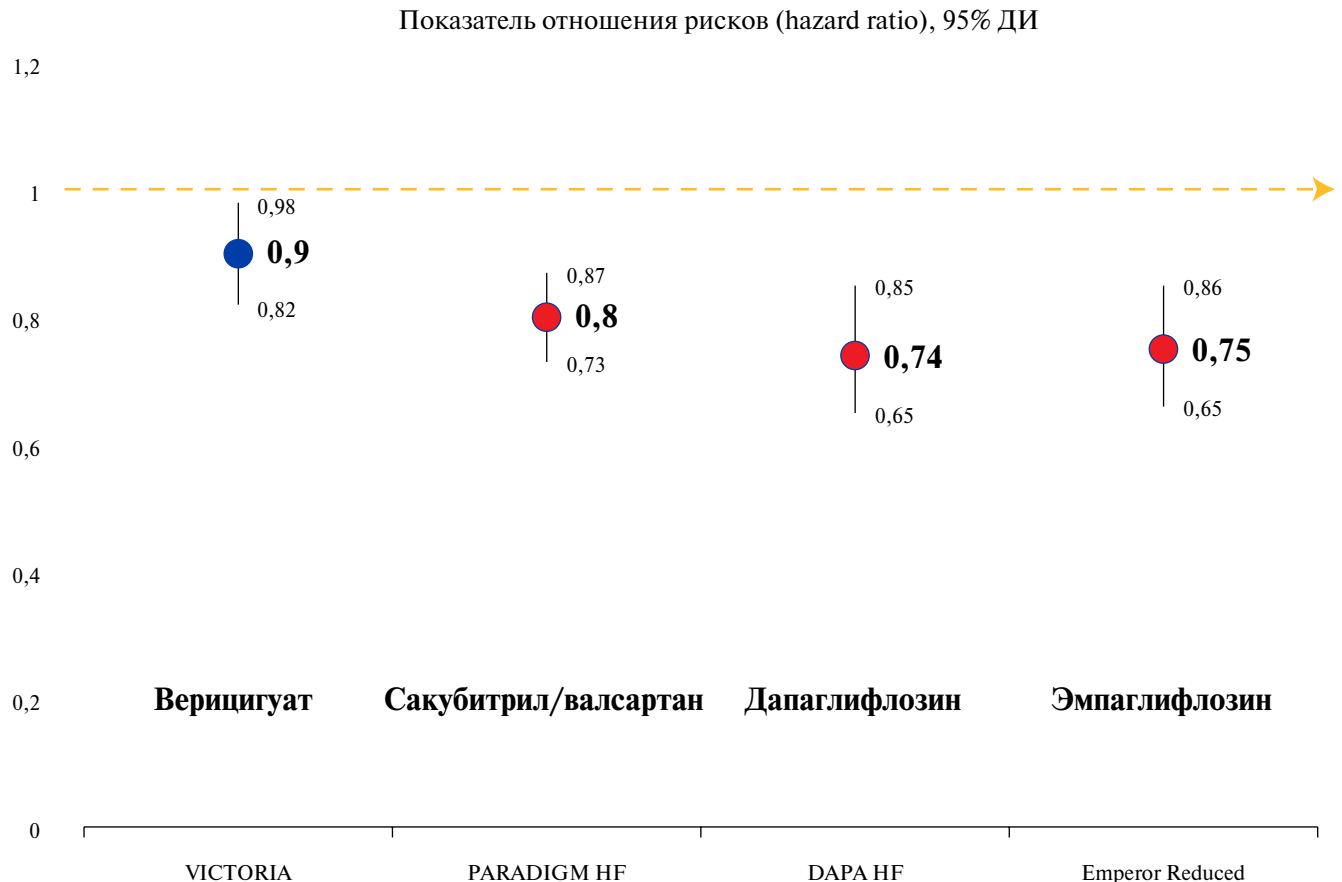


Рис. 1. Снижение риска развития исходов, включенных в основной показатель, в исследованиях VICTORIA, PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ческих исследованиях (РКИ). Напомним, что в ходе выполнения таких исследований использовали почти *один и тот же основной комбинированный показатель — продолжительность периода до смерти от осложнений ССЗ или до первой госпитализации по поводу СН* (в исследовании DAPA-HF основной показатель также включал продолжительность периода до обращения за медицинской помощью по поводу утяжеления СН). Результаты всех четырех исследований свидетельствовали о статистически значимом снижении основного комбинированного показателя за счет применения исследуемого препарата.

ОР развития исходов, включенных в основной показатель, в группе исследуемого препарата по сравнению с группой сравнения в исследовании PARADIGM-HF составляло 0,80 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,87) [12], в исследовании DAPA-HF 0,74 (95% ДИ: 0,65-0,85) [23], в исследовании VICTORIA 0,90 (95% ДИ: 0,82-0,98) [15] и в исследовании EMPEROR-Reduced 0,75 (95% ДИ: 0,66-0,85) (рис. 1).

Как указывалось ранее, для оценки эффекта терапии важно оценить снижение абсолютного риска на фоне терапии, и поскольку продолжительность наблюдения оказывает существенное влияние на число развившихся неблагоприятных исходов, сравнивать

результаты исследования следует со стандартизацией с учетом определенного периода наблюдения. Для этого можно использовать снижение абсолютного числа исходов в течение 12 мес. на 100 человеко-лет или снижение абсолютного риска в течение 12 мес.

Как видно из таблицы 1 и рисунка 2, исходный риск и частота развития неблагоприятных исходов в течение 1 года в этих исследованиях различались почти в 3 раза, что было связано с включением в исследования разных по риску наступления событий пациентов. В связи с этим снижение абсолютного риска было более выраженным в исследованиях с большим исходным риском событий. Так, в исследовании VICTORIA при менее значительном относительном снижении риска отмечалось выраженное снижение абсолютного риска (рис. 2).

Из рисунка 2 видно, что *пациенты в исследовании VICTORIA имели значимо больший риск событий, чем пациенты в остальных работах. Такие различия, по крайней мере, отчасти, были обусловлены решением о включении в исследование VICTORIA пациентов, недавно (в предшествующие 6 мес.) перенесших эпизод декомпенсации СНнФВ и имевших в связи с этим более высокий риск развития неблагоприятных исходов и наибольшую потребность в усилении терапии.*

Таблица 1

Характеристики исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA, а также их результаты, которые представлены с помощью разных показателей

Характеристика	PARADIGM-HF [12]		DAPA-HF [23]		EMPEROR-Reduced [27]		VICTORIA [15]	
	Эналаприл	Сакубитрил/ валсартан	Плацебо	Дапаглифлозин	Плацебо	Эмплаглифлозин	Плацебо	Веригигуат
Медиана продолжительности наблюдения, мес.	7,0		18,2		16		10,8	
Характеристики исследования								
Препарат сравнения	Эналаприл		Плацебо		Плацебо		Плацебо	
Вводный период	Да, 2-недельный с приемом эналаприла с использованием слепого метода		Нет		Нет		Нет	
Средняя ФВ ЛЖ, %	29		31		28		29	
Средняя рСКФ, мл/мин/1,73 м²	68		66		62		61	
ФП, число пациентов (в %)	37		40		37		45	
Медиана концентрации NT-proBNP, пкг/мл	1615		1437		1906		2821	
ФК NYHA III или IV, число пациентов (в %)	25		33		25		41	
Отношение рисков (95% ДИ) для ключевых показателей								
Основной показатель	0,80 (0,73-0,87)		0,74 (0,65-0,85)		0,75 (0,65-0,86)		0,90 (0,82-0,98)	
Смерть от осложнений ССЗ	0,80 (0,71-0,89)		0,82 (0,69-0,98)		0,92 (0,75-1,12)		0,93 (0,81-1,06)	
Первая госпитализация по поводу СН	0,79 (0,71-0,89)		0,70 (0,59-0,83)		0,69 (0,59-0,81)		0,90 (0,81-1,00)	
Частота развития неблагоприятных исходов в течение 1 года (число исходов на 100 человеко-лет)								
Основной показатель	13,2	10,5	15,6	11,6	21,0	15,8	37,8	33,6
АСЧИ	2,7		4,0		5,2		4,2	
Смерть от осложнений ССЗ	7,5	6,0	7,9	6,5	10,8%	10,0%	13,9	12,9
АСЧИ	1,5		1,4		0,8 (НЗ)		1,0 (НЗ)	
Первая госпитализация по поводу СН	Нет данных	Нет данных	9,8	6,9	15,5	10,7	29,1	25,9
АСЧИ	1,6		2,9		4,8		3,2	
Частота развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. по данным анализа с помощью метода Каплана-Мейера								
Основной показатель	13,8%	11,0%	15,1%	11,5%	20,4%	15,2%	34,4%	30,7%
САР	2,8%		3,6%		5,2%		3,7%	
Смерть от осложнений ССЗ	7,1%	5,6%	7,5%	6,2%	10,0%	10,8%	13,3%	12,1%
САР	1,5%		1,3%		0,5%		1,1%	
Первая госпитализация по поводу СН	8,5%	7,0%	9,8%	7,3%	15,8%	10,7%	28,2%	25,5%
САР	1,5%		2,6%		5,1%		2,7%	
Частота применения определенных препаратов или устройств, число пациентов (в %)								
иАПФ (или БРА)	100/50*		84		88,8		74	
β-блокатор	93		96		94,7		93	
АМКР	55		71		31,0		70	
Сакубитрил/валсартан	50%**		11		18,3		15	
Кардиовертер-дефибриллятор	15		26		31		28	
Ресинхронизирующая терапия	8		8		11,8		15	

Примечание: * — до начала исследования 100% применяли иАПФ или БРА, после рандомизации 50% пациентов принимали эналаприл в соответствии с рандомизацией. ** — 50% пациентов в соответствии с рандомизацией принимали сакубитрил/валсартан.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АСЧИ — абсолютное снижение числа исходов в пересчете на 1 год, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САР — снижение абсолютного риска, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA — функциональный класс по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Данные, подтверждающие эффективность применения веригигуата у пациентов с выраженной СН, соответствующей III или IV функциональному клас-

су (ФК) NYHA, заслуживают отдельного обсуждения. Результаты анализа в подгруппах участников исследования VICTORIA в зависимости от ФК NYHA

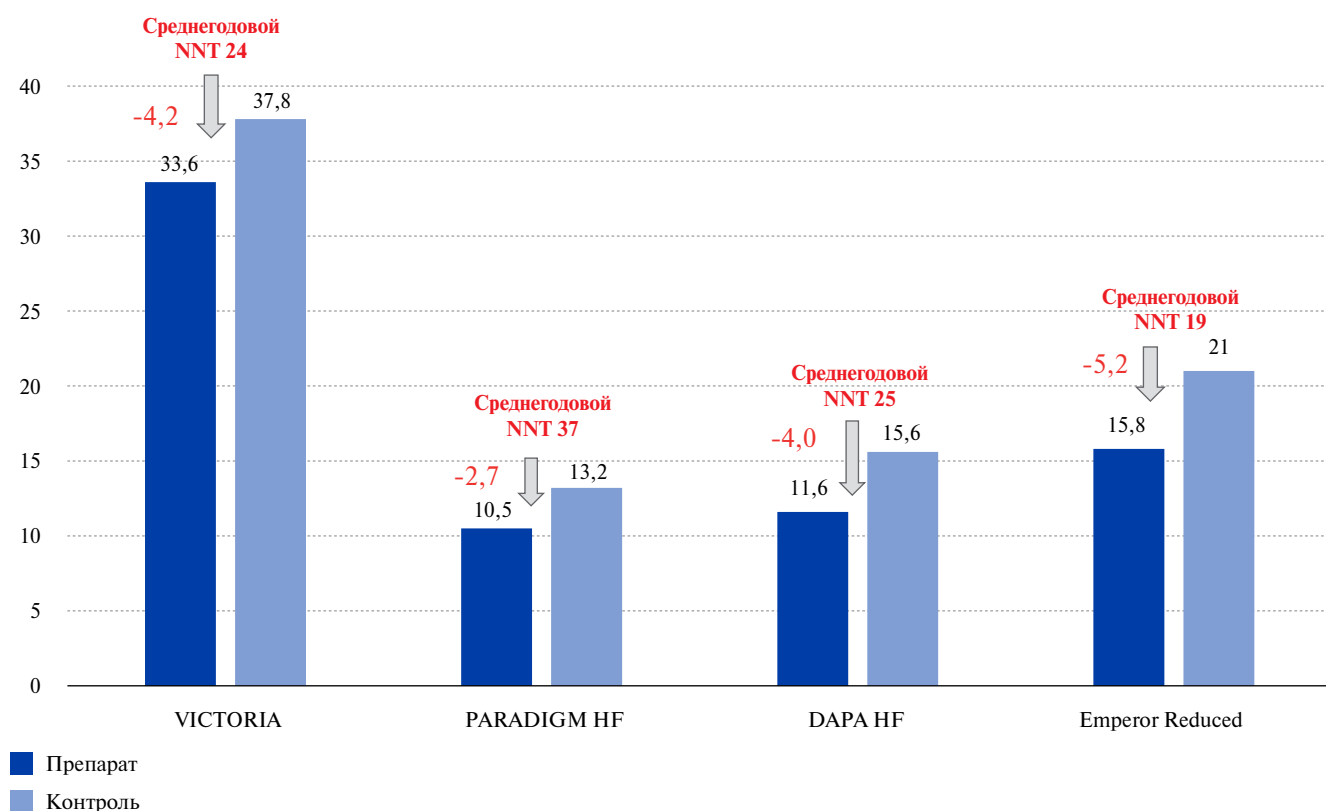


Рис. 2. Риск развития неблагоприятных исходов и снижение абсолютного риска в рассматриваемых исследованиях.

Примечание: NNT — number need to treat — число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, по сравнению с контрольной группой. $NNT = 1/\text{абсолютное снижение риска}$.

Таблица 2

Различия по общей смертности или смертности от осложнений ССЗ в ходе выполнения исследований, включавших пациентов с СНнФВ

Исследование, год	Смертность в группе вмешательства, %	Смертность в группе контроля, %	Различие по смертности между группами, %	Снижение ОР смерти, %	Продолжительность наблюдения
CONSENSUS, 1987 [4]	26,0	44,0	8,0	40*	6 мес.**
SOLVD, 1991 [3]	35,2	39,7	4,5	16*	41,4 мес.**
CIBIS II, 1999 [6]	11,8	17,3	5,5	34*	15 мес.**
MERIT-HF, 1999 [7]	7,2	11,0	3,8	34*	12 мес.**
RALES, 1999 [8]	35,0	46,0	11,0	30*	24 мес.**
EMPHASES-HF, 2011 [9]	12,5	15,5	3,0	24*	21 мес.***
PARADIGM-HF, 2014 [12]	17,0	19,8	2,8	20*	27 мес.***
DAPA-HF, 2019 [23]	11,6	13,9	2,3	17*	18,2 мес.***
VICTORIA, 2020 [15]	20,3	21,2	0,9	—	10,8 мес.***

Примечание: * — статистически значимое снижение общей смертности; ** — средняя продолжительность наблюдения; *** — медиана продолжительности наблюдения.

Сокращение: ОР — отношение рисков.

указывают на сохранение преимуществ приема веригуата по сравнению с плацебо у пациентов с более выраженной СН.

В то же время результаты анализа в подгруппах исследований PARADIGM-HF и DAPA-HF свидетельствовали о том, что у пациентов с III или IV ФК NYHA эффективность применения как сакубитри-

ла/валсартана, так и дапаглифлозина была менее выраженной [12, 23]. Более того, в исследовании PARADIGM-HF отмечалось статистически значимое взаимодействие между ФК NYHA и эффективностью приема сакубитрила/валсартана для снижения основного показателя (р для взаимодействия 0,03) [12]. Такие данные согласуются с результатами

исследования LIFE, не показавшего преимуществ сакубитрил-валсартана над валсартаном у пациентов с тяжелой хронической СН (advanced heart failure), имевших IV ФК, в отношении снижения уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида [24].

Можно ли сравнивать результаты исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF и VICTORIA, EMPEROR-Reduced по показателю смертности от осложнений ССЗ?

Во всех четырех обсуждаемых исследованиях было отмечено существенное и статистически значимое снижение частоты первой госпитализации по поводу СН. Однако до сих пор многие эксперты считают, что общую смертность или смертность от осложнений ССЗ следует считать наиболее важным компонентом основного комбинированного показателя при оценке результатов исследований, включавших пациентов с СНФВ. Тем не менее такое суждение не соответствует контексту современных крупных исследований, включавших таких пациентов. Дело в том, что для надежного доказательства снижения смертности от осложнений ССЗ за счет терапии необходимо выполнение анализа данного показателя как отдельного критерия оценки — т.е. оценки риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ как отдельных вторичных точек. Следует также учитывать, что чем больше дополнительных показателей оценивают, тем больше вероятность, что хотя бы по одному из них будут случайные различия. В связи с этим в оценке дополнительных показателей используются поправки на множественные сравнения или иерархический подход при оценке исходов, при котором последовательно оценивают статистическую значимость различий по заранее сделанному плану. Так, в исследовании DAPA-HF использовался иерархический подход к оценке дополнительных показателей, и оценка смертности от любой причины должна была проводиться только при подтверждении статистической значимости различий по показателю частоты ухудшения функции почек, т.е. по показателю, занимающему в иерархии более высокое положение. Поскольку различий по такому показателю достигнуто не было, надежная трактовка данных о смертности становилась невозможной. В то же время в исследовании PARADIGM-HF в ходе выполнения иерархического анализа дополнительных показателей смерть от всех причин оценивалась сразу же после оценки основного показателя, а оценка "почечных исходов" располагалась в иерархии ниже [12]. Это дает основание считать, что в исследовании PARADIGM-HF смертность снижалась, хотя была лишь дополнительным показателем.

Следует отметить, что достичь различий по смертности в современных исследованиях по оценке эф-

фективности вмешательств у пациентов с СНФВ намного труднее, чем в ходе выполнения ранних исследований, включавших пациентов с таким типом СН. Такую закономерность можно легко проследить, проанализировав данные, представленные в таблице 2. Несмотря на вариабельность различий по смертности между группами, которая могла быть обусловлена различиями по выраженности СН у участников исследований и/или по продолжительности наблюдения, обращает внимание в целом *тенденция к уменьшению выраженности различий между группами по общей смертности в более современных исследованиях, что, по-видимому, обусловлено прежде всего более эффективной базовой терапией в обеих группах, а также тенденцией к уменьшению продолжительности наблюдения за пациентами в ходе выполнения исследований*. Очевидно, что в таких условиях статистическая мощность исследований для оценки влияния исследуемого препарата на смертность (тем более как основного показателя, как это было в ранних исследованиях) становится недостаточной. Как уже говорилось выше, в современных исследованиях в некоторых случаях смертность или смертность от осложнений ССЗ оценивают с помощью иерархического подхода, но даже в таких случаях, несмотря на очевидно высокую клиническую значимость таких исходов, они располагаются обычно в нижней части иерархии, что отражает представление авторов исследования о невысокой вероятности достижения преимущества вмешательства по влиянию на смертность [25].

Таким образом, несмотря на важность анализа компонентов основного показателя, который выполняют для ответа на вопрос об однонаправленности их изменений, оценивать результаты исследования или сравнивать результаты исследования (с определенными допущениями об ограниченных возможностях такого сравнения) можно только по тем показателям, которые оценивались с помощью иерархического подхода. Но в любом случае в первую очередь следует учитывать основной показатель в целом.

Переносимость лекарственных препаратов для лечения СН у пациентов с выраженными клиническими проявлениями заболевания

При сравнении лекарственных средств их переносимость, особенно, у пациентов с более выраженной СН, становится важным показателем, т.к. от переносимости зависит возможность подбора доз и степень соблюдения предписанной терапии.

При оценке четырех исследований видно, что все изученные препараты имеют хороший профиль безопасности и переносимости.

Так, в исследовании PARADIGM HF терапия отменялась реже в группе сакубитрила-валсартана по сравнению с группой эналаприла (у 10,7% и 12,3%

пациентов, соответственно, $p=0,03$), а основным побочным эффектом была артериальная гипотония. В исследовании VICTORIA не отмечалось статистически значимого увеличения случаев гипотонии (у 9,1% и 7,9% пациентов в группе верицигуата и в группе плацебо, соответственно, $p=0,12$) и ухудшения функции почек на фоне применения верицигуата.

Следует отметить, что дизайном исследования PARADIGM-HF был предусмотрен вводный период с применением исследуемых препаратов у всех пациентов, в рамках которого у 2079 из 10513 пациентов была отмечена их непереносимость, приведшая к их исключению из исследования. В то же время в других исследованиях такого вводного периода не было и исследуемые препараты с использованием слепого метода назначались сразу после рандомизации.

Сравнительная эффективность комбинированной базовой терапии для лечения СН

Учитывая независимый механизм действия, применение верицигуата вместе с компонентами стандартной терапии является целесообразным для снижения высокого остаточного риска неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации СНФВ. Вместе с тем, с учетом вероятности ограниченной переносимости многих из компонентов базовой терапии СНФВ, возникает вопрос о том, в какой степени использование верицигуата вместо других современных компонентов базовой терапии позволит сохранить в целом эффект комбинированной терапии. Очевидно, что дать точный ответ на такой вопрос не представляется возможным без соответствующих результатов РКИ. Поэтому приходится обращаться к результатам сетевого метаанализа, представляющего собой относительно новый статистический метод, который позволяет выполнять как прямые, так и непрямые сравнения, даже в тех случаях, когда прямое сравнение эффективности различных тактик лечения не проводилось [26].

В анализ были включены исследования, результаты которых были опубликованы с января 1987г по январь 2020г. В них изучалась эффективность применения иАПФ, БРА, β -блокаторов, АМКР, дигоксина, сочетания гидралазина и изосорбида динитрата, ивабрадина, сакубитрила/валсартана, ингибиторов НГЛТ2, верицигуата и омекамтива мекарбила. Эффективность разных вариантов комбинированной терапии оценивали по основному показателю общей смертности. Увеличение продолжительности жизни за счет определенной комбинированной терапии оценивали с использованием данных 2 крупных когорт пациентов с СНФВ. Было найдено 75 РКИ, в целом включивших 95444 пациента. Наиболее выраженное снижение смертности достигалось за счет сочетанной терапии сакубитрилом/валсартаном, β -блокаторов, АМКР и ингибитором НГЛТ2 (ОР

0,39 при 95% ДИ: 0,31-0,49 при сравнении с отсутствием терапии). "Замена" в 4-компонентной терапии ингибитора НГЛТ2 на верицигуат сопровождалась статистически сопоставимым влиянием на смертность по сравнению с отсутствием терапии (ОР 0,41 при 95% ДИ: 0,32-0,53). Комбинированная терапия, включавшая иАПФ, β -блокатор, АМКР и верицигуат, т.е. в отсутствие сакубитрила/валсартана и ингибитора НГЛТ2, сопровождалась более выраженным влиянием на общую смертность (ОР 0,49 при 95% ДИ: 0,39-0,62) по сравнению с 3-компонентной терапией иАПФ, β -блокатором и АМКР (ОР 0,52 при 95% ДИ: 0,44-0,61). Данные о 4-компонентной терапии, включающей β -блокатор, АМКР, ингибитор НГЛТ2 и верицигуат, не были представлены. При всей условности сравнений, выполненных с помощью сетевого метаанализа, полученные данные подтверждают эффективность современной сочетанной 4-компонентной терапии, включающей не только давно изученные препараты, но и такие современные препараты, как сакубитрил/валсартан, ингибитор НГЛТ2 или верицигуат.

Заключение

В ходе выполнения всех 4 РКИ (PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA) было достигнуто однонаправленное снижение как частоты госпитализаций, так и смертности от осложнений ССЗ, однако учитывая существенное ограничение медианы продолжительности наблюдения в исследовании VICTORIA, трактовать отдельно данные о влиянии терапии на смертность не представляется обоснованным. Более того, отличия критериев включения и популяций пациентов в отдельных РКИ при СНФВ свидетельствуют о неправомерности прямого сравнения результатов. Сопоставление результатов исследований с учетом различий по абсолютному риску дает более точное представление о реальном эффекте применяемой в исследованиях терапии. Несмотря на то, что изолированный анализ отношений рисков для основного показателя создает впечатление о различной эффективности препаратов для терапии СНФВ, при сравнении результатов по эффективности в течение 1 года лечения или по снижению частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в течение 12 мес. становится очевидным сходство сакубитрила/валсартана, дапаглифлозина, эмпаглифлозина и верицигуата по величине терапевтического эффекта. Поскольку анализировать данные о снижении абсолютного риска следует с учетом исходного риска в исследуемой популяции, снижение абсолютного риска следует рассматривать одновременно со степенью снижения относительного риска. Следует учитывать, что различия между исследованиями по выраженности снижения абсолютного риска могут быть обусловлены разли-

чениями между исследуемыми популяциями по исходному риску развития неблагоприятных исходов.

Несмотря на то, что оптимальным подходом к оценке сравнительной эффективности остается прямое сравнение в ходе выполнения РКИ, такое сравнение во многих случаях невозможно и вряд ли когда-либо будет возможно. В таких случаях, по мнению экспертов [18], альтернативным и обоснованным подходом считают сравнение результатов исследования с учетом критериев включения и исходного риска, что позволяет ответить на вопрос о том, в какой степени полученные в исследованиях данные можно распространять на популяцию пациентов с определенными характеристиками, а также оце-

нить частоту развития исходов, продолжительность наблюдения и установленное снижение относительного и абсолютного риска. В то же время следует помнить о том, что простое сравнение отношений рисков должно считаться неоптимальным, и более того, может вводить в заблуждение. При необходимости непрямого сравнения результатов исследований наилучшим подходом считается всесторонняя оценка полученных доказательств эффективности, которая позволяет оценить достоинства препарата в определенной клинической ситуации.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Байер". PP-M_VER-RU-0014-1.

Литература/References

- Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):1-12. doi:10.1016/j.jchf.2020.10.014.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-52. doi:10.1056/NEJM198606123142404.
- Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302. doi:10.1056/NEJM199108013250501.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55. doi:10.1056/NEJM199605233342101.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. doi:10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57. doi:10.1056/NEJMoa042934.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
- Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):105-16. doi:10.1056/NEJMoa2025797.
- DeVore AD, Hill CL, Thomas L, et al. Patient, Provider, and Practice Characteristics Associated With Sacubitril/Valsartan Use in the United States. *Circ Heart Fail.* 2018;11(9):e005400. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005400.
- Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials: Insights From the VICTORIA Trial. *Circulation.* 2020;142(8):717-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047086.
- Sedgwick P. Hazards and hazard ratios. *BMJ.* 2012;345. doi:10.1136/bmj.e5980.
- Sedgwick P, Joeekes K. Interpreting hazard ratios. *BMJ.* 2015;351:h4631. doi:10.1136/bmj.h4631.
- Sutradhar R, Austin PC. Relative rates not relative risks: addressing a widespread misinterpretation of hazard ratios. *Ann Epidemiol.* 2018;28(1):54-7. doi:10.1016/j.annepidem.2017.10.014.
- Zhao L, Claggett B, Tian L, et al. On the restricted mean survival time curve in survival analysis. *Biometrics.* 2016;72(1):215-21. doi:10.1111/biom.12384.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al.; LIFE Investigators. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):17-25. doi:10.1001/jamacardio.2021.4567.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med.* 2002;21:2313-24. doi:10.1002/sim.1201.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.

Современные подходы к диагностике и лечению саркоидоза сердца: результаты когортного исследования

Майрина С. В., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Муртазалиева П. М., Моисеева О. М.

Цель. Провести анализ клинично-инструментальных данных у пациентов с документированным саркоидозом сердца, обозначив ключевые моменты диагностики и выбора оптимального метода лечения.

Материал и методы. За период с 2016 по 2021 гг. в когортное исследование по обращаемости включено 63 пациента (50,4±14,1 лет). На основании стандартного обследования выделено 15 пациентов (41±13 лет), которые продолжили обследование для подтверждения диагноза "саркоидоз сердца". Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением выполнена 10 пациентам, эндомикардиальная биопсия 7 пациентам. Всем пациентам выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой.

Результаты. Наиболее частым электрокардиографическим феноменом, который встречался в 53% случаев, была блокада правой ножки пучка Гиса. Желудочковые нарушения ритма и атриовентрикулярные блокады высоких степеней регистрировались в основном у пациентов с документированной активностью. Зоны региональных нарушений сократительной способности преимущественно выявлялись у пациентов с кардиальным фиброзом. Отсроченное контрастирование по данным МРТ сердца регистрировалось преимущественно интрамурально в области межжелудочковой перегородки и субэпикардиальных зонах боковой стенки левого желудочка (ЛЖ). При анализе результатов ПЭТ нами установлено преимущественное накопление радиофармпрепарата в межжелудочковой перегородке (56%), боковой (44%) и передней (33%) стенках ЛЖ. Существенного улучшения глобальной сократительной способности ЛЖ на фоне иммуносупрессивной терапии, особенно, у пациентов со сниженной фракцией выброса, получено не было: исходно 49,2±10,1% vs 46,9±14,9% на фоне терапии (p=0,658).

Заключение. Определенная настороженность врача и соблюдение алгоритма ранней диагностики саркоидоза сердца позволяет минимизировать риски, связанные с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Напротив, в случае поздней диагностики даже применение агрессивной иммуносупрессивной терапии не приводит к улучшению глобальной сократительной способности миокарда, а зоны фиброза могут быть причиной развития жизнеугрожающих брадиаритмий и желудочковых нарушений ритма.

Ключевые слова: саркоидоз сердца, алгоритмы диагностики, терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Майрина С. В. — м.н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-0015-8620, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий, г.н.с. научно-исследовательского отдела ядерной медицины, ORCID: 0000-0002-7086-9153, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Рыжков А. В. — зав. отделением магнитно-резонансной томографии, ORCID: 0000-0001-5226-1104, Муртазалиева П. М. — м.н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8459-7515, Моисеева О. М.* — д.м.н., г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

moiseeva@almazovcentre.ru

AB — атриовентрикулярный(ая), ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СН — сердечная недостаточность, T2-ВИ — T2 взвешенное изображение, ФВ — фракция выброса, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное контрастирование по данным магнитно-резонансной томографии сердца, SUV — стандартизированные значения поглощения.

Рукопись получена 28.11.2022

Рецензия получена 05.02.2023

Принята к публикации 20.02.2023



Для цитирования: Майрина С. В., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Муртазалиева П. М., Моисеева О. М. Современные подходы к диагностике и лечению саркоидоза сердца: результаты когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5301. doi:10.15829/1560-4071-2023-5301. EDN SAUJLF

Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis: results of a cohort study

Mairina S. V., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B., Ryzhkov A. V., Murtazaliev P. M., Moiseeva O. M.

Aim. To analyze clinical and paraclinical data in patients with documented cardiac sarcoidosis, outlining the key points of diagnosis and selection of the optimal treatment.

Material and methods. For the period from 2016 to 2021, 63 patients (50.4±14.1 years) were included in the cohort study on negotiability. Based on a standard examination, 15 patients (41±13 years old) were selected, who continued the examination to confirm the diagnosis of cardiac sarcoidosis. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 10 patients, while endomyocardial biopsy in 7 patients. All patients underwent ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET).

Results. The most common (53%) electrocardiographic abnormality was right bundle branch block. Ventricular arrhythmias and high-grade atrioventricular block were recorded mainly in patients with documented activity. Regional contractility disorders were predominantly detected in patients with cardiac fibrosis.

Delayed contrast enhancement according to cardiac MRI was recorded mainly intramurally in the interventricular septum and subepicardial area of left ventricular (LV) lateral wall. When analyzing the PET results, we found the predominant radiopharmaceutical accumulation in the interventricular septum (56%), lateral (44%) and anterior (33%) LV walls. There was no significant improvement in global LV contractility against the background of immunosuppressive therapy, especially in patients with reduced ejection fraction: initially 49.2±10.1% vs 46.9±14.9% during therapy (p=0.658).

Conclusion. A certain apprehensive attitude of the doctor and adherence to the algorithm for early diagnosis of cardiac sarcoidosis allows minimizing the risks of fatal cardiovascular events. On the contrary, in the case of late diagnosis, even the use of aggressive immunosuppressive therapy does not lead to an improvement in global myocardial contractility, and fibrosis zones can cause life-threatening bradyarrhythmias and ventricular arrhythmias.

Keywords: cardiac sarcoidosis, diagnostic algorithms, therapy.

Relationships and Activities: none.

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

Mairina S. V. ORCID: 0000-0002-0015-8620, Ryzhkova D. V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Ryzhkov A. V. ORCID: 0000-0001-5226-1104, Murtazaliev P. M. ORCID: 0000-0002-8459-7515, Moiseeva O. M. * ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author:

moiseeva@almazovcentre.ru

Received: 28.11.2022 **Revision Received:** 05.02.2023 **Accepted:** 20.02.2023

For citation: Mairina S. V., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B., Ryzhkov A. V., Murtazaliev P. M., Moiseeva O. M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis: results of a cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5301. doi:10.15829/1560-4071-2023-5301. EDN SAUJLF

Ключевые моменты

- Наиболее частым электрокардиографическим феноменом, который встречался в 53% случаев, была блокада правой ножки пучка Гиса. Глобальные (фракция выброса <50%) и региональные нарушения сократительной способности миокарда характерны как для пациентов с активным саркоидозом сердца, так и кардиальным фиброзом.
- Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, наряду с несомненной диагностической ценностью, может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии.
- Существенного улучшения глобальной сократительной способности левого желудочка на фоне иммуносупрессивной терапии, особенно, у пациентов с исходно сниженной фракцией выброса, отмечено не было, что подчеркивает важность ранней диагностики саркоидоза сердца.

Key messages

- The most common ECG abnormality, which occurred in 53% of cases, was right bundle branch block. Global (ejection fraction <50%) and regional myocardial contractility disorders are characteristic of both patients with active cardiac sarcoidosis and cardiac fibrosis.
- Positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, along with its undoubted diagnostic value, can be used to evaluate the therapy effectiveness.
- There was no significant improvement in global left ventricular contractility during immunosuppressive therapy, especially in patients with initially reduced ejection fraction, which emphasizes the importance of early diagnosis of cardiac sarcoidosis.

Саркоидоз — это системное гранулематозное заболевание, поражающее преимущественно легкие (в 90% случаев), а также лимфатические узлы (10-20%), кожу (15%), глаза (10-30%), печень (20-30%) и ряд других органов, в т.ч. сердце [1]. Несмотря на неуклонно растущее за последние десятилетия количество публикаций, посвященных саркоидозу, этиология и патофизиология этого заболевания остаются мало изучены. Наряду с аутоиммунной природой саркоидоза, все чаще обсуждается роль дисрегуляции иммунного ответа, нарушений процессов аутофагии и участия инфламасом в патогенезе заболевания, которые активно рассматриваются в качестве дополнительных мишеней для терапевтического воздействия [2].

Саркоидоз сердца как один из вариантов гигантоклеточного миокардита относится к редким воспалительным заболеваниям миокарда с крайне неблагоприятным прогнозом и варибельным дебютом заболевания, что затрудняет его диагностику. Наличие

ранее диагностированных экстракардиальных проявлений саркоидоза при соблюдении алгоритма обследования и определенной настороженности врача существенно упрощает диагностику вовлечения сердца в патологический процесс¹.

Поражение сердца, выявляемое у 20-25% больных с саркоидозом, как правило, бывает бессимптомным или малосимптомным. Клинически значимые кардиальные проявления встречаются в 5% случаев и связаны с развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ЖНР), нарушений проводимости высоких градаций, сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смерти, что подчеркивает важность своевременной диагностики данной патологии, особенно, при изолированных вариантах саркоидоза сердца [1, 3].

Цель настоящей работы — провести анализ клинико-инструментальных данных у пациентов с документированным саркоидозом сердца, обозначив ключевые моменты диагностики и выбора оптимального метода лечения.

¹ Рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению больных с саркоидозом, 2022.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с саркоидозом сердца

Показатели	Пациенты с саркоидозом сердца, n=15
Возраст, лет	41,0±13,0
Женский пол, n (%)	9 (60%)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±4,4
Анамнез экстракардиального саркоидоза	
— легкие	11 (73%)
— внутригрудные лимфатические узлы	10 (67%)
— саркоидоз кожи	8 (53%)
— печень/селезенка	2 (13%)
— почки	1 (7%)
— костный или суставной саркоидоз	1 (7%)
Длительность заболевания, лет	7 (4; 8)
Время от момента развития заболевания до постановки диагноза саркоидоза сердца, лет	2,0 (0,5; 6,0)
Варианты дебюта саркоидоза сердца	
— ЖНР, n (%)	11 (73%)
— в т.ч. устойчивая ЖТ, n (%)	9 (60%)
— АВ-блокады 2-3 степени, n (%)	3 (20%)
— сердечная недостаточность III-IV ФК, n (%)	9 (60%)
Методы оценки активности саркоидоза сердца	
— МРТ сердца, n (%)	10 (67%)
— ПЭТ с 18F-ФДГ, n (%)	15 (100%)
— ЭМБ, n (%)	7 (47%)

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный(ая), ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ФК — функциональный класс, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Материал и методы

За период с 2016 по 2021гг в когортное исследование по обращаемости включено 63 пациента в возрасте 21–74 (50,4±14,1) лет, из которых 65% женщин (n=43). Все исследования с участием пациентов были выполнены в соответствии с нормами Хельсинкской декларации, после подписания информированного согласия.

Диагноз саркоидоза подтверждался в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения России (2019). Диагностика саркоидоза сердца проводилась на основании диагностических критериев, предложенных Японским циркуляторным обществом [4].

На основании диагностических критериев с помощью стандартного электрокардиографического (ЭКГ) и эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования (Vivid 7, GE, США) из общей выборки выделено 15 пациентов (средний возраст 41±13 лет), которые продолжили обследование для подтверждения диагноза "саркоидоз сердца". Среди включенных в исследование 73% больных были направлены врачами других специальностей и имели в анамнезе морфологически подтвержденный внекардиальный саркоидоз. Четверо пациентов были госпитализированы в НМИЦ в связи с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (гадовист Gd-DO3A

0,2 мл/кг массы тела) на высокопольном Magnetom Trio A Tim 3,0 T (Siemens) выполнена 10 пациентам. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) проводилась в 15 случаях, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) — у 7 пациентов. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Описательная статистика использовалась для учета демографических и клинических характеристик. Непрерывные переменные представлены как среднее значение и стандартное отклонение или как медиана и межквартильный диапазон в зависимости от типа распределения, тогда как категориальные данные были выражены в виде частот и процентов. Сравнение исходных данных пациентов было выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Для сравнения данных двух зависимых выборок использован тест Уилкоксона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Статистический анализ был выполнен с помощью пакета статистического программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, США).

Результаты

Проводя анализ клинико-инструментальных данных пациентов с документированным саркоидозом сердца, мы попытались выявить ряд специфичных

Таблица 2

**Клинико-инструментальные данные и результаты морфологических исследований
в зависимости от активности гранулематозного процесса**

Показатели	Активное воспаление в миокарде, n=9	Данных за активный процесс в миокарде нет, n=6	Достоверность различий
Возраст	38 (32; 47)	37,5 (32; 63)	0,776
Женский пол, n (%)	7 (78%)	2 (33%)	0,119
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±4,9	28,0±4,0	0,864
Анамнез экстракардиального саркоидоза	4 (44%)	5 (83%)	0,168
Время от момента развития заболевания до постановки диагноза саркоидоза сердца, лет	1 (0,5; 3,0)	2,5 (2,0; 6,0)	0,388
ЖНР, в т.ч. устойчивая ЖТ, n (%)	8 (73%)	1 (17%)	0,011
АВ-блокады 2-3 степени, n (%)	2 (22%)	1 (17%)	0,659
Блокады ножек пучка Гиса, n (%)	7 (78%)	4 (67%)	0,538
СН III-IV ФК, n (%)	5 (56%)	4 (67%)	0,545
Эхокардиография, n=15			
Диаметр ЛП, мм	38,5 (37; 40,5)	43,5 (36; 48)	0,345
КДР ЛЖ, мм	51,5 (47,5; 56)	63 (56; 66)	0,059
КСР ЛЖ, мм	33 (29; 43)	52 (37; 55)	0,093
ФВ ЛЖ, %	52 (38,5; 58,5)	41 (26; 48)	0,228
МЖП, мм	11,5 (10; 13,5)	9,5 (8; 10,0)	0,142
Ve/Va	1,08±0,32	1,35±0,73	0,639
Размер ПЖ парастеральный, мм	29 (24; 33)	38 (34; 39)	0,030
Магнитно-резонансная томография сердца, n=10			
	n=5	n=5	
LGE(+) + T2-ВИ (+), n (%)	5 (100%)	1 (20%)	0,024
LGE(+), n (%)	5 (100%)	5 (100%)	
ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, n=15			
Накопление РФП в миокарде, n (%)	9 (60%)	6 (40%)	<0,0001
Терапия			
иАПФ/АРНИ, n (%)	8 (88,9%)	5 (83,3%)	0,657
Амиодарон, n (%)	6 (66,7%)	1 (16,7%)	0,084
ИКД, n (%)	5 (55,6%)	1 (16,7%)	0,238
Глюкокортикостероиды, n (%)	9 (100%)	2 (33,3%)	0,011

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный(ая), иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприли-
зина ингибитор, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДР — конеч-
но-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП —
межжелудочковая перегородка, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радио-фарм препарат, СН — сердечная недостаточность, T2-ВИ — T2
взвешенное изображение, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, Ve/Va — соотношение скоростей
раннего пассивного и позднего предсердного наполнения, LGE — отсроченное контрастирование.

признаков, знание которых помогло бы практикую-
щему врачу в своевременной постановке диагноза.

Представители женского пола превалировали сре-
ди всех пациентов с саркоидозом, но их число было
максимальным в подгруппе с активной формой забо-
левания (табл. 2). Наименьший интервал времени от
дебюта заболевания до постановки диагноза был вы-
явлен в подгруппе с активным саркоидозом сердца.

Наиболее частым ЭКГ феноменом, который
встречался в 53% случаев (n=8), была блокада пра-
вой ножки пучка Гиса, наиболее часто выявляемая
(n=6,67%) у пациентов с активным воспалитель-
ным процессом. Напротив, блокада левой ножки
пучка Гиса была представлена только у 3 из 6 паци-

ентов (50%), у которых в дальнейшем активность
не была подтверждена с помощью ПЭТ с 18F-ФДГ.
Атриовентрикулярные (АВ) блокады высоких гра-
даций зарегистрированы только у 3 пациентов, причем
у 2 на фоне активности специфического процесса.
Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении
ЖНР, которые регистрировались в основном у паци-
ентов с документированной активностью (табл. 2).

ЭхоКГ традиционно используется в качестве ос-
новного скринингового метода диагностики сердеч-
ного саркоидоза. ПЭТ-негативные пациенты имели
не только большую длительность заболевания, но
и более выраженные структурно-функциональные
изменения как левых, так и правых камер сердца.



Рис. 1. МРТ пациента с изолированным саркоидозом сердца: **А.** TIRM импульсная последовательность, отек миокарда в области МЖП и в субэпикардиальных отделах боковой стенки; **В.** Накопление контрастного вещества интрамурально в МЖП и субэпикардиальных отделах боковой стенки; **С.** Зоны повышения интенсивности сигнала в МЖП за счет совпадения зон отсроченного контрастирования с отеком миокарда.

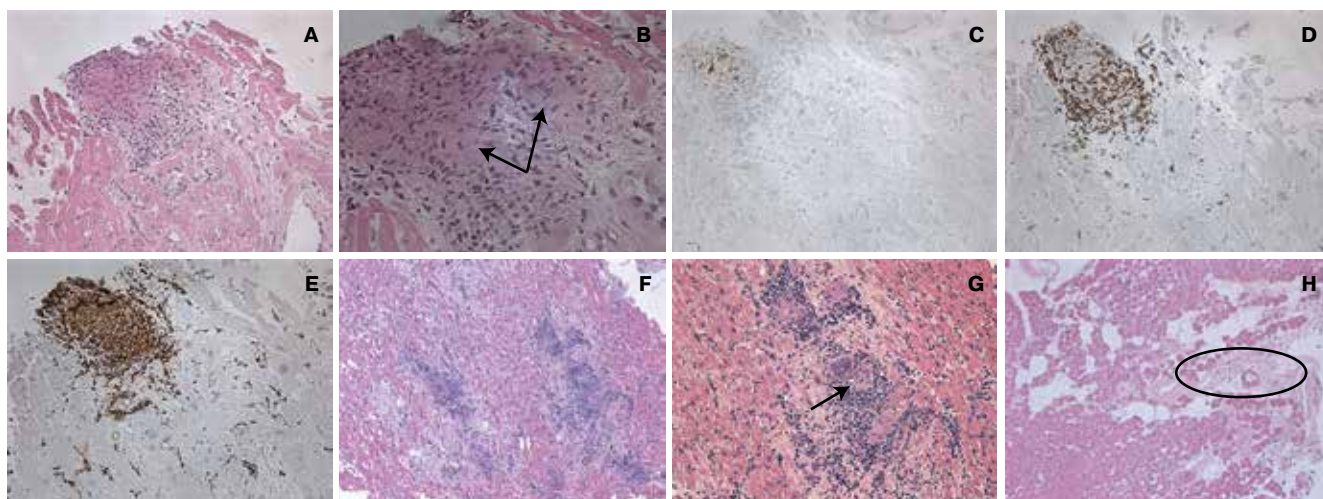


Рис. 2. ЭМБ пациентов с саркоидозом сердца. **А-Е.** Больная Р., 33 года. **А.** Гранулема без некроза; окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$. **В.** Гранулема в центре представлена гигантскими многоядерными клетками (отмечены стрелками), эпителиоидными клетками, а по периферии — лимфоцитами; окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$. **С.** Экспрессия CD68 в эпителиоидных клетках, макрофагах и гигантских многоядерных клетках; **Д.** Экспрессия CD3 на лимфоцитах по периферии гранулемы; **Е.** Экспрессия HLA-DR на клетках гранулемы и капиллярах; $\times 200$. **Ф-Г.** Больной Б., 55 лет. Гранулематозный миокардит. **Ф.** Штампованные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками; $\times 100$. **Г.** Тельца Шауманна и астероидные тельца (указано стрелкой) в гигантских многоядерных клетках гранулемы; $\times 200$. **Н.** Больной Г. Фиброзированная гранулема (обведена овалом); гематоксилин и эозин; $\times 100$.

Зоны региональных нарушений сократительной способности преимущественно выявлялись у пациентов с кардиальным фиброзом по сравнению с пациентами, имевшими документированную активность: 100% vs 55,6%, соответственно, $p=0,103$.

В соответствии с МРТ критериями, предложенными экспертами Европейского общества кардиологов, диагноз воспалительного заболевания миокарда наиболее вероятен, если присутствуют отек миокарда на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и отсроченное контрастирование (LGE) [5]. У всех пациентов с документированным саркоидозом сердца подтверждено наличие LGE(+), преимущественно локализованного интрамурально в области межжелудочковой перегородки (МЖП) и субэпикардиаль-

ных зонах боковой стенки левого желудочка (ЛЖ). Только у ПЭТ-позитивных пациентов зоны LGE(+) совпадали с отеком миокарда на T2-ВИ, образуя за счет повышения интенсивности сигнала своеобразные узлы в базальной части МЖП (рис. 1).

В пяти клинических случаях на основании выявления лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и типичных штампованных гранул с эпителиоидными многоядерными клетками в биоптатах миокарда подтвержден диагноз активного гранулематозного миокардита (рис. 2). У 2 пациентов, которым выполнялась ЭМБ, выявлена рубцовая стадия гранулемы с заместительным фиброзом и незначительным количеством инфильтрирующих лимфоцитов.

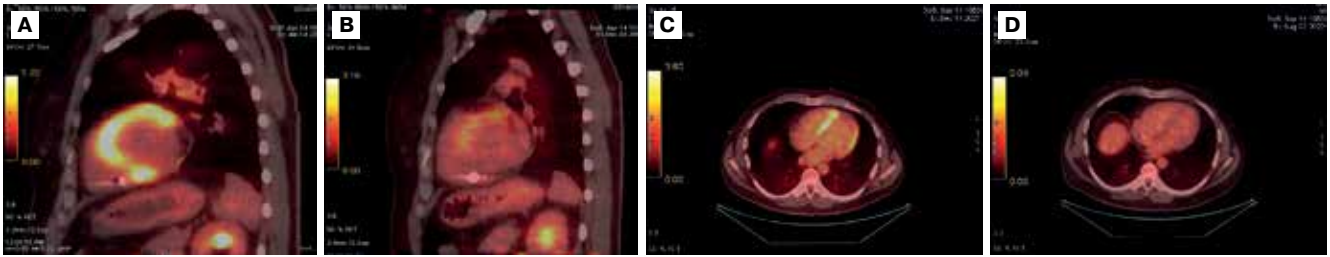


Рис. 3. ПЭТ сердца с 18F-ФДГ: пациент 1 **А** — исходные данные, **В** — признаки активности воспалительного процесса на фоне лечения глюкокортикостероидами в течение 6 мес.; пациент 2 **С** — исходные данные, **Д** — отсутствие данных за активность специфического процесса через 6 мес. на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии (преднизолон + метотрексат).

ПЭТ с 18F-ФДГ широко используется для диагностики саркоидоза сердца и других более редких вариантов мультиорганного поражения [6]. При анализе ПЭТ преимущественное накопление радиофармпрепарата выявлено в МЖП (56%), боковой (44%) и передней (33%) стенках ЛЖ (рис. 3). В соответствии с рекомендациями общества ядерной медицины и молекулярной визуализации стандартизированные значения поглощения (SUV) 18F-ФДГ могут выступать в качестве индикатора активности саркоидоза, но реальные пороговые значения данного показателя для диагностики саркоидоза пока не определены. Вместе с тем получены убедительные доказательства, что ПЭТ с 18F-ФДГ, наряду с несомненной диагностической ценностью, имеет важное прогностическое значение и может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии [7].

Все пациенты с верифицированным диагнозом саркоидоза сердца получали стандартную терапию СН: бета-адреноблокаторы — 80%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор — 86%, антагонисты альдостерона — 53%, петлевые диуретики — 53%. Терапия преднизолоном в дозе 0,5–1 мг/кг веса в зависимости от степени тяжести основного заболевания проводилась в стероид-сберегающем режиме, т.е. в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/нед. Снижение дозы преднизолона начинали через 2–6 нед. в зависимости от клинической ситуации и в дальнейшем определяли путем повторных ПЭТ исследований, проводимых с интервалом в 3–6 мес. После получения ПЭТ-негативных результатов терапия метотрексатом отменялась, и пациенты оставались на поддерживающей дозе преднизолона 5–10 мг/сут. Попытка отменить поддерживающую терапию преднизолоном у 2 пациентов привела к рецидиву заболевания. Пациентам со сниженной $\leq 35\%$ фракцией выброса (ФВ), жизнеугрожающими ЖНР и/или брадиаритмиями имплантация кардиовертера-дефибрилятора (ИКД) проводилась параллельно с инициацией иммуносупрессивной терапии ($n=4$). У 6 пациентов купирование воспалительного процесса не привело к снижению частоты ЖНР,

что потребовало проведения радиочастотной абляции в "холодном" периоде. Существенного улучшения глобальной сократительной способности ЛЖ на фоне иммуносупрессивной терапии, особенно, у пациентов с исходно сниженной ФВ, получено не было: $49,2 \pm 10,1\%$ vs $46,9 \pm 14,9\%$ ($p=0,658$) на фоне терапии.

Обсуждение

Среди включенных в исследование преобладали пациенты женского пола как в общей группе документированного саркоидоза, так и группе саркоидоза сердца. По данным университета Цинциннати (США) пациенты женского пола имели в 2 раза меньшую частоту поражения сердца по сравнению с мужчинами [8], тогда как в Японии саркоидоз сердца в большей степени распространен среди женщин среднего и старшего возраста [4]. Открытым остается вопрос, обусловлены ли гендерные различия в нашей выборке особенностями российской популяции или они связаны с ограниченным числом наблюдений?

Несмотря на большое количество исследований, до сих пор не сформировано единое представление об алгоритме диагностики саркоидоза сердца. По мнению ряда экспертов, все пациенты с экстракардиальным саркоидозом должны проходить скрининг на вовлечение сердца в патологический процесс, т.к. риск развития сердечно-сосудистых осложнений при этой патологии значительно превышает общепопуляционные показатели [9]. В настоящее время существует несколько клинических сценариев, которые позволяют предположить диагноз саркоидоза сердца. У пациентов с ранее диагностированным экстракардиальным саркоидозом появление перебоев в работе сердца, обморочных состояний, изменений на ЭКГ в виде желудочковых, реже суправентрикулярных нарушений ритма, нарушений проводимости (блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блокады) и ЭхоКГ феноменов, таких как региональные и глобальные нарушения сократительной способности, требует дополнительного обследования для исключения поражения сердца. Таким образом, примененный в нашем исследовании скрининговый алгоритм, вклю-

чающий анализ клинико-анамнестических данных, результатов ЭКГ, в т.ч. суточного мониторирования ЭКГ, и ЭхоКГ данных, позволил выявить пациентов с сердечным саркоидозом. Наибольшие трудности в плане диагностики поражения сердца представляют пациенты без предшествующего анамнеза саркоидоза. Поэтому у пациентов, особенно ≤ 60 лет, с жизнеугрожающими ЖНР, картиной недавно возникшей СН и АВ-блокадами высоких градаций при проведении дифференциального диагноза должен исключаться изолированный саркоидоз сердца. Неожиданным для нас было отсутствие различий по данным ЭКГ, ЭхоКГ между пациентами с изолированным саркоидозом сердца и поражением сердца на фоне экстракардиальных проявлений. Вероятно, подобное сходство обусловлено различиями в длительности заболевания, которое предопределяет трансформацию активных гранул в очаговый фиброз и, наряду с активным воспалением, самостоятельно может быть причиной прогрессирования СН, возникновения нарушений ритма и проводимости.

По мнению экспертов Японского циркуляторного общества, наибольшую специфичность (100%) для саркоидоза сердца имеет истончение МЖП (≤ 4 мм на расстоянии 10 мм от фиброзного кольца аортального клапана). Однако чувствительность данного феномена остается крайне низкой (12,6%) [4]. В подтверждение низкой его чувствительности свидетельствует и тот факт, что ни у одного из обследованных нами пациентов он не обнаружен. Напротив, у ряда пациентов наблюдалась гипертрофия МЖП в базальных отделах, что, вероятно, связано с активным воспалением и отеком миокарда. Глобальные (ФВ $< 50\%$) и региональные нарушения сократительной способности миокарда вследствие неравномерного распределения гранул, а также формирование аневризм ЛЖ, сегодня приняты в качестве больших ЭхоКГ критериев диагностики саркоидоза сердца, наряду с истончением МЖП [4]. Дилатация правых камер сердца, выявляемая в нашем исследовании в основном у пациентов с неактивной формой заболевания, также может указывать на специфический генез поражения миокарда.

ЭМБ остается "золотым стандартом" диагностики саркоидоза сердца [10]. Однако очаговый гранулематозный процесс в миокарде ассоциирован с низкой диагностической ценностью ЭМБ ($< 25\%$). Выявление неказеозных эпителиоидноклеточных гранул в биоптатах миокарда, как правило, указывает на диффузный характер поражения миокарда и, соответственно, на неблагоприятный прогноз. Об этом свидетельствуют и результаты нашего исследования, в котором не выявлено прироста ФВ на фоне проводимой терапии.

Внедрение современных методов неинвазивной диагностики, таких как МРТ сердца и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ,

способствовало более раннему выявлению саркоидоза сердца. Хотя LGE при проведении МРТ сердца и не является специфическим признаком, его появление в интрамуральных и/или эпикардиальных зонах в сочетании с субэндокардиальным накоплением в базальных отделах МЖП и боковой стенки может повышать специфичность диагностики саркоидоза сердца. Метаанализ клинико-морфологических сопоставлений 649 клинических случаев показал, что МРТ сердца обладает 93% чувствительностью и 85% специфичностью для диагностики данной патологии [11]. Интерпретация данных МРТ сердца у пациентов с подозрением на саркоидоз должна включать оценку аномалий движения миокарда, увеличения толщины или фокального истончения стенки ЛЖ, а также расположения и степени выраженности LGE и отека миокарда. Однако LGE не позволяет отличить активное воспаление от фиброзных изменений. Поэтому только высокая интенсивность сигнала на T2-ВИ говорит об активности воспалительного процесса. Повторная МРТ сердца может выявить уменьшение размера и/или тяжести LGE-позитивных зон по мере того, как на фоне лечения будет уменьшаться отек миокарда. Тем не менее целесообразность выполнения парных МРТ для подтверждения эффективности проводимой терапии пока не подтверждена [4].

Согласно рекомендациям по диагностике саркоидоза сердца, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет чувствительность 89% и специфичность 78% [4]. Однако в более поздних публикациях при анализе 13 исследований, где результаты ПЭТ сопоставлялись с ЭМБ, чувствительность метода в диагностике активного воспаления при саркоидозе варьировала 89 до 100% [6]. В связи с гетерогенностью исследуемой популяции, о чем свидетельствуют и результаты нашего исследования, истинная специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ явно недооценена. Для саркоидоза сердца характерна метаболическая активность в базальных (91%) и срединных (35,8%) отделах ЛЖ, а также в области верхушки (11,9%). Накопление радиофармпрепарата в правом желудочке встречается крайне редко (9%). Хотя SUV ^{18}F -ФДГ не имеют диагностической ценности, максимальные значения SUV $> 5,4$ и средние $> 4,9$ ассоциированы с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений, таких как желудочковая тахикардия, полная АВ-блокада, потребность в ИКД и СН III-IV функционального класса [12]. В связи с высокой воспроизводимостью метода серийные ПЭТ принято использовать для оценки эффективности проводимой терапии. В частности, в нашем исследовании отрицательные результаты ПЭТ-сканирования были основанием для редукции иммуносупрессивной терапии.

Учитывая высокий риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений при саркоидозе сердца, им-

плантация ИКД рекомендуется пациентам с ФВ $\leq 35\%$ в качестве первичной профилактики (I класс рекомендаций), а в качестве вторичной профилактики — при наличии устойчивой желудочковой тахикардии (I класс рекомендаций) или полной АВ-блокады (IIa класс рекомендаций) даже в условиях активного воспалительного процесса (ПЭТ или ЭМБ-позитивные пациенты) [13]. Напротив, у ПЭТ-негативных пациентов ИКД должна обсуждаться даже при ФВ $>35\%$ в случаях выявления LGE по данным МРТ сердца или индуцибельной устойчивой желудочковой тахикардии (IIa класс рекомендаций). У пациентов с ИКД проведение радиочастотной абляции в специализированных центрах может обсуждаться при устойчивой желудочковой тахикардии или развитии электрического шторма (IIb класс рекомендаций).

Эксперты Японского циркуляторного общества рекомендуют глюкокортикостероиды в качестве первой линии терапии при саркоидозе сердца в стартовой дозе преднизолона 0,5–1 мг/кг веса с последующим снижением на 5 мг ежемесячно до достижения поддерживающей дозы 5–10 мг в день к 6 мес. терапии [4]. Однако тяжесть клинических проявлений может потребовать назначения и более высоких доз стероидов. Поэтому раннее добавление стероид-сберегающего агента, в качестве которого часто используется метотрексат в дозе 10–20 мг/нед., позволяет минимизировать побочные эффекты стероидной терапии и в более короткие сроки достиг-

нуть ремиссии [14]. В связи с тяжестью клинических проявлений заболевания в нашем исследовании все пациенты с активным саркоидозом получили комбинированную иммуносупрессивную терапию. Однако при снижении дозы преднизолона мы руководствовались принципами лечения больных с гранулематозным миокардитом [5].

Ограничения исследования. Ограниченный объем выборки не позволил оценить диагностическую и прогностическую ценность различных методов обследования пациентов с подозрением на саркоидоз сердца. Поэтому данное исследование носит в основном описательный характер.

Заключение

Определенная настороженность врача и соблюдение алгоритма ранней диагностики саркоидоза сердца позволяют минимизировать риски, связанные с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Напротив, в случае поздней диагностики даже применение агрессивной иммуносупрессивной терапии не приводит к улучшению глобальной сократительной способности миокарда, а зоны фиброза могут быть причиной развития жизнеугрожающих брадиаритмий и ЖНР.

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

Литература/References

- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155–67. doi:10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
- Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med*. 2021;385:1018–32. doi:10.1056/NEJMra2101555.
- Voronkova OO, Tsvetkova OA, Avdeev SN, et al. Sarcoidosis with Cardiac Involvement and Monoclonal Gammopathy. *Kardiologiya*. 2020;60(4):151–6. (In Russ.) Воронкова О.О., Цветкова О.А., Авдеев С.Н. и др. Саркоидоз с поражением сердца и моноклональной гамматопией. *Кардиология*. 2020;60(4):151–6. doi:10.18087/cardio.2020.4.n712.
- Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis — Digest Version. *Circ J*. 2019;83:2329–88. doi:10.1253/circj.CJ-19-0508.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636–48. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
- Vender RJ, Aldahham H, Gupta R. The role of PET in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28:485–91. doi:10.1097/MCP.0000000000000892.
- Elwazir MY, Bois JP, Abou Ezzeddine OF, Chareonthaitawee P. Imaging and Quantification of Cardiac Sarcoidosis. *Semin Nucl Med*. 2020;50:283–94. doi:10.1053/j.semnuclmed.2020.03.005.
- Zhou Y, Lower EE, Li HP, et al. Cardiac Sarcoidosis: The Impact of Age and Implanted Devices on Survival. *Chest*. 2017;151:139–48. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1457.
- Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, et al. Long-Term Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:767–77. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.038.
- Gilotra NA, Griffin JM, Pavlovic N, et al. Sarcoidosis-Related Cardiomyopathy: Current Knowledge, Challenges, and Future Perspectives State-of-the-Art Review. *J Card Fail*. 2022;28:113–32. doi:10.1016/j.cardfail.2021.06.016.
- Zhang J, Li Y, Xu Q, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2018;2018:7457369. doi:10.1155/2018/7457369.
- Flores RJ, Flaherty KR, Jin Z, Bokhari S. The prognostic value of quantitating and localizing F-18 FDG uptake in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2020;27:2003–10. doi:10.1007/s12350-018-01504-y.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997–4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Giblin GT, Murphy L, Stewart GC, et al. Cardiac Sarcoidosis: When and How to Treat Inflammation. *Card Fail Rev*. 2021;7:e17. doi:10.15420/cfr.2021.16.

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ



Стабильная хроническая
сердечная недостаточность*

таблетка
в день

- АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

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

Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда

Керчева М. А.^{1,2}, Рябов В. В.^{1,2,3}, Гомбожапова А. Э.^{1,2}, Трусов А. А.¹, Степанов И. В.¹, Кжышкова Ю. Г.^{3,4}

Цель. Сопоставить данные об особенностях макрофагального состава селезенки у пациентов с фатальным инфарктом миокарда (ИМ) и у лиц из контрольной группы без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. В исследование включены пациенты с фатальным ИМ (n=30); группа контроля (n=5) — лица без ССЗ, погибшие от травм, несовместимых с жизнью. Макрофагальную инфильтрацию забранных во время аутопсии фрагментов селезенки и миокарда оценивали с помощью иммуногистохимического исследования с использованием антител к маркерам макрофагов CD68, CD163, CD206, стабилину-1.

Результаты. Количество исследуемых нами клеток в красной пульпе (КП) у лиц с ИМ: CD163+ 906 (661; 1101), CD68+ 898 (807; 1049), стабиллин-1+ 811 (531; 966), CD206+ 11 (9; 19); группа контроля: CD163+ 400 (315; 513), CD68+ 40 (37; 45), стабиллин-1+ 186 (107; 206), CD206+ 80 (70; 84). Содержание всех клеток в КП у пациентов с ИМ было высоким и превалировало над их численностью в группе контроля, уступала в количестве только концентрация CD206+ клеток; в контрольной группе преобладали CD163+ клетки (p<0,05). Количество клеток в белой пульпе (БП): CD68+ 312 (260; 348), стабиллин-1+ 59 (40; 123), CD163+ 29 (17; 56), CD206+ 2 (1; 5) в группе с ИМ; CD68+ 3 (1; 4), стабиллин-1+ 3 (2; 3), CD163+ 23 (1; 48), CD206+ 1 (1; 2) в группе контроля. У лиц с ИМ в БП доминировали CD68+ клетки; в контрольной группе CD163+ (p<0,05). Минимальным и сопоставимым в БП в обеих группах было количество CD206+ клеток (p<0,05), коррелирующее в группе контроля с уровнем стабиллин-1+ и CD206+ клеток (r=-0,9, p=0,003) и у пациентов с ИМ — с уровнем CD206+ клеток в миокарде (r=0,6, p=0,004).

Заключение. Выявлено доминирование CD163+ клеток во всех функциональных зонах селезенки в группе контроля и CD68+ клеток у лиц с ИМ. Единственный тип клеток, содержание которого в группе контроля превалировало над таковым у лиц с ИМ в КП и коррелировало в БП со своей концентрацией в миокарде, независимо от групповой принадлежности — CD206+.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, кардиоспленальная ось, макрофаги.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия; ²ФГБОУ ВО

Сибирский государственный медицинский университет, Минздрава России, Томск, Россия; ³ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия; ⁴Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия.

Керчева М. А.* — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, н.с. лаборатории трансляционной медицины, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Рябов В. В. — д.м.н., и.о. зав. отделением неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Гомбожапова А. Э. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-1281-3714, Трусов А. А. — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: нет, Степанов И. В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0002-8543-6027, Кжышкова Ю. Г. — д.м.н., зав. лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, зав. отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности Института иммунологии и трансфузионной медицины, медицинский факультет Маннгейма, Университет Гейдельберга, ORCID: 0000-0003-0898-3075.

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

БП — белая пульпа, ИЗ — инфарктная зона, ИМ — инфаркт миокарда, КП — красная пульпа, мф — макрофаги, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 27.03.2023

Рецензия получена 16.04.2023

Принята к публикации 28.04.2023



Для цитирования: Керчева М. А., Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Трусов А. А., Степанов И. В., Кжышкова Ю. Г. Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5411. doi:10.15829/1560-4071-2023-5411. EDN THMWCA

Place of the cardiosplenic axis in the development of fatal myocardial infarction

Kercheva M. A.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2,3}, Gombozhapova A. E.^{1,2}, Trusov A. A.¹, Stepanov I. V.¹, Kzhyskowska Yu. G.^{3,4}

Aim. To compare data on the features of spleen macrophage composition in patients with fatal myocardial infarction (MI) and in patients from the control group without cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. The study included patients with fatal MI (n=30) and control group (n=5) — persons without CVD who died from injuries not compatible with life. Macrophage infiltration of spleen and myocardium fragments taken during autopsy was assessed by immunohistochemistry using macrophage markers CD68, CD163, CD206, stabilin-1.

Results. There were following number of cells studied by us in the red pulp (RP) in patients with MI: CD163+, 906 (661; 1101), CD68+, 898 (807; 1049), stabilin-1+, 811 (531; 966), CD206+, 11 (9; 19); control group: CD163+, 400 (315; 513), CD68+, 40 (37; 45), stabilin-1+, 186 (107; 206), CD206+, 80 (70; 84). The content of all cells in the RP in patients with MI was high and prevailed over their number in the control group, while only the CD206+ concentration was inferior in number; in the control group, CD163+ cells predominated (p<0,05). There were following number of cells in the white pulp (WP): CD68+, 312 (260; 348), stabilin-1+, 59 (40;

123), CD163+, 29 (17; 56), CD206+, 2 (1; 5) in the group with MI; CD68+, 3 (1; 4), stabilin-1+, 3 (2; 3), CD163+, 23 (1; 48), CD206+, 1 (1; 2) in the control group. In persons with MI, CD68+ cells dominated in WP, while in the control group — CD163+ (p<0,05). The minimum and comparable in WP in both groups was the number of CD206+ cells (p<0,05), which correlated in the control group with the level of stabilin-1+ and CD206+ cells (r=-0,9, p=0,003) and in patients with MI — with the level of CD206+ cells in the myocardium (r=0,6, p=0,004).

Conclusion. The dominance of CD163+ cells in all functional spleen areas in the control group and CD68+ cells in patients with MI was revealed. The only cell type, the content of which in the control group prevailed over that in MI in RP and correlated in WP with its myocardial concentration, was CD206+.

Keywords: myocardial infarction, inflammation, cardiosplenic axis, macrophages.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia; ⁴Heidelberg University, Heidelberg, Germany.

*Corresponding author: mariiakarcheva@mail.ru

Received: 27.03.2023 Revision Received: 16.04.2023 Accepted: 28.04.2023

Kercheva M. A.* ORCID: 0000-0003-1444-1037, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Gombozhapova A. E. ORCID: 0000-0003-1281-3714, Trusov A. A. ORCID: none, Stepanov I. V. ORCID: 0000-0002-8543-6027, Kzhyskowska Yu. G. ORCID: 0000-0003-0898-3075.

For citation: Kercheva M. A., Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Trusov A. A., Stepanov I. V., Kzhyskowska Yu. G. Place of the cardiosplenic axis in the development of fatal myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5411. doi:10.15829/1560-4071-2023-5411. EDN THMWCA

Ключевые моменты

- Среди всех изученных нами в селезенке клеток макрофагального ряда — CD68+, CD163+, CD206+ и стабилин-1+, выявлено преобладание CD68+ клеток в белой пульпе (БП) у пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда (ИМ), у лиц без сердечно-сосудистой патологии преобладали CD163+ клетки. Содержание CD68+ и стабилин-1+ клеток в БП у лиц с ИМ значимо превышало таковое у лиц без сердечно-сосудистой патологии.
- В красной пульпе (КП) у лиц с фатальным ИМ выявлено преобладание CD68+, CD163+, стабилин-1+ клеток, их содержание в разы превышало таковое у лиц без сердечно-сосудистой патологии.
- Единственный тип клеток, содержание которого превышало таковое у лиц без сердечно-сосудистой патологии в КП — CD206+ клетки; именно содержание клеток данного типа в БП ассоциировалось с их концентрацией в миокарде, независимо от групповой принадлежности, однако характер этих корреляций был разнонаправлен.

Key messages

- Among all the macrophage cells studied by us in the spleen (CD68+, CD163+, CD206+ and stabilin-1+), a predominance of CD68+ cells in the white pulp (WP) was found in patients with a fatal myocardial infarction (MI), while in individuals without cardiovascular disease CD163+ cells predominated. The content of CD68+ and stabilin-1+ cells in WP in patients with MI significantly exceeded that in individuals without cardiovascular disease.
- The predominance of CD68+, CD163+, stabilin-1+ cells were revealed in the red pulp (RP) of persons with fatal MI. Their content was several times higher than that of persons without cardiovascular pathology.
- The only type of cells, the content of which exceeded that in cardiovascular patients in the RP — CD206+ cells. This type of cells in WP was associated with their myocardial concentration. However, these correlations were multidirectional.

Инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из ведущих причин смерти во всем мире, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении данной патологии [1]. Очевидно, что ИМ не является локальным процессом и не может ограничиваться только ишемическим повреждением и последующей репарацией исключительно в области инфарктированного миокарда [2]. Ряд экспериментальных и клинических данных подтверждает активную вовлеченность системы врожденного иммунитета в развитие и течение постинфарктной воспалительной реакции, при этом задействованными являются кардиоренальная [3], кардиocereбральная [4] и кардиоспленальная оси [5]. Воспаление является универсальным звеном патогенеза таких ключевых постинфарктных процессов, как повреждение, репарация и последующая регенерация тканей миокарда; макрофаги (мф)/моноциты — ведущие клетки данного процесса [6]. Селезенка является одним из важнейших перифе-

рических органов иммуногенеза у человека и служит резервуаром моноцитов, принимающих участие как в процессах иммуногенеза, так и в процессе утилизации эритроцитов, фагоцитозе патогенов [7]. Ранний постинфарктный период характеризуется активным привлечением в зону инфарктированного миокарда нейтрофилов и моноцитов — предшественников мф, из их физиологических депо — костного мозга и селезенки [2]. Своевременное и синхронное поступление воспалительных моноцитов в зону инфаркта обеспечивает адекватную регенерацию миокарда и, напротив, предотвращает развитие затяжной воспалительной реакции [8], лежащей в основе развития неблагоприятного ремоделирования сердца и последующего формирования и прогрессирования постинфарктной сердечной недостаточности. Клинические данные, анализирующие макрофагальный/моноцитарный состав селезенки и его динамику в условиях ишемии миокарда, малочисленны [9]. Нами впервые была определена динамика ряда клеток макрофагального состава селезенки с различными фенотипами, в т.ч. в основных ее функциональных зонах, оценена связь этой динамики с изменениями макрофагальной ин-

филтрации миокарда и клинико-анамнестическими характеристиками, исходами у пациентов с фатальным ИМ [10]. Однако для понимания являются ли обнаруженные данные и закономерности отражением влияния ишемии на макрофагальный состав селезенки и особенности взаимодействия мф по оси "сердце-селезенка", необходимо сопоставить полученные нами данные с результатами, полученными от лиц без сердечно-сосудистой патологии. В связи с чем перед нами была поставлена следующая цель: сопоставить данные об особенностях макрофагального состава селезенки у пациентов с фатальным ИМ и у лиц из контрольной группы без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

Клинико-анамнестические характеристики

В наше исследование были включены пациенты с фатальным ИМ I типа ($n=30$). Средний возраст исследуемых лиц был $74,8 \pm 9,8$ лет. Критериями исключения являлись ИМ II-V типа, наличие онкологических заболеваний, инфекционных осложнений (сепсис, пневмония), клапанной патологии, требующей хирургического вмешательства. Протокол исследования № 128 от 23 декабря 2014г был одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института кардиологии (г. Томск). В рамках настоящего исследования процесс подписания информированного согласия являлся неосуществимым, однако это не противоречило правилам проведения исследования согласно Хельсинкской декларации ("информированное согласие", пункт 32). Патологоанатомическое вскрытие осуществлялось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2013г № 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий". Группу контроля составляли 5 человек, погибшие от травм, несовместимых с жизнью, и не имевшие ССЗ (возраст от 18 до 55 лет).

Клинико-анамнестические данные группы с ИМ подробно были предоставлены нами ранее [3]. Обращают на себя внимание следующие факты: наличие циркулярного ИМ в 40% случаев, у половины исследуемой выборки ИМ был повторным. Основной причиной летального исхода служил кардиогенный шок.

В качестве объекта для нашего исследования были взяты фрагменты селезенки (в т.ч. белая (БП) и красная пульпа (КП)) и миокарда (инфарктная зона (ИЗ) у лиц с ИМ, участок миокарда — у лиц из контрольной группы), забранные в течение 24 ч после документирования факта смерти при проведении аутопсии. Забранный материал фиксировали в течение суток в 10% забуференном формалине. Подготовка материала для гистологического исследования проводилась по стандартной методике с использованием автомата для гистологической проводки Thermo

Scientific Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, США), затем материал заливался в парафин на модульной системе Tissue-Tek® TEC™ 6 (Sakura, Япония). Результаты исследования получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Медицинская геномика" Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Иммуногистохимическое исследование

Для проведения иммуногистохимического исследования при помощи ротационного механического микротомы HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США) были подготовлены микротомные срезы миокарда и селезенки: с каждого блока делали по 10 срезов для фрагментов селезенки и по 20 срезов для фрагментов миокарда. Затем материал наносили на стекла с L-полилизинным покрытием, по два среза на одно стекло. Макрофагальную инфильтрацию селезенки и миокарда оценивали два независимых эксперта с помощью иммуногистохимического исследования, проводимого на автоматическом иммуноштейнере (Leica Bond-Max, Германия). Для иммунофенотипирования мф были использованы мышинные моноклональные антитела к общему маркеру макрофагов CD68 (Cell Marque, разведение 1:500), антитела к маркеру M2 макрофагов: антитела к CD163 (Cell Marque, разведение 1:50), мышинные моноклональные антитела к CD206 (Santa Cruz, разведение 1:100), синтезированные в лаборатории Врожденного Иммунитета и Иммунологической Толерантности (Университет Гейдельберга) антитела к стабину-1 RS1 (разведение 1:1000).

Для визуализации исследованных маркеров применялся набор реагентов для детекции Bond на основе Полимера — Bond Polymer Refine Detection (Великобритания). Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по стандартному протоколу [4]. Подсчет клеток в селезенке и миокарде производился в 10 случайных полях зрения (объектив 40x) на микроскопе Axio Imager M2 (Zeiss) в светлом поле.

Описание клинико-анамнестических данных

Обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистического пакета STATISTICA 12.0. Нормальность количественных данных проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Все количественные показатели, не имевшие нормального распределения, описывались медианой (Me) и интерквартильным интервалом (Q1; Q3), кроме возраста, описанного в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Категориальные показатели описывались частотами и процентами. Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовался критерий Манна-Уитни. Наличие корреляционных связей между количеством клеток в миокарде и селезенке оценивалось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Значение r (коэффициент ран-

Таблица 1

**Особенности макрофагальной инфильтрации селезенки и миокарда
у лиц с фатальным ИМ и у лиц из контрольной группы**

Параметры (клетки)	Пациенты с ИМ (n=30) Me (25; 75%)	Контрольная группа (n=5) Me (25; 75%)	p
CD68+ (селезенка БП)	312 (260; 348)	3 (1; 4)	0,00003
Стабилин-1+ (селезенка БП)	59 (40; 123)	3 (2; 3)	0,00004
CD163+ (селезенка БП)	29 (17; 56)	23 (1; 48)	0,5
CD206+ (селезенка БП)	2 (1; 5)	1 (1; 2)	0,2
CD163+ (селезенка КП)	906 (661; 1101)	400 (315; 513)	0,0002
CD68+ (селезенка КП)	898 (807; 1049)	40 (37; 45)	0,00003
Стабилин-1+ (селезенка КП)	811 (531; 966)	186 (107; 206)	0,00003
CD206+ (селезенка КП)	11 (9; 19)	80 (70; 84)	0,00003
CD163+ (миокард)	460 (62; 846)	26 (20; 36)	<0,00001
CD68+ (миокард)	106 (56; 376)	17 (13; 24)	<0,00001
CD206+ (миокард)	31 (12; 106)	21 (17; 31)	0,07
Стабилин-1+ (миокард)	1,5 (0; 102)	13 (8; 30)	0,4

Примечание: p — уровень статистической значимости отличия между исследуемой группой с фатальным ИМ и контрольной группой.

Сокращения: БП — белая пульпа, ИМ — инфаркт миокарда, КП — красная пульпа.

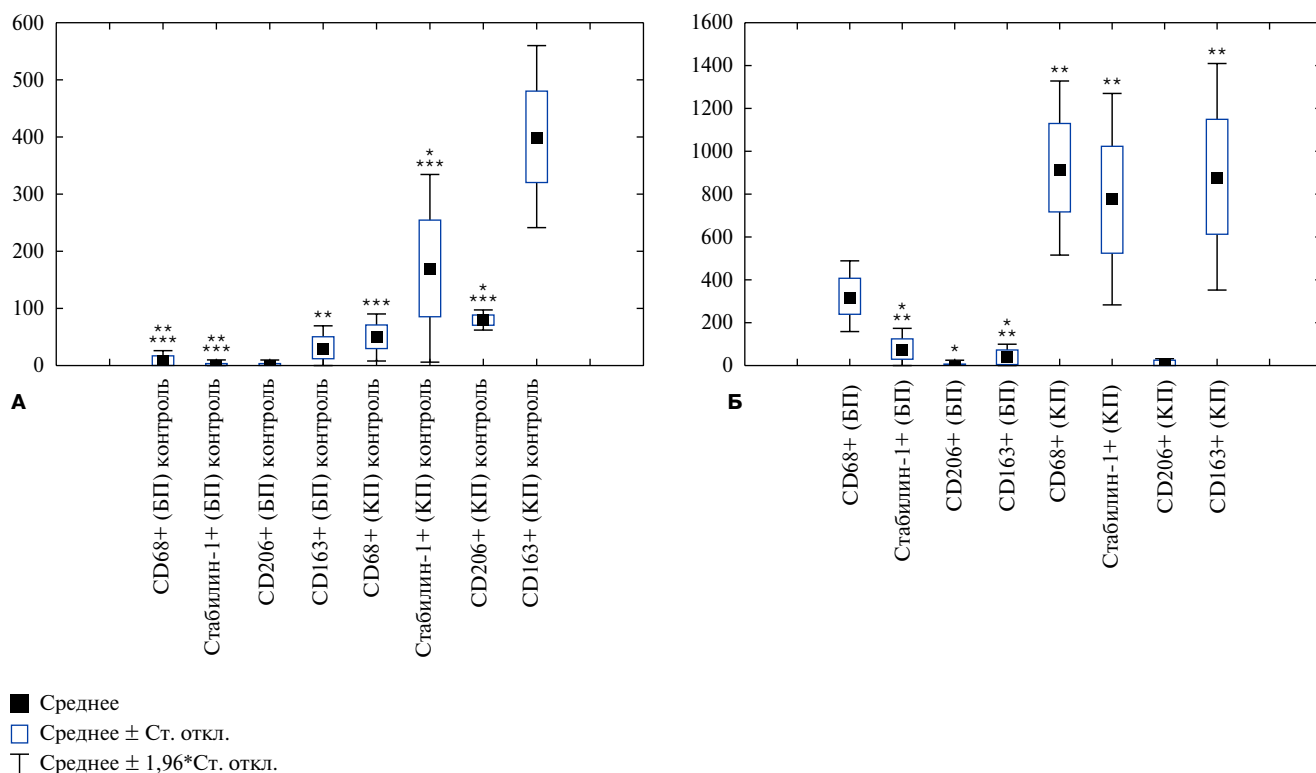


Рис. 1. Соотношение клеток макрофагального ряда в КП и БП селезенки **А)** у лиц из контрольной группы и **Б)** у лиц с ИМ.

Примечание: * — статистически значимые различия относительно количества CD68+ клеток в исследуемой зоне в конкретной группе, ** — относительно количества CD206+ клеток, *** — относительно количества CD163+ клеток.

Сокращения: БП — белая пульпа, КП — красная пульпа.

говой корреляции) от 0,4 до 0,7 показало умеренную корреляцию. Проверка статистических гипотез проводилась по уровню значимости $p=0,05$.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

Результаты

Для понимания особенностей макрофагального состава селезенки и ее функциональных зон нами были проанализированы данные, полученные у пациентов с ИМ, и сопоставлены с подобными данными от контрольной группы (табл. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих функциональных зонах селезенки, как у лиц с ИМ, так и у лиц из контрольной группы, присутствовали все анализируемые нами клетки. В обеих группах количество всех исследуемых клеток макрофагального ряда в КП превалировало над таковым в БП ($p < 0,05$) (рис. 1).

Однако соотношение данных клеток было различным. Так, в БП у лиц с фатальным ИМ превалировало число CD68+ клеток, у лиц из контрольной группы — CD163+ клеток ($p < 0,05$). Минимальным в БП в обеих группах было количество CD206+ клеток ($p < 0,05$). В КП у пациентов с ИМ отмечено высокое содержание всех исследуемых нами клеток, кроме CD206+; у лиц из контрольной группы преобладали CD163+ клетки, минимальным же было количество CD68+ клеток (рис. 1).

По количеству клеток группы были сопоставимы по уровню CD206+ и CD163+ клеток в БП (табл. 1). В БП у пациентов с ИМ количество CD68+ клеток в сотни раз превышало их содержание в группе контроля; количество стабилин-1+ клеток — в десятки раз превышало таковое в группе контроля (табл. 1). В КП у пациентов с ИМ количество CD163+, CD68+ и стабилин-1+ клеток было большим, чем в контрольной группе, однако содержание CD206+ клеток, напротив, было значимо ниже, чем у лиц из контрольной группы (табл. 1).

Относительно корреляций между количеством клеток в миокарде и в селезенке: в контрольной группе была выявлена корреляция между количеством CD206+ клеток в БП и уровнем стабилин-1+ и CD206+ клеток в миокарде ($r = -0,9$, $p = 0,003$). У пациентов с ИМ выявлена также корреляция с уровнем между количеством CD206+ клеток в БП и уровнем CD206+ клеток в миокарде, однако данная корреляция имела противоположную направленность ($r = 0,6$, $p = 0,004$).

Обсуждение

Обнаруженное нами разнообразие клеточного, а именно, макрофагального состава селезенки, как у лиц с ИМ, так и у лиц из контрольной группы отражает тот факт, что селезенка является одним из важнейших периферических органов иммуногенеза у человека [11]. Выявленные различия в клеточном составе селезенки у пациентов с ИМ и у лиц из контрольной группы, а именно, значимое превалирование определенных типов мф — воспалительных CD68+ мф в КП и БП, и, напротив сниженное количество клеток с иным, противовоспалительным фенотипом, таких как CD206+ в КП, наряду с их низким содержанием в БП у лиц с ИМ, подтверждают вовлеченность селезенки в процессы постинфарктного воспаления и регенерации миокарда. Известно, что макрофагальный состав селезенки представлен

широким спектром клеток, фенотип которых способен меняться в зависимости от физиологических условий и их окружения [5]. Ранее было выявлено, что в условиях ишемии миокарда в экспериментах на животных селезенка выполняет роль одного из главных физиологических депо моноцитов, своевременная и синхронная миграция которых в ткани миокарда наряду с согласованной активностью этих клеток в самом миокарде обеспечивает адекватную регенерацию миокарда и предотвращает неадекватную затяжную воспалительную реакцию, имеющую неблагоприятный прогноз в экспериментальных и клинических условиях [5, 12].

Известно, что структуру селезенки составляют две ключевые зоны, отличные как по своему составу, так и по реализуемым функциям — КП и БП, между которыми протекает маргинальная зона [7]. КП селезенки составляет до 70% от массы органа и ответственна за процессы поддержания гомеостаза крови за счет активного разрушения поврежденных и стареющих эритроцитов и их последующего фагоцитоза [13]. БП селезенки состоит из лимфоидных фолликулов со светлыми центрами и периартериальных лимфоидных муфт и отражает активность процессов иммуногенеза, инициируемых антигенами в органах [13]. Согласно результатам нашего исследования, содержание всех исследуемых нами типов клеток преобладало в КП над их количеством в БП, вне зависимости от принадлежности лиц к группам. Это, вероятно, подтверждает тот факт, что ведущая функция КП — фильтрационная [7]. Наличие выявленных взаимосвязей между высоким уровнем CD206+ клеток в БП у лиц с ИМ и их высокой концентрацией в ИЗ миокарда, и противоположная направленность данной корреляции у лиц без ССЗ косвенно может подтверждать участие БП в процессах иммуногенеза [5].

Интересным представляется тот факт, что в КП и БП отмечается преобладание одного и того же фенотипа клеток и у лиц с ИМ и у лиц из контрольной группы, однако фенотипы доминирующих клеток были различны. В группе контроля в КП и БП доминировали CD163+ клетки, принимающие активное участие в фагоцитозе старых эритроцитов и продуктов метаболизма железа [7]. Их преобладание в КП у лиц без ССЗ и с фатальным исходом может служить отражением посмертных изменений в организме [14]. Тот факт, что содержание CD163+ клеток в БП является сопоставимым между группами, равно как и стабилин-1+ клеток, может указывать, что данные типы клеток реагируют на процесс ишемии повышенным генезом, т.к. выработка остальных типов клеток снижена в БП в разы при ИМ. Кроме того, подобные данные о преобладании CD163+ клеток в КП были получены ранее и могут характеризовать данный пул клеток как наиболее распространенный в организме [15]. У лиц же с ИМ отмечено преобла-

дание CD68+ клеток, как в КП, так и в БП СВ68+, что, вероятно, обусловлено воспалительной природой этого типа клеток [3, 4], и, вероятно, их высокая концентрация в селезенке у лиц с ИМ отражает затянувшийся воспалительный ответ в нашей выборке, связанный с развитием осложнений ИМ и его неблагоприятного исхода. Возможно, именно эти клетки способны мигрировать в очаг воспаления в миокарде, покидая, в свою очередь, селезенку и поддерживая затяжной воспалительный ответ, что подтверждается тем фактом, что в эксперименте — CD68+ антигены могут экспрессироваться как на поверхности мф, так и на поверхности моноцитов [4, 7]. О содержании стабилин-1+ клеток в селезенке у лиц с ИМ и их динамике в зависимости от сроков ранее известно не было, как и не было сопоставления этих данных с результатами, полученными у лиц без ССЗ. Обширные гистологические исследования показали, что стабилин-1 экспрессируется тканевыми мф и синусоидальными эндотелиальными клетками в здоровом организме; его экспрессия как на мф, так и на различных подтипах эндотелиальных клеток индуцируется во время хронического воспаления и онкогенеза [4]. Возможно, сохраняющееся пролонгированное воспаление, обуславливающее неблагоприятный исход у пациентов с ИМ, характеризует высокое содержание стабилин-1+ клеток в КП. У лиц без ССЗ содержание данного типа клеток в КП было значительно меньшим, чем у лиц с ИМ. Данный тип клеток принадлежит к мф M2 типа, ранее было выявлено наличие их высокой концентрации в ИЗ миокарда у лиц с фатальным ИМ [4], таким образом, возможно их высокое содержание как в КП, так и в БП отражает адекватный ответ организма на ишемию и участие данного типа клеток в формировании регенераторной фазы. Что также подтверждается и тем фактом, что сниженное содержание мф M2 типа — CD206+ клеток в миокарде характеризуется и низким содержанием стабилин-1 клеток в БП селезенки в группе контроля, отражая то, что данный тип клеток может генерироваться "согласно потребностям" организма.

Интересен факт, что количество CD206+ клеток в БП как в группе контроля, так и у лиц с ИМ было минимальным и сопоставимым друг с другом. Однако возможно, что для лиц без ССЗ сниженный генез данного фенотипа клеток служит вариантом физиологической нормы, и, напротив, у лиц с ИМ недостаточный генез данного типа клеток с противовоспалительной активностью может обуславливать неблагоприятный исход, что подтверждают ранее полученные экспериментальные данные о полезной роли репаративных мф на ранней стадии воспаления и связи дефицита CD206+ в миокарде с фатальным исходом [12]. Низкое содержание данного фенотипа клеток при ИМ в КП наряду с их низким содержанием в БП может отражать истощение дан-

ного типа клеток или их недостаточную выработку, что может обуславливать неблагоприятный исход [3, 10]. Однако, согласно полученным ранее данным, не складывается однозначного впечатления о благоприятном или, напротив, негативном влиянии пониженного/повышенного содержания CD206+ клеток на процессы регенерации миокарда и клинические исходы в условиях острой ишемии миокарда [3, 12, 16]. Так, Guiteras R, et al. (2016) сообщали ранее, что увеличение числа CD206+ клеток в почках наряду с известными маркерами неблагоприятного прогноза у больных, перенесших ИМ, ассоциируется с ранним и фатальным исходом [16]. Нами же было определено, что пониженное содержание CD206+ клеток в почках наряду с их высоким содержанием в миокарде характеризует неблагоприятный исход ИМ [3]. Интересен и тот факт, что низкое содержание CD206+ клеток в БП при ИМ ассоциировалось с их невысокой концентрацией в миокарде, что косвенно может указывать на тот факт, что неадекватный иммуногенез и низкая производительность мф M2 типа на фоне их истощения у пациентов с ИМ связана с неблагоприятным прогнозом. Вероятно, последующая оценка пороговых значений концентрации CD206+ клеток в миокарде на большей выборке могла бы внести определенную ясность в понимании места данного типа клеток в процессе постинфарктной регенерации миокарда. Все вышеуказанные данные получены нами впервые, т.к. ранее комплексное сопоставление количественного содержания спектра мф, включающих как мф M1, так и M2 типа, не проводилось ни в эксперименте, ни в клинике; не сравнивалось их содержание между лицами с ИМ и контрольной группой. Существующие ранее экспериментальные данные оценивали содержание либо одного из фенотипов мф в эксперименте [5], либо содержания предшественников мф — моноцитов [10].

Наше исследование имело ряд ограничений, обусловленных тем, что наша выборка была ограничена по объему; оценивали только данные, полученные у лиц с фатальным исходом, не сопоставляя их с данными, полученными у выживших лиц с ИМ. Последующее сопоставление наших результатов с результатами, полученными от пациентов с благополучно разрешившимся ИМ, позволит понять являются ли данные изменения характерными именно для лиц с фатальным ИМ. Полученные нами данные могут лечь в основу разработки новых персонализированных подходов к противовоспалительному лечению осложнений ИМ. Для эффективного воздействия на моноциты и мф при ИМ, вероятно, потребуется найти правильный баланс между двумя его фазами: рекрутированием моноцитов и удалением дебриса провоспалительными мф на первых стадиях и рекрутированием моноцитов и репаративными мф, способствующими заживлению миокарда на более поздних стадиях.

Заключение

При сопоставлении макрофагального состава селезенки лиц с фатальным ИМ и лиц без ССЗ выявлено преобладание различных типов клеток: у лиц без ССЗ во всех функциональных зонах селезенки преобладали CD163⁺ клетки, у лиц с ИМ — CD68⁺ клетки в БП и CD68⁺, CD163⁺, стабиллин-1⁺ клетки в КП, содержание которых в разы превышало их концентрацию в КП у лиц без ССЗ. В БП у лиц с ИМ отмечалась высокая концентрация CD68⁺ и стабиллин-1⁺ клеток, низким и сопоставимым с группой контроля было содержание CD206⁺ и 163⁺ клеток.

Литература/References

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 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.
- Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologiia*. 2019;59(8S):15-23. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019;59(8S):15-23. doi:10.18087/cardio.2668.
- Kercheva M, Ryabov V, Gombozhapova A, et al. Macrophages of the "Heart-Kidney" Axis: Their Dynamics and Correlations with Clinical Data and Outcomes in Patients with Myocardial Infarction. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(2):127. doi:10.3390/jpm12020127.
- Rebenkova MS, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Dynamics of brain CD68⁺ and stabilin-1⁺ macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. *Kardiologiia*. 2019;59(4S):44-50. (In Russ.) Ребенкова М.С., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Динамика CD68⁺ и стабиллин-1⁺ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2019;59(4S):44-50. doi:10.18087/cardio.2584.
- Heusch G. The Spleen in Myocardial Infarction. *Circ. Res*. 2019;124:26-8. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314331.
- Prabhu S, Frangogiannis N. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ. Res*. 2016;119:91-112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
- Andryukhova E, Tashireva L, Vtorushin S, et al. Macrophages of the spleen: Features of the population composition and functions. *Cytology*. 2021;64:14-25. (In Russ.) Андрюхова Е.С., Таширева Л.А., Вторушин С.В. и др. Макрофаги селезенки: особенности популяционного состава и функции. *Цитология*. 2021;64(1):14-25. doi:10.31857/S0041377122010023.
- Steffens S, Van Linthout S, Sluijter J, et al. Stimulating pro-reparative immune responses to prevent adverse cardiac remodelling: Consensus document from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of cellular biology of the heart and myocardial function. *Cardiovasc. Res*. 2020;116:1850-62. doi:10.1093/cvr/cvaa137.
- Van der Laan A, Ter Horst E, Delewi R, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur. Heart J*. 2014;35:376-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz331.
- Kercheva M, Ryabov V, Trusov A, et al. Characteristics of the Cardiosplenic Axis in Patients with Fatal Myocardial Infarction. *Life*. 2022;12(5):673. doi:10.3390/life12050673.
- Chulkova SV, Stilidi IS, Glukhov EV, et al. The spleen as a peripheral immunity organ. Splenectomy effect on the immunity status. *Vestn. RONTs im. N.N. Blokhin RAMS*. 2014;1-2(94):21-4. (In Russ.) Чулкова С.В., Стилиди И.С., Глухов Е.В. и др. Селезенка периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014;1-2(94):21-4.
- Peet C, Ivetic A, Bromage D, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res*. 2020;116:1101-12. doi:10.1093/cvr/cvz336.
- Crane G, Liu Y, Chadburn A. Spleen: Development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Semin Diagn Pathol*. 2021;38(2):112-24. doi:10.1053/j.semdp.2020.06.003.
- Ioan B, Alexa T, Alexa ID. Do we still need the autopsy? Clinical diagnosis versus autopsy diagnosis. *Rom J Leg Med*. 2012;20:307-12. doi:10.4323/rjlm.2012.307.
- Kristiansen M, Graversen J, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001;409(6817):198-201. doi:10.1038/35051594.
- Guiteras R, Flaquer M, Cruzado J, et al. Macrophage in chronic kidney disease. *Clin. Kidney J*. 2016;9:765-71. doi:10.1093/ckj/sfw096.

Единственный тип клеток, содержание которого превышало таковое у лиц без ССЗ в КП — CD206⁺ клетки; именно содержание клеток данного типа в БП ассоциировалось с их концентрацией в миокарде, как у лиц с ИМ, так и у лиц без ССЗ, характер корреляций был разнонаправленным.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

Факторы, определяющие приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Певзнер Д. В.¹, Кострица Н. С.¹, Галаева Л. М.¹, Меркулова И. А.¹, Дорогун О. Б.², Красноперова Е. В.², Комаров А. Л.¹

Цель. Выявить факторы риска низкой приверженности и разработать шкалу прогнозирования приверженности. Оценить связь прогностической шкалы с фактической низкой приверженностью по шкале Мориски-8, самостоятельной отменой препарата и неблагоприятными исходами у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включались пациенты с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, находившиеся на стационарном лечении с января 2011 г. по декабрь 2017 г. Потенциальные факторы риска неприверженности, отобранные по данным литературы, были протестированы в многофакторном регрессионном анализе с последующей разработкой шкалы прогнозирования приверженности. Оценивалась связь прогнозируемой низкой приверженности с фактической приверженностью.

Результаты. В исследование было включено 199 пациентов. В ходе анализа выявлены предикторы низкой приверженности: низкий доход, кровотечение в анамнезе, инсульт в анамнезе, 4 положительных ответа по опроснику приверженности, прием варфарина. На основе данных предикторов разработана шкала прогнозирования приверженности, выявлено пороговое значение — 3 балла (чувствительность 90,2%, специфичность 98,4%). Была продемонстрирована статистически значимая связь низкой прогнозируемой приверженности по разработанной шкале с фактической приверженностью и неблагоприятными исходами.

Заключение. Нами разработана шкала прогнозирования приверженности к антикоагулянтной терапии, а также определено ее пороговое значение. При наличии высокого риска низкой приверженности, с целью профилактики осложнений, клиницистами должны быть предприняты попытки повышения приверженности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, приверженность, антикоагулянтная терапия, тромбоэмболические осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Певзнер Д. В. — врач-кардиолог, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Кострица Н. С. — врач-ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-8746-8727, Галаева Л. М.* — врач-ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-9826-8093, Меркулова И. А. — врач анестезиолог-реаниматолог отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7461-3422, Дорогун О. Б. — студент, ORCID: 0000-0002-2586-4820, Красноперова Е. В. — студентка, ORCID: 0000-0002-6673-5822, Комаров А. Л. — врач-кардиолог, в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lolita.galaeva.99@mail.ru

АКТ — антикоагулянтная терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 31.03.2023

Рецензия получена 27.04.2023

Принята к публикации 15.05.2023



Для цитирования: Певзнер Д. В., Кострица Н. С., Галаева Л. М., Меркулова И. А., Дорогун О. Б., Красноперова Е. В., Комаров А. Л. Факторы, определяющие приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5418. doi:10.15829/1560-4071-2023-5418. EDN VMCGMR

Factors determining adherence to anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation

Pevzner D. V.¹, Kostitsa N. S.¹, Galaeva L. M.¹, Merkulova I. A.¹, Dorogun O. B.², Krasnoperova E. V.², Komarov A. L.¹

Aim. To identify risk factors for low adherence and develop a scale for its prediction. To evaluate the association of the predictive score with actual low adherence according to the 8-item Morisky Medication Adherence Scale, self-drug withdrawal, and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included patients with AF and a high risk of thromboembolic events according to the CHA₂DS₂-VASc scale, who were hospitalized from January 2011 to December 2017. Potential risk factors for non-adherence, selected from the literature, were tested in a multivariate regression analysis followed by the development of an adherence prediction scale. The association of predicted low adherence with actual adherence was assessed.

Results. The study included 199 patients. The analysis identified following predictors of low adherence: low income, history of bleeding, prior stroke, 4 positive responses to the adherence questionnaire, warfarin. Based on these predictors, a scale for predicting adherence was developed, while a threshold value of 3 points was identified (sensitivity, 90.2%, specificity, 98.4%). A significant association of low predicted adherence on the developed scale with actual adherence and adverse outcomes was demonstrated.

Conclusion. We have developed a scale for predicting adherence to anticoagulant therapy, and also determined its threshold value. In case of a high risk of low

adherence, clinicians should try to increase adherence in order to prevent complications.

Keywords: atrial fibrillation, adherence, anticoagulant therapy, thromboembolic events.

Relationships and Activities: none.

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Kostitsa N. S. ORCID: 0000-0002-8746-8727, Galaeva L. M.* ORCID: 0000-0002-9826-8093, Merkulova I. A. ORCID: 0000-0001-7461-3422, Dorogun O. B. ORCID: 0000-0002-2586-4820, Krasnoperova E. V. ORCID: 0000-0002-6673-5822, Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X.

*Corresponding author:

lolita.galaeva.99@mail.ru

Received: 31.03.2023 Revision Received: 27.04.2023 Accepted: 15.05.2023

For citation: Pevzner D. V., Kostitsa N. S., Galaeva L. M., Merkulova I. A., Dorogun O. B., Krasnoperova E. V., Komarov A. L. Factors determining adherence

to anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5418. doi:10.15829/1560-4071-2023-5418. EDN VMCGMR

Ключевые моменты

- Низкая приверженность к приему антикоагулянтной терапии ассоциирована с развитием тромбозмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.
- Разработана шкала прогнозирования низкой приверженности у пациентов с фибрилляцией предсердий.
- Данная шкала может помочь клиницистам выделить пациентов с низкой приверженностью и высоким риском неблагоприятных исходов.

Key messages

- Low adherence to anticoagulant therapy is associated with thromboembolic events in patients with atrial fibrillation.
- A scale for predicting low adherence in patients with atrial fibrillation has been developed.
- This scale can help clinicians identify patients with low adherence and high risk of adverse outcomes.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца в современной клинической практике [1]. Помимо дисфункции левого желудочка, развития патологического ремоделирования миокарда и субъективного дискомфорта пациента, ФП ассоциирована с образованием тромбов в полости ушка левого предсердия и как следствие с тромбозмболическими осложнениями (ТЭО). На сегодняшний день основными группами препаратов для профилактики ТЭО являются антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Несмотря на прием антикоагулянтной терапии (АКТ), приблизительно у четверти пациентов с ФП развивается ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака [2]. Наиболее частыми причинами этому являются плохой контроль уровня международного нормализованного отношения в случае приема варфарина, неадекватная доза и кратность приема для всех применяемых препаратов [2]. Также немаловажную роль играет низкая приверженность пациентов к назначенному лечению.

Несоблюдение режима лечения приводит к росту смертности, увеличению частоты осложнений заболевания, повышению затрат здравоохранения, а также к ложным результатам клинических испытаний. Одним из легкодоступных, дешевых и простых способов оценки приверженности пациента к терапии служит анкетирование. Шкала Мориски-8 была разработана в 2008г Morisky DE, et al. с целью оценки фактической приверженности к терапии пациентов с артериальной гипертензией. По результатам оригинального исследования, где пороговым значением низкой приверженности была сумма <6 баллов, сообщалось о 93% чувствительности и 53% специфичности опросника. Высокая валидность и надежность

Мориски-8 была аналогично подтверждена во многих исследованиях пациентов как с кардиальными, так и с экстракардиальными заболеваниями [3].

Несмотря на существование более десятка оригинальных шкал, анкет, а также их модификаций, на сегодняшний день не существует шкалы, предназначенной для прогнозирования приверженности у пациентов с ФП до назначения АКТ.

Нами была поставлена цель разработать шкалу приверженности к АКТ у пациентов с ФП, включающую в себя оригинальный опросник и ряд факторов риска (ФР) неприверженности, найденных в литературе и протестированных на нашей выборке пациентов.

Цель исследования: выявить ФР низкой приверженности и разработать шкалу прогнозирования приверженности. Оценить связь прогностической шкалы с фактической низкой приверженностью по шкале Мориски-8, самостоятельной отменой препарата и неблагоприятными исходами у пациентов с ФП.

Материал и методы

В данное проспективное одноцентровое когортное исследование включено 199 пациентов старше 18 лет с ФП и высоким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном лечении с декабря 2011г по январь 2017г. Все пациенты получали комплексную терапию сопутствующих заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и т.д.). Среднее количество принимаемых препаратов — 5.

Критериями включения являлись:

- неклапанная форма ФП;
- риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥3 для женщин и ≥2 для мужчин.

Критерии исключения:

- противопоказания к приему антикоагулянтов;
- имплантация окклюдера ушка левого предсердия;
- отказ от участия в исследовании.

Разработка шкалы прогнозирования приверженности

Нашей задачей была разработка прогностической шкалы приверженности, включающей в себя как объективные предикторы неприверженности, так и анкету с вопросами, сформулированными врачами на основании собственного опыта. Нами были включены вопросы, предполагающие некорректный режим приема препаратов.

- Вы когда-нибудь забывали принять свои лекарства?
- Когда вы чувствуете себя плохо, Вы прекращаете прием препарата, не посоветовавшись с врачом?
- Боитесь ли Вы пожизненного приема препарата?
- Придерживаетесь ли Вы мнения, что организм иногда нужно "отдыхать" от приема лекарств?

В качестве предикторов исследовались ФР, ассоциированные с низкой приверженностью в ходе ряда крупных исследований: кровотечение или инсульт в анамнезе, низкий доход, семейное положение "не в браке", постоянное место жительства в городе, высшее образование, злоупотребление алкоголем, молодой возраст [4-10]. Низким доходом считался доход до 20 тыс. рублей в мес. Факторы, оказавшиеся независимыми предикторами низкой фактической приверженности, включались в шкалу с предварительной валидацией.

Оценка по шкале Мориски-8

Для оценки фактической приверженности все пациенты через год после начала исследования анкетировались по шкале Мориски, включающей в себя 8 вопросов. Ответ "да" оценивался в 1 балл, ответ "нет" в 0 баллов. Чем выше сумма баллов, тем выше приверженность пациента.

После анкетирования пациентов по шкале Мориски-8 оценивалась связь отдельных ФР, а также полученной шкалы приверженности, с фактической приверженностью и исходами. Фактическая низкая приверженность к АКТ определялась как сумма баллов по шкале Мориски <6.

Также нами оценивались следующие *конечные точки*:

- 1) самостоятельное прекращение приёма антикоагулянтов;
- 2) комбинированная конечная точка исходов, включавшая в себя смерть от всех причин и ТЭО.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился стандартными методами с применением статистической программы IBM SPSS Statistics, версия 26. Проверка на нормальность распределения количественных показателей проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса



Рис. 1. Дизайн исследования.

при $n > 50$ или методом Шапиро-Уилка при $n < 50$. Сравнение непараметрических количественных переменных между двумя группами проводилось согласно критерию Манна-Уитни. Сравнение номинальных переменных между группами проводилось в многопольных таблицах с применением теста χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. Связь потенциальных предикторов низкой приверженности (включая опросник) с фактической низкой приверженностью оценивалась методом логистической регрессии с корректировкой порога классификации исходя из результатов ROC-анализа для предсказанных вероятностей. Факторы, значимость ассоциации которых с действительной низкой приверженностью при однофакторном анализе составила $p \leq 0,2$, были затем протестированы в многофакторной регрессионной модели методом исключения Вальда. Факторам, включенным в многофакторную модель, был присвоен балл в зависимости от полученного значения отношения шансов. Таким образом, была сформирована шкала прогнозирования приверженности.

Для установления cut-off значения балла по новой шкале приверженности для предсказания низкой приверженности был проведен ROC-анализ. Связь предсказанной приверженности по разработанной шкале с действительной низкой приверженностью оценивалась с помощью логистической регрессии с корректировкой порога классификации исходя из результатов ROC-анализа для предсказанных вероятностей. Связь низкой предсказанной привержен-

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов

Параметр	Все пациенты (n=199)	Приверженные (n=158)	Неприверженные (n=41)	p
Возраст	67 (40;94)	67 (40;94)	65 (40;85)	0,120
Старческий возраст	43 (21,6%)	36 (22,8%)	7 (17,1%)	0,430
Мужской пол	106 (53,3%)	85 (53,8%)	21 (51,2%)	0,769
Индекс массы тела	29 (16;47)	29 (20;47)	29 (16;43)	0,727
Антикоагулянт				0,025
ПОАК	99 (49,7%)	86 (53,8%)	14 (34,1%)	
Варфарин	100 (50,3%)	73 (46,2%)	27 (65,9%)	
Форма ФП				0,413
— Персистирующая	24 (12,1%)	21 (13,3%)	3 (7,3%)	
— Пароксизмальная	148 (74,4%)	116 (73,4%)	32 (78%)	
— Постоянная	27 (13,6%)	12 (13,3%)	6 (14,7%)	
АГ	124 (62,3%)	103 (65,2%)	21 (51,2%)	0,101
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	38 (19,1%)	32 (20,3%)	6 (14,6%)	0,416
Курение в настоящее время	32 (16,1%)	25 (15,8%)	7 (17,1%)	0,846
ХОБЛ	10 (5%)	10 (6,3%)	0 (0%)	0,099
ХСН	67 (33,7%)	55 (34,8%)	12 (29,3%)	0,505
ИБС	55 (27,6%)	44 (27,8%)	11 (26,8%)	0,897
Инфаркт миокарда	32 (16,1%)	26 (16,5%)	6 (14,6%)	0,778
Сахарный диабет	55 (27,6%)	42 (26,6%)	13 (31,7%)	0,514
ХБП	39 (19,6%)	33 (20,9%)	6 (14,6%)	0,370
Онкология	8 (4%)	6 (3,8%)	2 (4,9%)	0,754
Балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	3 (2;8)	4 (2;8)	3 (2;6)	0,582
Балл по HAS-BLED	2 (0;6)	2 (0;6)	2 (0;5)	0,417
Индекс коморбидности Чарльсона	6 (1;13)	6 (1;13)	6 (1;11)	0,025
Инсульт в анамнезе	35 (17,6%)	3 (1,9%)	32 (78,0%)	<0,001
Низкий доход	61 (30,7%)	23 (14,6%)	38 (92,7%)	<0,001
Наличие высшего образования	85 (42,7%)	66 (41,8%)	19 (46,3%)	0,599
ПМЖ в городе	157 (78,9%)	122 (77,2%)	35 (85,4%)	0,256
Кровотечения в анамнезе	27 (13,6%)	3 (1,9%)	24 (58,5%)	<0,001
Злоупотребление алкоголем	34 (17,1%)	4 (2,5%)	30 (73,2%)	<0,001
Не в браке	68 (34,2%)	46 (29,1%)	22 (53,7%)	0,003
Сумма по опроснику приверженности	0 (0;4)	1 (0;4)	4 (0;4)	<0,001

Примечание: фактическая приверженность оценивалась по шкале Мориски-8.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПОАК — прямой оральные антикоагулянты, ПМЖ — постоянное место жительства, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ности с исходом в виде комбинированной конечной точки (смерть от всех причин и кардиоэмболические события) была проанализирована при помощи критерия log-rank. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование было включено 199 пациентов. К группе приверженных относились пациенты, у которых через год от включения в исследование балл по шкале Мориски составил ≥ 6 . Таким образом, приверженными к терапии оказались 158 пациентов, неприверженными — 41 пациент.

Было проведено сравнение групп приверженных и неприверженных пациентов по основным клиническим характеристикам и потенциальным предик-

торам приверженности, отобранном по данным литературы (табл. 1).

Как видно, группы приверженных и неприверженных пациентов статистически значимо отличаются по типу АКТ (в группе неприверженных пациентов отмечалась большая доля пациентов, принимавших варфарин) и в отношении выраженности коморбидных состояний, оцененной по индексу коморбидности Чарльсона. Также были выявлены статистически значимые отличия по частоте таких потенциальных предикторов низкой приверженности, как кровотечения и инсульт в анамнезе, злоупотребление алкоголем, низкий доход, семейное положение "не в браке". Также между группами приверженных и не приверженных пациентов значимо отличалась сумма баллов по опроснику.

Таблица 2

Анализ потенциальных предикторов низкой приверженности методом логистической регрессии

	p	ОШ	95% ДИ	Балл
Низкий доход	0,041	7,778	1,092-55,406	1
Кровотечение в анамнезе	0,053	10,037	0,972-103,590	1
ОНМК в анамнезе	0,008	25,351	2,321-276,864	2
4 положительных ответа по опроснику	0,004	65,005	3,729-1133,319	3
Антикоагулянт (варфарин по сравнению с ПОАК)	0,027	2,246	1,096-4,601	1

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

Данные факторы были протестированы в качестве предикторов низкой приверженности при помощи анализа методом логистической регрессии. Факторы, для которых в однофакторном анализе значение "p" составило менее 0,2, были включены в процедуру логистической регрессии для создания многофакторной модели. Была получена статистически значимая многофакторная модель предикторов низкой приверженности, куда вошли следующие факторы: низкий доход, кровотечение в анамнезе, инсульт в анамнезе, 4 положительных ответа по опроснику приверженности, прием варфарина (табл. 2). Общая прогностическая значимость модели составила $p < 0,001$, значение χ^2 164,858.

На основании значения отношения шансов каждому фактору был произвольно присвоен балл: при значении отношения шансов ≤ 10 — 1 балл, при значении 25 — 2 балла, 65 — 3 балла. Таким образом, была получена шкала прогнозирования приверженности.

С целью выявления порогового значения для предсказания низкой приверженности по полученной нами шкале был проведен ROC-анализ. Было получено, что значение 3 балла по шкале прогнозирования приверженности характеризуется 90,2% чувствительностью и 98,4% специфичностью в отношении низкой фактической приверженности и 97,4% чувствительностью и 99,1% специфичностью в отношении полного самостоятельного прекращения приема препарата. По данным логистической регрессии значение >3 баллов по шкале ассоциировалось с увеличением вероятности низкой приверженности в 5,2 раза.

С целью изучения связи прогнозируемой приверженности по полученной шкале с исходами был проведен анализ с помощью однофакторной регрессии Кокса, который продемонстрировал статистически значимую связь низкой предсказанной приверженности к АКТ с кумулятивной частотой достижения комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть от всех причин и тромбэмболические события (рис. 2). Частота достижения конечной точки в группе приверженных пациентов составила 2,8 случая на 100 пациенто-лет, всего события были зарегистрированы у 12 пациентов (7,5%), в группе

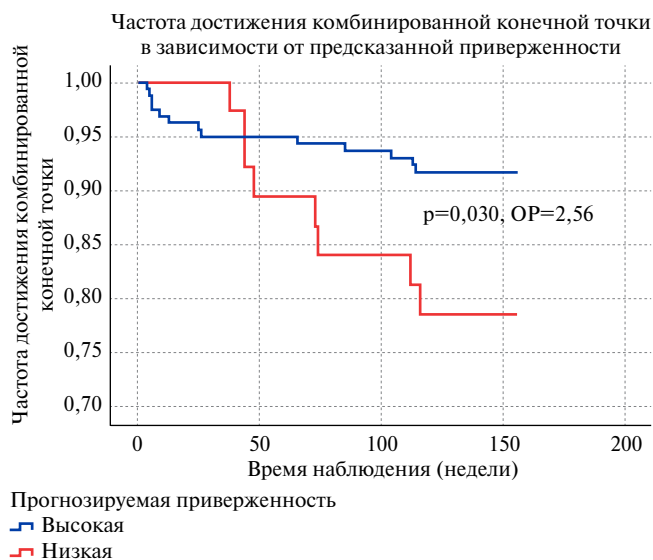


Рис. 2. Связь прогнозируемой приверженности с частотой достижения комбинированной конечной точки эффективности лечения.

Сокращение: ОР — отношение рисков.

неприверженных пациентов — 8,7 на 100 пациенто-лет, всего 9 пациентов (22,0%).

Обсуждение

Приверженность к терапии является важным аспектом любого режима лечения. Отмена или пропуск в приеме АКТ у пациентов с ФП приводит к инвалидизирующим, а иногда и фатальным осложнениям, что было продемонстрировано как в нашем, так и в ряде других исследований. В работе Emren SV, et al. низкая приверженность к приему ПОАК, определяемая как балл по шкале Мориски <6 , наблюдалась у 1396 (51%) из 2738 пациентов с неклапанной формой ФП [5]. Анализ показал, что несоблюдение режима лечения было связано с большей частотой развития инсульта (5,6% vs 2,5%, $p < 0,001$), малых (21,2% vs 11,1%, $p < 0,001$) и больших (6,1% vs 3,7%, $p = 0,004$) кровотечений. В другом исследовании, с участием 36868 пациентов с неклапанной ФП, оценивалась приверженность к терапии ПОАК посредством показателя PDC (proportion of days covered, доля покрытых рецептом дней). У паци-

ентов с низкой приверженностью к лечению (PDC <0,8) риск ишемического инсульта возрастал на 50% независимо от кратности приема препарата [11]. Вышеуказанные исследования подчеркивают важность прогнозирования неприверженности, с целью профилактики осложнений как самого заболевания, так и иррационально принимаемой терапии.

По данным литературы, такие факторы, как кровотечение в анамнезе, низкий доход, злоупотребление алкоголем, семейное положение "не в браке", высшее образование, постоянное место жительства в городе, молодой возраст и прием варфарина, являются потенциальными ФР низкой приверженности к терапии. В нашем исследовании независимыми предикторами низкой приверженности оказались низкий доход, инсульт или кровотечение в анамнезе, а также тип принимаемого антикоагулянта.

Кровотечение в анамнезе вызывает страх перед приемом антикоагулянтов, в результате чего пациенты самостоятельно отменяют предписанное лечение. В проспективное когортное исследование Лукиной Ю. В. и др. был включен 201 пациент (58,7% мужчин) с неклапанной формой ФП, принимавший ПОАК. Приверженность к терапии оценивалась с помощью прямого врачебного опроса и оригинального опросника. По результатам однофакторного анализа кровотечение в анамнезе независимо ассоциировалось с самостоятельной отменой терапии в течение года от начала ее приема [12].

Инсульт в анамнезе, вероятно, вносит вклад в развитие когнитивных нарушений, ввиду чего пациенты забывают принимать терапию или не осознают необходимость лечения. В многоцентровом проспективном исследовании Tiili P, et al. оценка приверженности проводилась посредством шкалы ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale). В многовариантной регрессионной модели, скорректированной с учетом места, пола и возраста, плохая приверженность была независимо связана с предшествующим ишемическим инсультом [13]. В то же время в исследовании Luger S, et al. сообщалось о высокой приверженности к АКТ после перенесенного инсульта: 92% пациентов продолжали принимать АКТ в течение года [14]. Отсутствие однозначного ответа о роли данного ФР требует проведения дополнительных исследований. В нашей когорте инсульт в анамнезе присутствовал у 70% пациентов в группе неприверженных и в ходе многофакторного анализа выступил независимым предиктором низкой приверженности. Однако стоит отметить, что ввиду небольшой выборки, мы учитывали пациентов как с геморрагическим, так и ишемическим инсультом в анамнезе. Таким образом, вес данного предиктора мог быть также обусловлен страхом повторных геморрагических осложнений.

Связь типа антикоагулянта с приверженностью является важным аспектом нашего и других иссле-

дований. Быстрое начало действия, прием фиксированных доз и отсутствие необходимости в мониторинге являются основными преимуществами ПОАК перед варфарином. В то же время при приеме ПОАК из-за короткого периода полувыведения пропуск приема препарата может иметь серьезные негативные последствия, что требует от пациентов особой аккуратности. Еще одним барьером к соблюдению терапии ПОАК служит их стоимость, что было продемонстрировано в работе Rome BN, et al., где авторы заключили, что люди с низкой платежеспособностью менее привержены к приему препаратов [15].

Сравнение приверженности к приему варфарина и ПОАК описано в исследовании, включающем 26029 пациентов с неклапанной формой ФП [5]. Процент приверженности к варфарину был статистически значимо ниже, по сравнению с ПОАК. В нашем исследовании получены сопоставимые результаты: в группе неприверженных пациентов доля получавших варфарин была значимо больше по сравнению с группой приверженных пациентов. Помимо этого, варфарин выступил независимым предиктором нерационального приема АКТ и был включен в итоговую шкалу. Вероятно, это связано с необходимостью контроля уровня международного нормализованного отношения, а также частотой возникновения нежелательных эффектов в виде кровотечений, что вызывает беспокойство и провоцирует пропуски в приеме терапии.

На основании литературы и нашего анализа в данном исследовании мы предложили шкалу прогнозирования приверженности, основанную на вышеописанных ФР и опроснике, предполагающем высокий риск нерационального приема терапии. С высокой чувствительностью и специфичностью нам удалось определить также пороговое значение по данной шкале, прогнозирующее низкую приверженность — 3 балла.

Важной особенностью предложенной нами шкалы является тот факт, что она продемонстрировала связь не только с низкой фактической приверженностью, но с частотой развития неблагоприятных исходов. Таким образом, определение предсказанной приверженности перед началом АКТ может способствовать выделению когорты пациентов с потенциально менее благоприятным прогнозом. Для таких пациентов особенно важно применять методы повышения приверженности: просвещение о заболевании, объяснение важности терапии, анкетирование, ведение дневника, использование специальных мобильных приложений, обучение пациентов медицинским персоналом и информирование о важности приема терапии посредством телефонных звонков и смс-сообщений. Кроме того, у пациентов с высоким риском низкой приверженности к терапии, возможно, стоит рассматривать эндоваскулярную изо-

ляцию ушка левого предсердия как альтернативный метод профилактики ТЭО. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных рандомизированных исследований.

Таким образом, нами предложена шкала прогнозирования низкой приверженности к АКТ у пациентов с ФП и высокими ишемическими рисками. Применение шкалы потенциально может улучшить результаты профилактики ТЭО у данной группы пациентов. В дальнейших исследованиях необходимо валидировать данную шкалу на различных выборках пациентов с ФП в разных лечебных учреждениях.

Основными ограничениями нашего исследования являются объём выборки, непродолжительный период наблюдения, наблюдение в пределах одного центра.

Заключение

Недостаточная приверженность к АКТ является актуальной проблемой профилактики ТЭО у пациентов с ФП. Нами впервые разработана шкала прогнозирования приверженности к терапии, а также определено ее пороговое значение. Низкая предсказанная приверженность связана с низкой действительной приверженностью к АКТ, а также с частотой неблагоприятных исходов, включающих общую смертность и ТЭО. При наличии высокого риска низкой приверженности, с целью профилактики осложнений, клиницистами должны быть предприняты попытки повышения приверженности.

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

Литература/References

- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-21. doi:10.1177/1747493019897870.
- Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, et al. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Neurol*. 2020. doi:10.1002/ana.25700.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
- Hwang J, Han S, Bae HJ, et al. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thromb Haemost*. 2020;120(02):306-13. doi:10.1055/s-0039-1697954.
- Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, et al. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(3):525-31. doi:10.1177/1076029617693940.
- Rodríguez-Bernal CL, García-Sempere A, Hurtado I, et al. Real-world adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: a study protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e025102. doi:10.1136/bmjopen-2018-025102.
- Patti G, Haas S. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Factors Influencing the Ischemic and Bleeding Risk in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Review of Current Evidence. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2021;77(1):11-21. doi:10.1097/FJC.0000000000000927.
- Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2020;10(4):e034778. doi:10.1136/bmjopen-2019-034778.
- Komen JJ, Heerdink ER, Klungel OH, et al. Long-term persistence and adherence with non-vitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and their associations with stroke risk. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(F1):f72-80. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa017.
- Shani M, Comaneshter D, Lustman A. Adherence to Oral Anticoagulant Medications. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(9):580-3.
- Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *International Journal of Cardiology*. 2016;215:11-3. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.212.
- Lukina YuV, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2680. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2680. doi:10.15829/1728-8800-2020-2680.
- Tiili P, Leventis I, Kinnunen J, et al. Adherence to oral anticoagulation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1613-20. doi:10.1080/07853890.2021.1968031.
- Luger S, Hohmann C, Niemann D, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention — impact of the novel oral anticoagulants. *PPA*. 2015;9:1695-705. doi:10.2147/PPA.S88994.
- Rome BN, Gagne JJ, Avorn J, Kesselheim AS. Non-warfarin oral anticoagulant copayments and adherence in atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Am Heart J*. 2021;233:109-21. doi:10.1016/j.ahj.2020.12.010.

Результаты ретроспективного анализа частоты ишемического инсульта и назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий в зависимости от индекса массы тела

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Дружилова О. Ю.¹, Царькова М. К.¹, Гаврилов Д. В.², Гусев А. В.³

Цель. Оценка частоты ишемического инсульта (ИИ) и назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в рамках ретроспективного анализа "больших данных" из отдельных субъектов Российской Федерации с привлечением технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы. Информация получена из платформы прогнозной аналитики "Webiomed", включающей деперсонифицированные данные электронных медицинских карт пациентов медицинских организаций 6 субъектов Российской Федерации, извлеченные с применением технологий искусственного интеллекта. Отобраны лица с ФП в возрасте ≥ 18 лет, в отношении которых имелась информация об ИМТ, и последний находился в диапазоне 18,5–60,0 кг/м² включительно ($n=56003$; мужчины 41,0%, возраст $67,4 \pm 14,5$ лет, риск по шкале CHA₂DS₂-VASc $3,4 \pm 1,8$ балла). Выделены диапазоны ИМТ: 18,5–21,9 кг/м², 22,0–24,9 кг/м² (принят в качестве референсного), 25,0–29,9 кг/м², 30,0–34,9 кг/м², 35,0–39,9 кг/м² и 40,0–60,0 кг/м². Показатели анализировались в отдельных возрастных диапазонах (≤ 64 лет, 65–74 лет, ≥ 75 лет) отдельно среди мужчин и женщин.

Результаты. Среди мужчин ≤ 64 лет пациенты с избыточным весом и ожирением второй степени характеризовались достоверно большей частотой ИИ. Среди женщин ≤ 64 лет достоверно более высокая частота ИИ выявлена в подгруппах с избыточным весом и ожирением первой-третьей степени, среди женщин 65–74 лет — в подгруппе с ИМТ 18,5–21,9 кг/м². У пациентов в возрасте ≥ 75 лет выявлена недостоверная тенденция к максимальной частоте ИИ при ИМТ 18,5–21,9 кг/м². Выявлена более высокая частота назначения АКТ в подгруппах с избыточным весом и ожирением первой-третьей степени, в большинстве половозрастных подгрупп различия статистически достоверны. Отмечена достоверно более низкая частота назначения АКТ лицам ≥ 75 лет при ИМТ 18,5–21,9 кг/м².

Заключение. Показано отсутствие достоверного "парадокса ИМТ" в контексте взаимосвязи частоты ИИ и величины ИМТ у пациентов с ФП. Более высокая частота ИИ у лиц ≤ 64 лет при ИМТ ≥ 25 кг/м² по сравнению с пациентами с нормальным весом может стать дополнительным аргументом для установления самостоятельной прогностической роли ожирения в развитии тромбозомболических осложнений при ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, антикоагулянтная терапия, индекс массы тела, ожирение.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного ин-

теллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ²ООО "К-Скай", Петрозаводск; ³ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилова О. Ю. — старший преподаватель кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-1685-1777, Царькова М. К. — студентка 4 курса медицинского института, ORCID: 0000-0003-3687-0406, Гаврилов Д. В. — эксперт по медицине, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Гусев А. В. — к.т.н., с.н.с. отдела научных основ организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7380-8460.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drmark1982@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 07.02.2023

Рецензия получена 10.03.2023

Принята к публикации 29.03.2023



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю., Царькова М. К., Гаврилов Д. В., Гусев А. В. Результаты ретроспективного анализа частоты ишемического инсульта и назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий в зависимости от индекса массы тела. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5359. doi:10.15829/1560-4071-2023-5359. EDN YUNVVO

Retrospective analysis of the prevalence of ischemic stroke and the appointment of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation depending on the body mass index

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Druzhilova O. Yu.¹, Tsarkova M. K.¹, Gavrilov D. V.², Gusev A. V.³

Aim. To estimate the prevalence of ischemic stroke (IS) and the appointment of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF) depending on body mass index (BMI) as part of a retrospective analysis of big data from certain subjects of the Russian Federation using artificial intelligence technologies.

Material and methods. The information was obtained from the Webiomed predictive analytics platform, which includes depersonalized data from electronic

health records of patients in 6 Russian constituent, extracted using artificial intelligence technologies. Individuals with AF aged ≥ 18 years were selected with available data on BMI of 18,5–60,0 kg/m² inclusive ($n=56003$; men, 41,0%; age, $67,4 \pm 14,5$ years, CHA₂DS₂-VASc score, $3,4 \pm 1,8$). The following BMI ranges were identified: 18,5–21,9 kg/m², 22,0–24,9 kg/m² (taken as a reference), 25,0–29,9 kg/m², 30,0–34,9 kg/m², 35,0–39,9 kg/m² and 40,0–60,0 kg/m². The indicators were

analyzed in age ranges (≤ 64 years, 65–74 years, ≥ 75 years) separately among men and women.

Results. Among men ≤ 64 years of age, patients with overweight and class 2 obesity were characterized by a significantly higher incidence of IS. Among women ≤ 64 years, a significantly higher frequency of IS was found in subgroups with overweight and class 1–3 obesity, while among women aged 65–74 years — in a subgroup with a BMI of 18.5–21.9 kg/m². Patients aged ≥ 75 years showed an insignificant trend towards the maximum frequency of IS with a BMI of 18.5–21.9 kg/m². A higher frequency of anticoagulant therapy prescription was found in subgroups with overweight and class 1–3 obesity; in most age and sex subgroups, the differences are significant. A significantly lower frequency of anticoagulant therapy prescription to persons ≥ 75 years of age with a BMI of 18.5–21.9 kg/m² was noted.

Conclusion. The study showed a significant BMI paradox in the context of the relationship between the frequency of IS and BMI value in patients with AF. A higher incidence of IS in persons ≤ 64 years of age with a BMI ≥ 25 kg/m² compared with patients with normal weight may be an additional argument for establishing an independent prognostic role of obesity in the development of thromboembolic events in AF.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic stroke, anticoagulant therapy, body mass index, obesity

Relationships and Activities. The study was carried out using "Multicomponent hardware and software complex for automated collection, storage, marking

of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on the Data Processing Center using artificial intelligence technologies" (registration number 2075518), with funding support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under Agreement № 075-15-2021-665.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²ООО K-Sky, Petrozavodsk; ³Central Research Institute of Organization and Informatization, Petrozavodsk, Russia.

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilova O. Yu. ORCID: 0000-0003-1685-1777, Tsarkova M. K. ORCID: 0000-0003-3687-0406, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X, Gusev A. V. ORCID: 0000-0002-7380-8460.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Received: 07.02.2023 **Revision Received:** 10.03.2023 **Accepted:** 29.03.2023

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilova O. Yu., Tsarkova M. K., Gavrilov D. V., Gusev A. V. Retrospective analysis of the prevalence of ischemic stroke and the appointment of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation depending on the body mass index. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5359. doi:10.15829/1560-4071-2023-5359. EDN YUNYO

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ожирение является одним из факторов риска развития и прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП).
- Имеются доказательства "парадокса ожирения" у пациентов с ФП, заключающегося в меньшей частоте сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с индексом массы тела ≥ 25 кг/м².

Что добавляют?

- Показана более высокая частота ишемического инсульта у пациентов с ФП в возрасте ≤ 64 лет при наличии избыточного веса и ожирения, что позволяет исключить факт "парадокса ожирения" в данной возрастной категории.

Key messages

What is already known about the subject?

- Obesity is one of the risk factors for the development and progression of atrial fibrillation.
- There is evidence of an obesity paradox in patients with atrial fibrillation, which is a lower incidence of cardiovascular events and death in patients with a body mass index ≥ 25 kg/m².

What might this study add?

- A higher incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation aged ≤ 64 years with overweight and obesity was shown, which makes it possible to exclude obesity paradox in this age category.

Взаимосвязь между наличием избыточного веса и ожирения и частотой встречаемости/"бременем" фибрилляции предсердий (ФП) была неоднократно подтверждена результатами многочисленных проспективных и срезовых исследований и их мета-анализов [1–3], что стало основанием для детальной идентификации целого комплекса патофизиологических механизмов, лежащих в ее основе [4, 5].

Актуальность изучения этиопатогенеза структурного и электрического ремоделирования предсердий у пациентов с избыточным весом и ожирением, а также поиска новых терапевтических мишеней для профилактики развития и прогрессирования аритмии определяется как неуклонным ростом распространенности данного фактора сердечно-со-

судистого риска в большинстве стран мира, в т.ч. и в Российской Федерации [6], так и вкладом самой ФП в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смерти, сопровождающимся значительной нагрузкой на национальную систему здравоохранения [7].

Несмотря на отсутствие ожирения в перечне предикторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), включенных в систему оценки CHA₂DS₂-VASc, европейские и отечественные эксперты предлагают учитывать данный фактор при принятии решения о назначении антикоагулянтной терапии (АКТ) пациенту с ФП в случае наличия у него класса показаний ПА [8].

Вместе с тем в различных исследованиях была отмечена меньшая частота сердечно-сосудистых событий, в т.ч. ишемического инсульта (ИИ), и луч-

шая выживаемость пациентов с ФП в случае наличия избыточного веса и ожирения. Так, метаанализ двадцати проспективных исследований ($n=161922$), выполненный Liu X, et al. (2019), продемонстрировал снижение относительного риска (RR) сердечно-сосудистой смерти (RR 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,71-0,95), ИИ (RR 0,89, 95% ДИ: 0,84-0,95) и комбинированной конечной точки (RR 0,78, 95% ДИ: 0,67-0,92) на каждые 5 единиц увеличения индекса массы тела (ИМТ), а минимальная частота смерти от всех причин отмечалась при значении показателя 28 кг/м^2 [9]. Данные факты являются одним из многочисленных подтверждений так называемого "парадокса" или "обратной" эпидемиологии ожирения у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями, однако с учетом выявления в исследованиях в подавляющем большинстве случаев парадоксальной ассоциации именно в отношении показателя ИМТ более предпочтительно использование термина "парадокс ИМТ" [10].

Следует отметить, что и при анализе взаимосвязи ИМТ и смертности от всех причин в популяции в целом по результатам крупномасштабных метаанализов с количеством участников от 900 тыс. до 10,5 млн человек, минимальный уровень последней соответствует диапазону ИМТ от 20 (22,5) до 25 кг/м^2 [11, 12], что в определенной степени противоречит принятому в большинстве отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ожирением диапазону нормальных значений данного показателя [13].

Что же касается результатов исследований в когортах пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, то тщательный анализ, исключающий источники методологических ошибок, позволяет в ряде случаев опровергнуть полученные ранее доказательства существования "парадокса ИМТ" [10]. Аналогичные выводы были сделаны и авторами субанализа исследования РЕКУР-ФП ($n=382$), посвященного вопросу "обратной" эпидемиологии ожирения при ФП, в котором более позитивные показатели выживаемости пациентов с избыточным весом или ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом могли быть также объяснены более старшим возрастом последних и меньшей частотой назначения им АКТ [14].

С другой стороны, оценка количественных показателей висцеральной жировой ткани, в т.ч. в эхокардиографических висцеральных жировых депо, у пациентов с ФП также позволяет исключить "кардиопротективный" эффект высоких значений ИМТ. Так, Chu C, et al. (2016) продемонстрировали, что эхокардиографическая толщина эпикардального жира, превышающая 6 мм, была ассоциирована с развитием сердечно-сосудистого события (RR 1,211, 95% ДИ: 1,084-1,351, $p<0,001$) [15].

Таким образом, остается крайне актуальным изучение роли избыточного веса и ожирения у пациентов с ФП в контексте влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь ТЭО, для последующей оптимизации алгоритмов риск-стратификации и назначения АКТ, что, безусловно, требует более тщательного подхода к планированию дизайна будущих исследований.

Целью настоящего исследования стала оценка частоты ИИ и назначения АКТ пациентам с ФП в зависимости от ИМТ в рамках ретроспективного анализа "больших данных" из отдельных субъектов Российской Федерации с привлечением технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы

Информация о пациентах с ФП была получена из платформы прогнозной аналитики "Webiomed", содержащей обезличенные формализованные данные, извлеченные методом сплошной выборки из электронных медицинских карт 4861948 пациентов в возрасте ≥ 18 лет, находившихся на амбулаторном и/или стационарном лечении в медицинских организациях 6 субъектов Российской Федерации (Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Республика Карелия, Республика Саха (Якутия), Пермский край, Ямало-Ненецкий автономный округ) в период с 2016г по 2019г.

В процессе создания данной платформы использовались технологии извлечения информации, в частности NLP (natural language processing), для анализа неструктурированных текстов и система управления базами данных PostgreSQL [16]. Скрипты были написаны на языке программирования PL/pgSQL (Procedural Language/PostGres Structured Query Language). Для отдельных операций, в т.ч. предобработки, извлечения машиночитаемых данных из неструктурированных медицинских текстов и постобработки результатов извлечения, использовался язык программирования Python и библиотеки Pandas, scikit-learn, NumPy, pymorphy2 и Gensim.

Из общего количества пациентов с ФП ($n=144431$), которая фигурировала в электронных медицинских картах в разделе "лист окончательных диагнозов" в качестве основного, или осложнения основного диагноза, или сопутствующего диагноза, и/или была вынесена в заключение электрокардиографического исследования, отобраны пациенты ($n=56003$), в отношении которых имелась информация о ИМТ, и при этом последний находился в диапазоне $18,5-60,0 \text{ кг/м}^2$ включительно. С учетом вышеуказанной методологии формирования выборки для создания базы данных отсутствовала необходимость получения информированного добровольного согласия.

Доступная для анализа информация о пациентах с ФП включала возраст, пол, риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, наличие/отсутствие диагнозов

Таблица 1

**Сравнительный анализ основных характеристик подгрупп пациентов с ФП,
выделенных в зависимости от ИМТ ($M \pm SD$, %) (референсный диапазон ИМТ — 22,0-24,9 кг/м²)**

Диапазоны величин ИМТ	Количество пациентов в подгруппе, n	Средний возраст, лет	Мужчины, %	Мужчины с высоким риском ТЭО, %	Женщины с высоким риском ТЭО, %
18,5-21,9 кг/м ²	3558	60,0±21,4***	44,4**	54,6***	52,3***
22,0-24,9 кг/м ²	8014	65,9±17,5	47,4	67,6	64,5
25,0-29,9 кг/м ²	19565	68,4±14,1***	46,0*	74,9***	75,7***
30,0-34,9 кг/м ²	14591	68,8±12,3***	37,9***	78,6***	81,4***
35,0-39,9 кг/м ²	6711	68,1±11,3***	31,1***	81,9***	84,8***
40,0-60,0 кг/м ²	3564	65,9±10,5	27,2***	81,2***	84,7***

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

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ТЭО — тромбоэмболические осложнения.

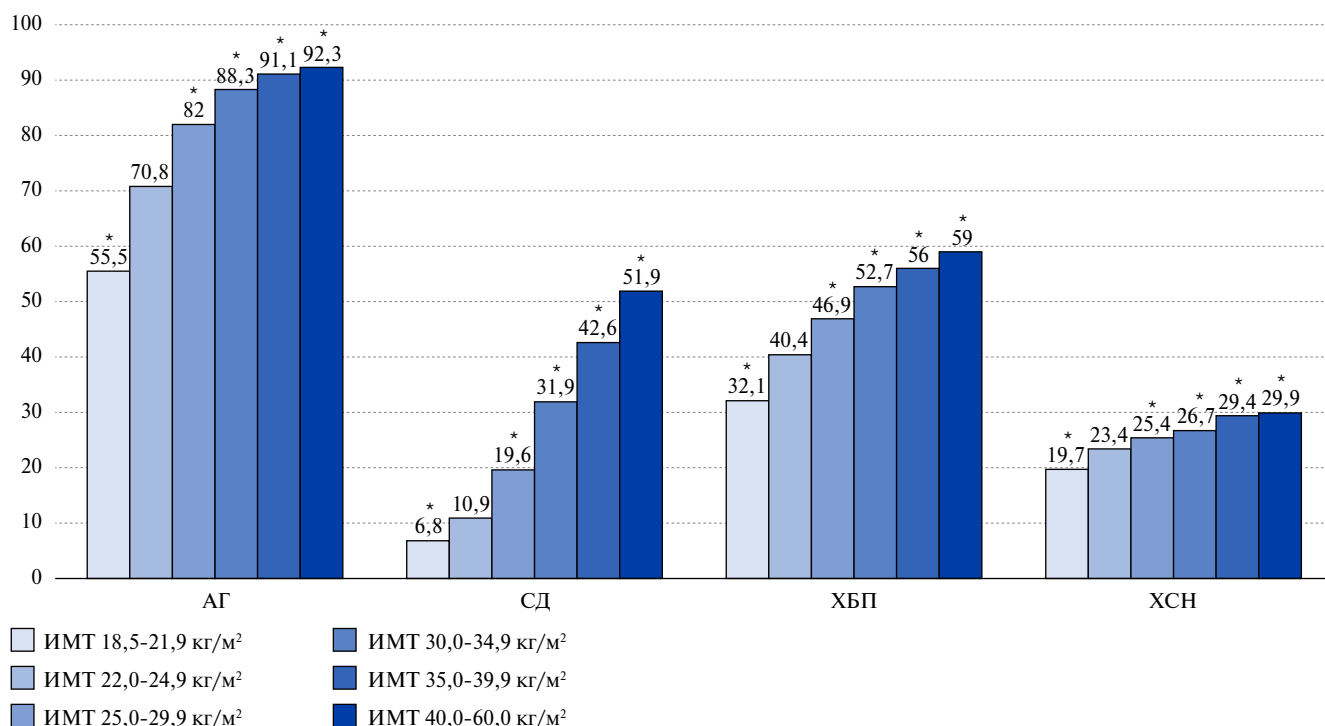


Рис. 1. Сравнительный анализ частоты коморбидных заболеваний у пациентов с ФП в зависимости от ИМТ (референсный диапазон ИМТ — 22,0-24,9 кг/м²).

Примечание: * — $p < 0,001$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек III-V стадий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) соответствующей стадии в зависимости от скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также данные о перенесенном ИИ и назначении АКТ, в т.ч. прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). Высоким трактовался риск ТЭО в случае наличия по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин.

Для последующего сравнительного анализа клинических характеристик пациентов с ФП в зависимости от ИМТ были выделены диапазоны его величин,

соответствующие нормальному весу (18,5-21,9 кг/м² и 22,0-24,9 кг/м² (принят в качестве референсного диапазона)), избыточному весу (25,0-29,9 кг/м²), ожирению первой, второй и третьей степени (30,0-34,9 кг/м², 35,0-39,9 кг/м² и 40,0-60,0 кг/м², соответственно) [13]. Выделение двух диапазонов в рамках категории нормального веса основано на результатах вышеуказанных метаанализов, демонстрирующих различия между ними в прогностическом отношении [11, 12].

Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10. Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлена

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты ИИ у пациентов с ФП в зависимости от ИМТ (%) (референсный диапазон ИМТ — 22,0-24,9 кг/м²)

Диапазоны величин ИМТ	Частота ишемического инсульта, %		
	Вся подгруппа	Мужчины	Женщины
18,5-21,9 кг/м ² (n=3558)	5,8	5,6	6,0
22,0-24,9 кг/м ² (n=8014)	6,1	6,8	5,6
25,0-29,9 кг/м ² (n=19565)	6,8*	7,2	6,5
30,0-34,9 кг/м ² (n=14591)	6,8*	7,0	6,8**
35,0-39,9 кг/м ² (n=6711)	6,6	6,5	6,6*
40,0-60,0 кг/м ² (n=3564)	5,9	6,3	5,7

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01.

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

с помощью критериев Шапиро-Уилка и Шапиро-Франкха. Для сравнительного анализа использовались двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Пороговым уровнем статистической значимости (p) принят 0,05.

Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Результаты

В выборке пациентов с ФП и ИМТ в диапазоне 18,5-60,0 кг/м² (n=56003, мужчины 41,0%) средний возраст составил 67,4±14,5 лет, средний риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc — 3,4±1,8 балла. Высоким риском ТЭО характеризовались 42243 (75,4%) человека, 3681 (6,6%) пациент перенес ИИ, диагноз АГ имели 45973 (82,1%), СД 2 типа — 14295 (25,5%), ХБП III-V стадий — 27111 (48,4%), ХСН — 14486 (25,9%) лиц. В 25058 (44,7%) случаях была назначена АКТ, в т.ч. в 13867 (24,8%) случаях ПОАК (дабигатраном или апиксабаном, или ривароксабаном), при этом среди пациентов с высоким риском ТЭО частота назначения антикоагулянтов/ПОАК составила 52,0%/27,8%.

В соответствии с выделенными диапазонами ИМТ сформированы 6 подгрупп: пациенты с нормальным весом и ИМТ 18,5-21,9 кг/м² (n=3558, 6,4%), нормальным весом и ИМТ 22,0-24,9 кг/м² (n=8014, 14,3%), избыточным весом (n=19565, 34,8%), ожирением первой (n=14591, 26,1%), второй (n=6711, 12,0%) и третьей степени (n=3564, 6,4%).

В таблице 1 представлены основные характеристики данных подгрупп пациентов. По сравнению с пациентами с нормальным весом и ИМТ 22,0-24,9 кг/м² лица с избыточным весом и ожирением первой-второй степени были старше, подгруппы с избыточным весом и ожирением характеризовались достоверно меньшим процентом мужчин, при этом более высокой долей как мужчин, так и женщин с высоким риском ТЭО. Напротив, пациенты с нормальным весом и ИМТ 18,5-21,9 кг/м² были моложе и отличались меньшей частотой мужчин и женщин с высоким риском ТЭО.

На рисунке 1 показаны результаты сравнительного анализа выделенных подгрупп пациентов по частоте наличия коморбидных заболеваний. Среди лиц с избыточным весом и ожирением первой-третьей степени по сравнению с лицами с нормальным весом и ИМТ 22,0-24,9 кг/м² было достоверно больше пациентов с АГ, СД 2 типа, ХБП III-V стадий и ХСН, в подгруппе лиц с нормальным весом и ИМТ 18,5-21,9 кг/м² прослеживалась обратная ситуация.

В таблице 2 отражена частота ИИ в выделенных подгруппах. В целом достоверно более высоким показателем по сравнению с лицами с нормальным весом и ИМТ 22,0-24,9 кг/м² характеризовались пациенты с избыточным весом и ожирением первой степени. При этом среди мужчин не было выявлено достоверных различий частоты ИИ между референсной и анализируемыми подгруппами, среди женщин она оказалась достоверно выше в подгруппах с ожирением первой и второй степени.

Для исключения значимого влияния возраста, с учетом показанных возрастных различий между подгруппами, частота ИИ в зависимости от ИМТ была определена у мужчин и женщин отдельных возрастных диапазонов: ≤64 лет, от 65 до 74 лет, ≥75 лет. Количество мужчин и женщин каждого возрастного диапазона и процент лиц с высоким риском ТЭО в подгруппах, выделенных в соответствии с ИМТ, представлены в таблице 3. Среди мужчин и женщин с избыточным весом и ожирением первой-третьей степени в возрастных диапазонах ≤64 лет и 65-74 лет доля лиц с высоким риском ТЭО достоверно была выше по сравнению с лицами с нормальным весом и ИМТ 22,0-24,9 кг/м², среди пациентов с нормальным весом и ИМТ 18,5-21,9 кг/м², наоборот, достоверно ниже.

Результаты сравнительного анализа частоты ИИ в разных половозрастных подгруппах пациентов в зависимости от ИМТ показаны на рисунке 2. Статистически достоверные различия показателя у мужчин были выявлены только в возрастном диапазоне ≤64 лет: пациенты с избыточным весом и ожирением второй степени характеризовались более высокой частотой ИИ по сравнению с лицами референсного диапазона ИМТ. У женщин в возрасте ≤64 лет достоверно более высокая частота ИИ

Таблица 3

Количество пациентов и доля лиц с высоким риском ТЭО в подгруппах, выделенных на основании половозрастных диапазонов и в соответствии с диапазонами ИМТ (n, %) (референсный диапазон ИМТ — 22,0-24,9 кг/м²)

Подгруппы пациентов	Диапазоны величин ИМТ					
	18,5-21,9 кг/м ²	22,0-24,9 кг/м ²	25,0-29,9 кг/м ²	30,0-34,9 кг/м ²	35,0-39,9 кг/м ²	40,0-60,0 кг/м ²
Мужчины						
≤64 лет, n	851	1579	3573	2333	970	561
65-74 лет, n	367	1099	2961	2074	810	323
≥75 лет, n	362	1121	2473	1121	304	87
Мужчины с высоким риском ТЭО						
≤64 лет, %	21,7*	27,7	41,2**	52,6**	63,4**	67,7**
65-74 лет, %	85,8*	91,7	94,5*	96,3**	97,2**	99,4**
≥75 лет, %	100	100	100	100	100	100
Женщины						
≤64 лет, n	999	1657	3190	2439	1292	913
65-74 лет, n	269	876	2984	3103	1853	1148
≥75 лет, n	710	1682	4384	3521	1482	532
Женщины с высоким риском ТЭО						
≤64 лет, %	9,9**	14,6	24,2**	34,6**	48,4**	57,9**
65-74 лет, %	83,6*	90,6	94,9**	96,9**	98,0**	98,8**
≥75 лет, %	100	100	100	100	100	100

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ТЭО — тромбозмозгоческие осложнения.

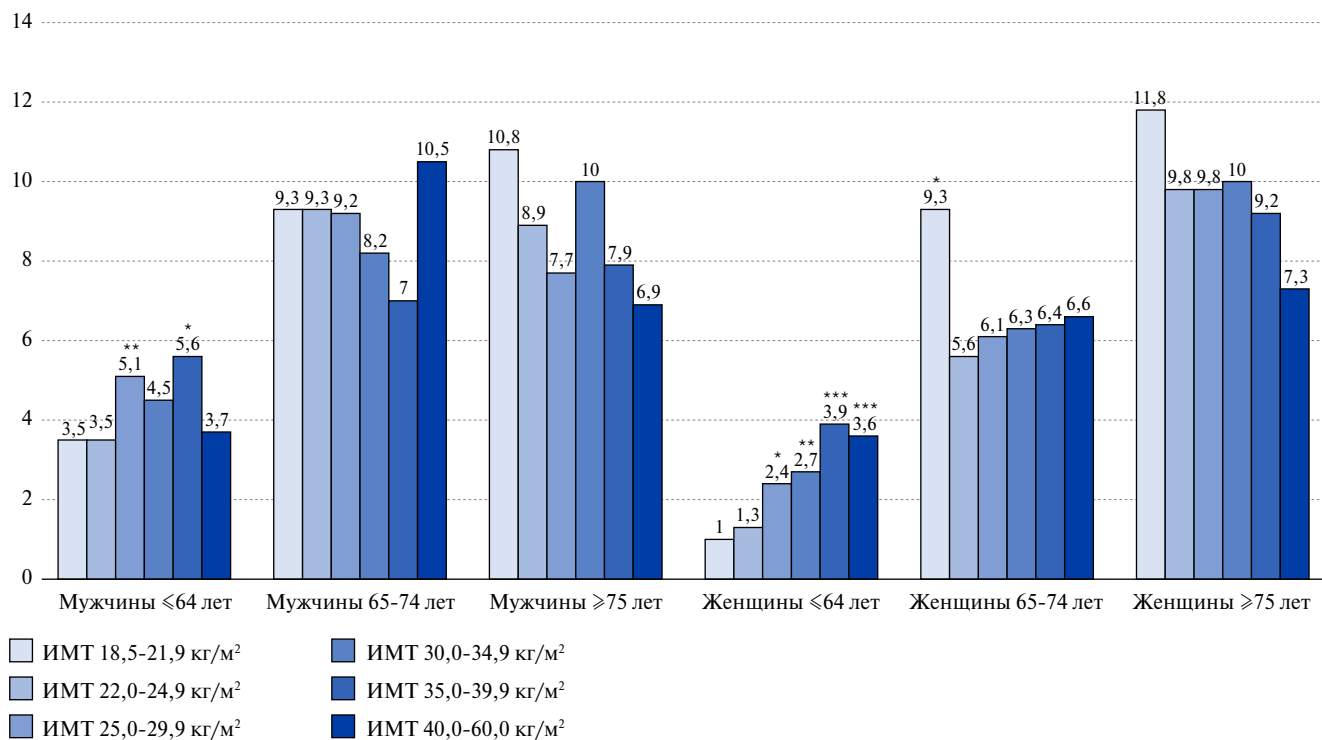


Рис. 2. Частота ИИ у пациентов с ФП в зависимости от ИМТ в разных половозрастных группах (референсный диапазон ИМТ — 22,0-24,9 кг/м²).

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

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

отмечена в подгруппах с избыточным весом и ожирением первой-третьей степени по сравнению с подгруппой с нормальным весом и ИМТ 22,0-24,9 кг/м²,

у женщин 65-74 лет — в подгруппе с нормальным весом и ИМТ 18,5-21,9 кг/м² по сравнению с референсной подгруппой. У пациентов в возрасте ≥75 лет об-

Таблица 4

**Сравнительный анализ частоты назначения антикоагулянтов пациентам
с ФП и высоким риском ТЭО в зависимости от ИМТ (%)
(референсный диапазон ИМТ — 22,0-24,9 кг/м²)**

Диапазоны величин ИМТ	Частота назначения АКТ в целом, %			Частота назначения ПОАК, %		
	Вся подгруппа	Мужчины	Женщины	Вся подгруппа	Мужчины	Женщины
18,5-21,9 кг/м ²	43,2***	42,7***	43,6	22,4**	19,3***	25,0
22,0-24,9 кг/м ²	47,9	49,4	46,6	25,8	25,5	26,1
25,0-29,9 кг/м ²	50,3**	53,4***	47,7	26,6	27,8*	25,7
30,0-34,9 кг/м ²	53,4***	56,5***	51,6***	29,0***	29,0**	29,0**
35,0-39,9 кг/м ²	56,4***	61,3***	54,2***	29,8***	31,8***	29,0*
40,0-60,0 кг/м ²	57,8***	62,3***	56,2***	31,4***	34,4***	30,4***

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

Сокращения: АКТ — антикоагулянтная терапия, ИМТ — индекс массы тела, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбозы и тромбоэмболии.

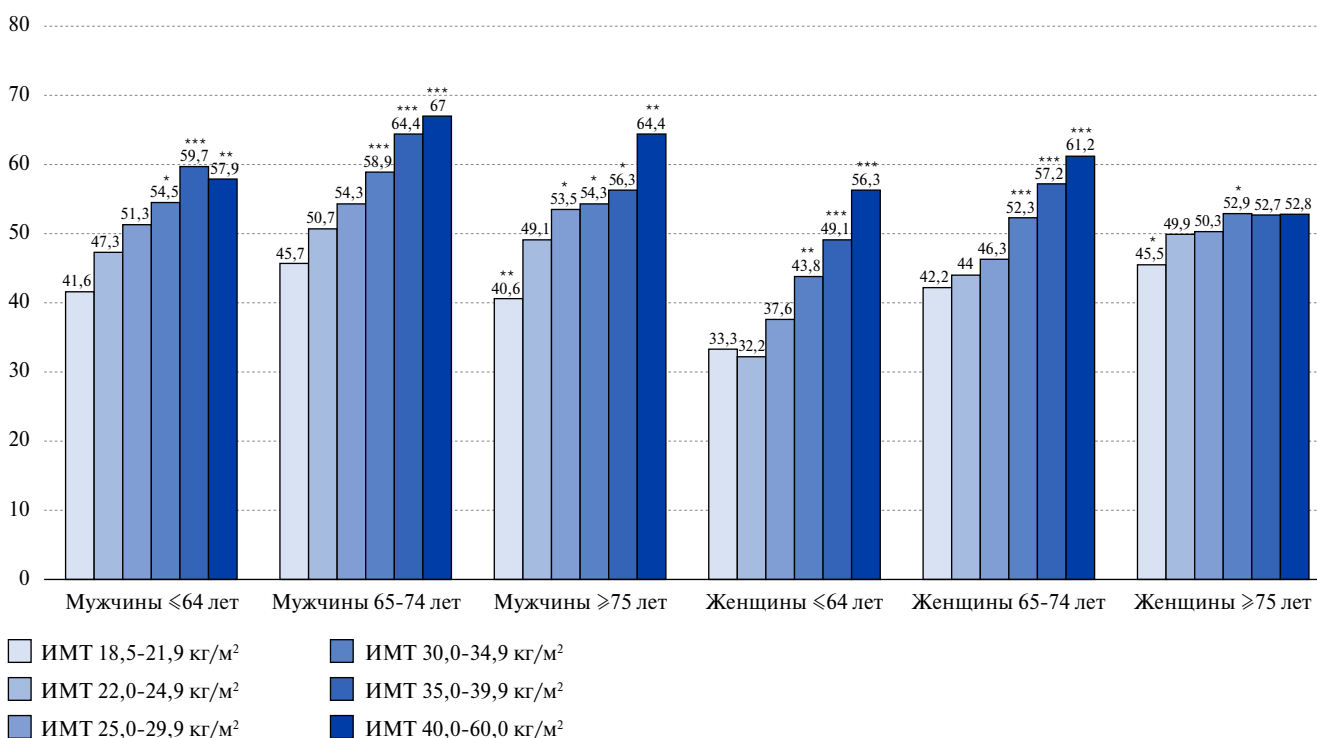


Рис. 3. Частота назначения АКТ пациентам с ФП и высоким риском ТЭО в зависимости от ИМТ в разных половозрастных группах (референсный диапазон ИМТ — 22,0-24,9 кг/м²).

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

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

рашает внимание тенденция к максимальной частоте ИИ при ИМТ 18,5-21,9 кг/м².

Частота назначения АКТ пациентам с ФП и высоким риском ТЭО в подгруппах, выделенных в соответствии с диапазонами ИМТ, представлена в таблице 4. Мужчинам с избыточным весом и ожирением первой-третьей степени, женщинам с ожирением первой-третьей степени АКТ, в т.ч. ПОАК, назначалась достоверно чаще по сравнению с лицами с нормальным весом и ИМТ 22,0-24,9 кг/м². Мужчинам с нормальным весом и ИМТ 18,5-21,9 кг/м² антикоа-

гулянты назначались достоверно реже по сравнению с референсной подгруппой. У женщин с нормальным весом и ИМТ 18,5-21,9 кг/м², а также избыточным весом частота назначения антикоагулянтов достоверно не отличалась от таковой в подгруппе с референсным диапазоном ИМТ.

На рисунке 3 отражена частота назначения АКТ пациентам с ФП и высоким риском ТЭО в различных половозрастных подгруппах в зависимости от ИМТ. Подтверждается более высокая частота назначения антикоагулянтов в подгруппах с избыточным

весом и ожирением первой-третьей степени по сравнению с референсной подгруппой, в большинстве половозрастных подгрупп различия статистически достоверны. Также обращает внимание достоверно более низкая частота назначения АКТ лицам ≥ 75 лет при ИМТ 18,5-21,9 кг/м².

Обсуждение

При анализе всей группы включенных в исследование пациентов с ФП обращает на себя внимание высокий процент лиц с избыточным весом (34,8%) и ожирением первой-третьей степени (44,4%), что сопоставимо с результатами ретроспективного наблюдательного исследования Петрищевой Е. Ю. и др. (2020) [3] и еще раз подтверждает вклад данного фактора в развитие аритмии [1, 2].

Выявленная в результате сравнительного анализа достоверно более высокая частота коморбидных заболеваний, таких как АГ, СД 2 типа, ХБП и ХСН, у пациентов с ФП в подгруппах с избыточным весом и ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом, объяснима наравне с возрастными различиями между подгруппами не вызывающей сомнения этиопатогенетической ролью данного фактора риска в развитии целого ряда ассоциированных состояний/заболеваний [13]. Эти клинические характеристики пациентов с ФП и избыточным весом/ожирением, соответствующие таковым в ранее выполненных исследованиях [2, 3], в свою очередь, определяют более высокий процент пациентов с высоким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc среди лиц в данных подгруппах.

Перед обсуждением результатов анализа частоты ИИ следует отметить, что одним из ограничений данного исследования являлось отсутствие возможности дифференцирования его этиопатогенетической составляющей, в т.ч. выделения ИИ кардиоэмболического или атеротромботического происхождения.

Анализ частоты ИИ у пациентов с ФП в зависимости от ИМТ как в целой группе, так и отдельно среди мужчин и женщин, не подтвердил факт ранее показанного "парадокса ИМТ" в данном контексте [2]. Напротив, женщины с ожирением первой-второй степени характеризовались достоверно большей величиной показателя по сравнению с подгруппой с ИМТ 22,0-24,9 кг/м².

Для исключения значимого влияния возраста на частоту ИИ и, соответственно, минимизации возможных методологических ошибок при проведении анализа были выделены половозрастные подгруппы пациентов с ФП. Полученные нами данные демонстрируют отсутствие достоверно более низких значений частоты ИИ у лиц с избыточным весом и ожирением в каждой из рассматриваемых подгрупп пациентов с ФП. Наоборот, в отношении пациентов ≤ 64 лет получены доказательства статистически значимой более высокой частоты ИИ в случае избыточ-

ного веса и ожирения по сравнению с подгруппами с нормальным весом, что, вероятно, может являться дополнительным аргументом при принятии решения о назначении АКТ при классе показаний ПА и невысоком риске кровотечений.

Следует отметить ранее доказанный результатами метаанализа проспективных исследований более значимый вклад избыточного веса и ожирения в риск смерти от всех причин именно у лиц молодого и среднего возраста по сравнению с пациентами старших возрастных групп [12].

С другой стороны, выделение в рамках нормального веса двух диапазонов ИМТ позволило выявить достоверные различия частот ИИ между данными подгруппами среди женщин 65-74 лет и тенденцию к более высокой частоте показателя при ИМТ 18,5-21,9 кг/м² среди пациентов ≥ 75 лет. Данный факт подтверждает неоднородность "нормальных значений" ИМТ в отношении ассоциированного риска сердечно-сосудистых событий и смерти [10-12] и определяет необходимость более тщательной клинической оценки и строгого соблюдения клинических рекомендаций при ведении пациентов с ФП и ИМТ < 22 кг/м². Особое внимание в этом контексте заслуживают пациенты старших возрастных групп (≥ 75 лет) с учетом показанного нами достоверно более низкого процента назначения им АКТ.

Частоту назначения АКТ в целом в группе при наличии класса показаний I (52,0%) можно охарактеризовать как неудовлетворительную. Безусловно, она может существенно различаться в отдельных субъектах Российской Федерации, а также между когортами амбулаторных и стационарных пациентов в соответствующих исследованиях [17], вместе с тем по данным Мареева Ю. В. и др. (2022) по состоянию на 2017г среди российских пациентов с ФП и абсолютными показаниями к назначению АКТ только 23,9% лиц получали антикоагулянты [18].

Анализ частоты назначения АКТ в зависимости от ИМТ как в целом, так и во всех половозрастных подгруппах выявил более высокий показатель у лиц с ожирением по сравнению с пациентами с ИМТ 22,0-24,9 кг/м², что во многом объясняется большей долей лиц с высоким риском ТЭО. Вполне вероятно, данный факт у пациентов возрастных групп 65-74 лет и ≥ 75 лет может быть одной из причин отсутствия достоверно более высоких значений частоты ИИ при избыточном весе и ожирении. Вместе с тем эти результаты подчеркивают значимость выявленной нами ассоциации ожирения и частоты ИИ у пациентов ≤ 64 лет, позволяя предполагать независимый от других предикторов вклад ожирения в величину риска ТЭО.

Безусловно, данное исследование имеет и другие ограничения, в т.ч. определяющиеся спецификой формирования выборки данных для последующего анализа и ретроспективным характером последне-

го. Также следует отметить отсутствие среди изучаемых параметров косвенных и прямых показателей висцеральной жировой ткани, что не позволило оценить взаимосвязь между наличием/отсутствием висцерального ожирения и частотой ИИ. Кроме того, в рамках данного анализа невозможно было установить причинно-следственную взаимосвязь между наличием ФП и ИИ, а также последовательность развития последнего по отношению к дебюту аритмии.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют отсутствие достоверного "парадокса ИМТ" или "обратной" эпидемиологии ожирения в контексте взаимосвязи частоты ИИ и величины ИМТ у пациентов с ФП. Выявленная у лиц ≤ 64 лет более высокая частота ИИ в случае избыточного веса и ожирения по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ является аргументом для проведения проспективных наблюдательных исследований с целью установления не-

зависимого от других факторов вклада ожирения в частоту развития ТЭО. Данные факты подчеркивают необходимость оценки и отражения в первичной медицинской документации ИМТ, желательно в совокупности с косвенным показателем висцерального ожирения (окружность талии), для оптимизации риск-стратификации и индивидуализации терапевтических стратегий.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе Центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Литература/References

- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):109-14. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):109-14. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
- Wong C, Sullivan T, Sun M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):139-52. doi:10.1016/j.jacep.2015.04.004.
- Petrishcheva EY, Ionin VA, Bliznuk OI, et al. Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(4):391-9. (In Russ.) Петрищева Е.Ю., Ионин В.А., Близнук О.И. и др. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):391-9. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399.
- Drapkina OM, Nikolaeva MV. Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):582-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;7(7):178-84. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. Российский кардиологический журнал. 2017;7(7):178-84. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
- Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96-105. doi:10.14341/omet12809.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Baranova EI, Pavlova VA, Ionin VA, et al. Atrial fibrillation and CHA2DS2VASc score of 1 — is there a problem in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3738. (In Russ.) Баранова Е.И., Павлова В.А., Ионин В.А. и др. Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA2DS2VASc — существует ли проблема в клинической практике? Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3738. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738.
- Liu X, Guo L, Xiao K, et al. The obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation: Evidence from an exposure-effect analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*. 2019;1-15. doi:10.1111/obr.12970.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Druzhilova OY. "Obesity paradoxes": main causes of an "inverse" cardiovascular epidemiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):92-8. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. "Парадоксы ожирения": основные причины формирования "обратной" кардиоваскулярной эпидемиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-92-98.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
- Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
- Polshakova IL, Povetkin SV, Gaponov AY. "The obesity paradox" in patients with atrial fibrillation according to the results of the REKUR-AF study. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(4):63-9. doi:10.3897/rppharmacology.778134.
- Chu C, Lee W, Hsu P, et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine*. 2016;95(11):e2874. doi:10.1097/MD.0000000000002874.
- Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(2):8-20. (In Russ.) Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022;2(2):8-20. doi:10.37489/2782-3784-myrd-13.
- Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:83-96. (In Russ.) Решетко О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. Качественная клиническая практика. 2019;1:83-96. doi:10.24411/2588-0519-2019-10066.
- Mareev YV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12-9. (In Russ.) Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997.

Нарушения биомеханики восходящего отдела аорты при пограничном расширении и аневризме

Врублевский А. В., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Саушкин В. В., Сазонова С. И.

Цель. Сравнительный анализ нарушений биомеханики восходящего отдела аорты (ВА) при пограничном расширении и аневризме с помощью посегментной ультразвуковой оценки деформационных характеристик аортальной стенки.

Материал и методы. Обследованы 15 больных с пограничным расширением (40-49 мм) ВА и 17 больных с аневризмой (≥ 50 мм) ВА. Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев (ВА <40 мм). Всем обследованным выполнена 2D мультиплановая чреспищеводная эхокардиография с визуализацией грудного отдела аорты (ГА) на всем протяжении. С помощью технологии 2D speckle-tracking рассчитывали глобальный пиковый систолический циркумференциальный стрейн (GCS, %), GCS, нормализованный к пульсовому артериальному давлению (ПАД) (GCS/ПАД) и β_2 индекс жесткости аортальной стенки на четырех уровнях ГА: синусы Вальсальвы, синотубулярное соединение, средний сегмент ВА и нисходящая аорта.

Результаты. У лиц контрольной группы при диаметре ГА 26,6 мм (25,2; 28,4) выявлена однонаправленная равномерная деформация GCS 9,7% (8,4; 11,7), GCS/ПАД 18,4 (14,9; 20,6) и равномерная жесткость β_2 5,9 (4,8; 6,7) аортальной стенки во всех сегментах ГА. У больных с пограничным расширением и аневризмой ВА происходило пропорционально значимое снижение показателей деформации вплоть до отрицательных значений и увеличение жесткости аортальной стенки по направлению от фиброзного кольца аортального клапана к нисходящему отделу ГА с максимумом в зоне наибольшей дилатации. Показатели деформации и жесткости аортальной стенки во всех сегментах ГА у больных с пограничным расширением и аневризмой ВА не различались ($p > 0,05$). Диаметр ВА в зоне максимальной дилатации у больных с аневризмой был статистически значимо выше, чем у больных с пограничным расширением, составляя 52 мм (51; 55) и 47 мм (45; 48), $p < 0,001$, соответственно. Выявлена обратная корреляция между диаметром ВА в зоне максимальной дилатации и показателями деформации (GCS: $r = -0,61$; $p < 0,001$ и GCS/ПАД: $r = -0,62$; $p < 0,001$) и прямая корреляция с β_2 индексом жесткости аортальной стенки ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Заключение. Оценка биомеханики стенки аорты наряду с диаметром ВА имеет самостоятельное диагностическое значение при выборе индивидуальной хирургической стратегии у больных с пограничным расширением и аневризмой ВА.

Ключевые слова: аневризма восходящей аорты, грудной отдел аорты, 2D speckle-tracking чреспищеводная эхокардиография, глобальный циркумференциальный стрейн.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в НИИ кардиологии Томского НИМЦ за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00160 "Исследование механизмов изменения эластико-тонических свойств грудного отдела аорты при дилатации различного генеза с помощью экспериментальных, клеточно-молекулярных и лучевых методов исследования", <https://rscf.ru/project/21-15-00160/>.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Врублевский А. В.* — д.м.н., с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-7981-8547, Панфилов Д. С. — д.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Козлов Б. Н. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Саушкин В. В. — к.м.н., с.н.с. отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-5564-3802, Сазонова С. И. — д.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0003-2799-3260.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): avr@cardio-tomsk.ru

АД — артериальное давление, ВА — восходящая аорта, ГА — грудная аорта, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, GCS — глобальный пиковый систолический циркумференциальный стрейн.

Рукопись получена 11.02.2023

Рецензия получена 19.03.2023

Принята к публикации 22.03.2023



Для цитирования: Врублевский А. В., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Саушкин В. В., Сазонова С. И. Нарушения биомеханики восходящего отдела аорты при пограничном расширении и аневризме. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5365. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5365. EDN UKOGDF

Disturbances of the ascending aorta biomechanics in moderate dilatation and aneurysm

Vrublevsky A. V., Panfilov D. S., Kozlov B. N., Saushkin V. V., Sazonova S. I.

Aim. To compare disturbances of the ascending aorta (AA) biomechanics in patients with moderate dilatation and aneurysm using segmental aortic strain ultrasound.

Material and methods. Fifteen patients with moderate AA dilatation (40-49 mm), 17 patients with AA aneurysm (≥ 50 mm) and 11 healthy volunteers (AA <40 mm) were examined using 2D multiplane transesophageal echocardiography (TEE). The entire thoracic aorta (TA) was assessed. Using 2D speckle-tracking TEE, global peak systolic circumferential strain (GCS, %), global peak systolic circumferential strain normalized to pulse pressure (GCS/PP) and aortic stiffness (β_2) index at 4 TA levels (sinuses of Valsalva, sinotubular junction, mid-ascending aorta, descending aorta) were calculated.

Results. In healthy volunteers with TA diameter of 26,6 mm (25,2; 28,4) unidirectional uniform GCS of 9,7% (8,4; 11,7), GCS/PP of 18,4 (14,9; 20,6) and uniform aortic stiffness (β_2) 5,9 (4,8; 6,7) in all TA segments were revealed. There was a proportionally significant decrease in deformation parameters up to negative values and an increase of the ascending aortic wall stiffness from the aortic

annulus to the descending aorta with a maximum in the highest dilatation zone in patients with moderate dilatation and aneurysm. Moreover, in these patients aortic wall strain and stiffness did not differ in all TA segments ($p > 0,05$). The AA diameter in maximum dilatation zone in patients with aneurysm was significantly higher than in patients with moderate dilatation — 52 mm (51; 55) versus 47 mm (45; 48), $p < 0,001$, respectively. An inverse correlation between the AA diameter in maximum dilatation zone and aortic strain (GCS: $r = -0,61$; $p < 0,001$ and GCS/PP: $r = -0,62$; $p < 0,001$) and a direct correlation with the aortic stiffness (β_2) index ($r = 0,56$; $p < 0,05$) were revealed.

Conclusion. Assessment of the aortic biomechanics along with the AA diameter has an independent diagnostic value when choosing an individual surgical strategy in patients with moderate dilatation and AA aneurysm.

Keywords: ascending aorta aneurysm, thoracic aorta, 2D speckle-tracking transesophageal echocardiography, global circumferential strain.

Relationships and Activities. The study was carried out at the Research Institute of Cardiology of the Tomsk NIMC at the expense of the grant of the Russian Scientific Foundation No. 21-15-00160 "Investigation of the mechanisms of changing the elastic-ionic properties of the thoracic aorta during dilation of various genesis using experimental, cellular-molecular and radiation research methods", <https://rscf.ru/project/21-15-00160/>.

Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Vrublevsky A. V.* ORCID: 0000-0002-7981-8547, Panfilov D. S. ORCID: 0000-0003-2201-350X, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Saushkin V. V. ORCID: 0000-0001-5564-3802, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260.

*Corresponding author:
avr@cardio-tomsk.ru

Received: 11.02.2023 **Revision Received:** 19.03.2023 **Accepted:** 22.03.2023

For citation: Vrublevsky A. V., Panfilov D. S., Kozlov B. N., Saushkin V. V., Sazonova S. I. Disturbances of the ascending aorta biomechanics in moderate dilatation and aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5365. doi:10.15829/1560-4071-2023-5365. EDN UKOGDF

Ключевые моменты

- По данным 2D speckle-tracking чреспищеводной эхокардиографии у здоровых лиц наблюдается однонаправленная равномерная деформация и равномерная жесткость аортальной стенки во всех сегментах грудной аорты.
- У больных с пограничным расширением и аневризмой восходящей аорты происходит пропорционально значимое снижение показателей деформации вплоть до отрицательных значений и увеличение жесткости аортальной стенки с максимумом в зоне наибольшей дилатации.
- Оценка биомеханики стенки аорты наряду с диаметром восходящей аорты имеет самостоятельное диагностическое значение при определении показаний к хирургическому лечению.

Key messages

- According to 2D speckle-tracking transesophageal echocardiography, healthy volunteers have unidirectional uniform strain and uniform stiffness of the aortic wall in all segments of the thoracic aorta.
- There is a significant proportional decrease in strain parameters up to negative values and an increase of the ascending aortic wall stiffness with a maximum in the highest dilatation zone in patients with moderate dilatation and aneurysm.
- Assessment of the aortic biomechanics along with the ascending aorta diameter has an independent diagnostic value in determining indications for surgical treatment.

Острое расслоение и разрыв аортальной стенки часто являются фатальными осложнениями, профилактика которых возможна только при своевременном хирургическом вмешательстве. В настоящее время во всех клинических руководствах и рекомендациях в качестве критерия принятия решения о резекции аневризмы используется диаметр восходящей аорты (ВА), превышающий 5,5 см [1, 2]. В то же время следует отметить, что аневризмы с диаметром, превышающим этот хирургический порог, могут длительно оставаться стабильными, и наоборот, при диаметре дилатированной ВА <4,5 см известны случаи разрыва аортальной стенки, частота которых, по данным литературы, составляет ~40% [3-5]. В связи с этим, по мнению многих исследователей, необходим поиск новых дополнительных критериев для выявления больных, подверженных риску расслоения или разрыва аортальной стенки [4-8].

Аневризма ВА — это постоянно эволюционирующая структура, т.к. и геометрия, и свойства ткани аортальной стенки изменяются по мере роста аневризмы. Гистологические исследования показали, что аневризмы ВА возникают в результате патологи-

ческого ремоделирования стенки сосуда, при котором наиболее часто происходит активация матричных металлопротеиназ, истончение и фрагментация эластических пластин, апоптоз гладкомышечных клеток, отложение коллагена и накопление внеклеточных гликозаминогликанов [3, 5]. Тканевое ремоделирование прогрессирует с увеличением диаметра аорты и изменяет биомеханические свойства аортальной стенки, приводя к утрате эластико-тонических свойств и повышению жесткости [3, 5, 6, 8]. Разрыв и расслоение аорты происходят в результате полной утраты механической прочности аортальной стенки [3, 5]. Ряд исследователей считают, что нарушение биомеханики стенки аорты, в частности, способности к деформации, может быть информативным маркером её гистологической целостности [3-8]. Согласно их мнению, биомеханические характеристики аортальной стенки могут являться более чувствительным показателем риска аорто-ассоциированных осложнений, чем только размер аорты [3-8].

Длительный период времени основным ограничением для использования показателей биомеханики в прогнозировании риска аорто-ассоциированных осложнений аневризм ВА являлось отсутствие неинвазивного метода измерения биомеханических

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Пограничное расширение восходящей аорты	Аневризма восходящей аорты
Объем выборки, (n)	15	17
Мужчины, (n, %)	12 (80)	5 (29)
Женщины, (n, %)	3 (20)	12 (71)
Средний возраст, годы	62 (57; 69)	67 (60; 72)
Дисплазия соединительной ткани, (n, %)	2 (13)	6 (35)
Ишемическая болезнь сердца, (n, %)	8 (53)	10 (59)
Постинфарктный кардиосклероз, (n, %)	2 (13)	2 (12)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, (n, %)	5 (33)	1 (6)
Шунтирование коронарных артерий в анамнезе, (n, %)	3 (20)	–
Артериальная гипертензия (АД >140/90 мм рт.ст.), (n, %)	15 (100)	15 (88)
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, (n, %)	1 (7)	2 (12)
Хроническая болезнь почек, 3-5 стадия (клиренс креатинина <60 мл/мин/м ²), (n, %)	1 (7)	5 (29)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²), (n, %)	5 (33)	4 (23)
Сахарный диабет, тип 2 или нарушение толерантности к глюкозе, (n, %)	1 (7)	3 (17)
Курение, (n, %)	10 (66)	5 (29)
Дислипидемия, (n, %)	13 (86)	5 (29)
Атеросклеротические бляшки в грудном отделе аорты:		
высота <3 мм (n, %)	6 (40)	10 (59)
высота >3 мм (n, %)	7 (46)	2 (12)
Стенозы сонных артерий <50% (n, %)	13 (86)	7 (41)
Стенозы сонных артерий ≥50% (n, %)	–	1 (6)
Стенозы бедренных артерий <50% (n, %)	9 (60)	6 (35)
Стенозы бедренных артерий ≥50% (n, %)	1 (7)	–
Диаметр восходящей аорты в зоне максимальной дилатации, мм	47 (45; 48)	52 (51; 55)
Аортальный клапан:		
двухстворчатый, (n, %)	3 (20)	6 (35)
трехстворчатый, (n, %)	12 (80)	11 (65)
Трансаортальный градиент давления:		
пиковый, мм рт.ст.	8 (7; 12)	15 (11; 18)
средний, мм рт.ст.	4 (4; 6)	8 (5; 10)
Аортальная регургитация:		
степень 0, (n, %)	3 (20)	3 (17)
степень 1, (n, %)	9 (60)	9 (53)
степень 2, (n, %)	3 (20)	5 (29)
Фракция выброса левого желудочка, %	62 (60; 64)	65 (61; 68)

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела.

свойств стенки аорты *in vivo*. В последние годы наблюдается интерес к оценке биомеханики стенки ВА в клинических условиях благодаря внедрению новой технологии 2D (двухмерной) speckle-tracking чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ), позволяющей рассчитывать циркумференциальный стрейн ткани (деформацию по окружности) [8, 9]. Speckle-tracking ("след пятна") — это эхокардиографический метод визуализации, который позволяет измерять движение миокарда, используя естественные спекл-паттерны в ткани, создаваемые ультразвуковым лучом во время серошкальной визуализации сердца. Движение спеклов во время систолы и диастолы позволяет рассчитать деформацию миокарда в продольном, радиальном и циркумференциальном

направлениях. Для оценки глобальной деформации по окружности сосудистой стенки была экстраполирована ультразвуковая модель оценки циркумференциального и радиального стрейна миокарда левого желудочка (ЛЖ) по короткой оси, которая хорошо изучена и апробирована в клинических условиях в течение длительного времени [10]. Кроме того, в экспериментальном исследовании Petrini J, et al. [11] получены данные о высокой точности 2D speckle-tracking ЧПЭхоКГ в количественной оценке деформационных характеристик аортальной стенки при сравнении с сономикрометрией.

Суммируя вышеизложенное, мы предположили, что 2D ЧПЭхоКГ с использованием технологии speckle-tracking может быть использована для оценки

циркумференциального стрейна стенки ВА во время сердечного цикла. Вероятно, это исследование будет первым шагом к определению возможности использования показателей деформации аортальной стенки, полученных при эхокардиографическом отслеживании спеклов, в качестве дополнительного критерия при стратификации риска осложнений у больных с аневризмами ВА и принятии решения о необходимости хирургического лечения.

Целью исследования являлся сравнительный анализ нарушений биомеханики восходящего отдела аорты при пограничном расширении и аневризме с помощью посегментной ультразвуковой оценки деформационных характеристик аортальной стенки.

Материал и методы

В исследование включено 43 человека (28 мужчин и 15 женщин): 1 группа — 11 здоровых добровольцев, все мужчины (средний возраст 39 (37; 47) лет, диаметр ВА <40 мм), у которых при обследовании не выявлено факторов риска и признаков сердечно-сосудистых заболеваний; 2 группа — 15 больных с пограничным расширением ВА (средний возраст 62 (57; 69) лет, диаметр ВА 40–49 мм) и 3 группа — 17 больных с аневризмой ВА без признаков расслоения аортальной стенки (средний возраст 67 (60; 72) лет, диаметр ВА ≥50 мм). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Мультиплановая 2D ЧПЭхоКГ выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, принципами Хельсинкской декларации и одобрена комитетом по биомедицинской этике (протокол № 213 от 12.05.2021г). Все больные и лица контрольной группы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись абсолютные противопоказания к выполнению ЧПЭхоКГ, фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия, стеноз аортального клапана, аортальная регургитация >2 степени, кардиомиопатии, фракция выброса ЛЖ <50% и отказ больного от исследования.

Мультиплановую 2D ЧПЭхоКГ выполняли натощак на ультразвуковой диагностической системе экспертного класса Epiq 7G (Philips) с помощью матричного чреспищеводного датчика X8-2t. Интубацию пищевода осуществляли в положении пациента лежа на левом боку после местной анестезии слизистой ротоглотки (лидокаин 10%, спрей). Визуализировали восходящий отдел, доступные для локализации участки дуги и весь нисходящий отдел грудной аорты (ГА) в продольном и поперечном сечениях по стандартному протоколу, применяя технологию сканирования xPlane [12]. Оценивали анатомическое строение аортального клапана и степень (1–4) аортальной регургитации. В импульсно-волновом доплеровском режиме регистрировали кровотоки в выносящем тракте

ЛЖ. Ход исследования записывали в виде серии видеоклипов на жесткий диск прибора с последующей off-line обработкой на рабочей станции QLab, версия 15.5 (Philips). Во время исследования синхронно регистрировали электрокардиограмму во II модифицированном отведении и измеряли систолическое артериальное давление (АД) (САД, мм рт.ст.) и диастолическое АД (ДАД, мм рт.ст.) на правом плече осциллометрическим методом автоматическим сфигмоманометром M2 Basic (Omron). Пульсовое АД (ПАД, мм рт.ст.) рассчитывали как $ПАД = САД - ДАД$.

Для выполнения 2D speckle-tracking исследования получали четкие серошкальные поперечные срезы ВА на уровне синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения, бифуркации легочной артерии, а также поперечный срез нисходящего отдела ГА в стандартной точке на глубине 25–30 см от резцов. Все ультразвуковые срезы ГА получены на оптимальной частоте кадров (55–60 Гц), имели четкие контуры комплекса интима-медия и адвентиции и были записаны вне зоны атеросклеротических бляшек.

Измеряли диаметр (мм) ВА на уровне фиброзного кольца аортального клапана, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения, бифуркации легочной артерии и нисходящей аорты в проксимальном сегменте, который индексировали к площади поверхности тела. Рассчитывали глобальный пиковый систолический циркумференциальный стрейн Лагранжа (Global circumference strain, GCS, %) в ВА на уровне фиброзного кольца аортального клапана, синотубулярного соединения, бифуркации легочной артерии и в проксимальном сегменте нисходящей аорты, применяя апробированную модель для ЛЖ по короткой оси (рис. 1). При этом выполнялась максимально точная трассировка внутреннего контура зоны интереса по поверхности комплекса интима-медия, а внешнего контура — по наружной границе адвентиции. Согласно данной модели, поперечный срез аорты делился на 6 условных сегментов, в каждом из которых программный модуль рассчитывал локальный стрейн с последующей суммацией и предоставлением информации о глобальном стрейне по всей окружности. Допплерографически рассчитанное время закрытия аортального клапана по спектру кровотока в выносящем тракте ЛЖ выставляли в программе вручную. Программное обеспечение автоматически рассчитывало время достижения пикового систолического циркумференциального стрейна (Time to peak, TTP, мс) и изменение площади поперечного сечения аорты (Fraction area change, FAC, %) в течение сердечного цикла. Затем рассчитывали GCS, нормализованный к ПАД ($GCS/ПАД \cdot 100$), и индекс жесткости β_2 аортальной стенки, предложенный Oishi Y, et al. [13], по формуле: $\ln(САД/ДАД)/GCS \cdot 100$.

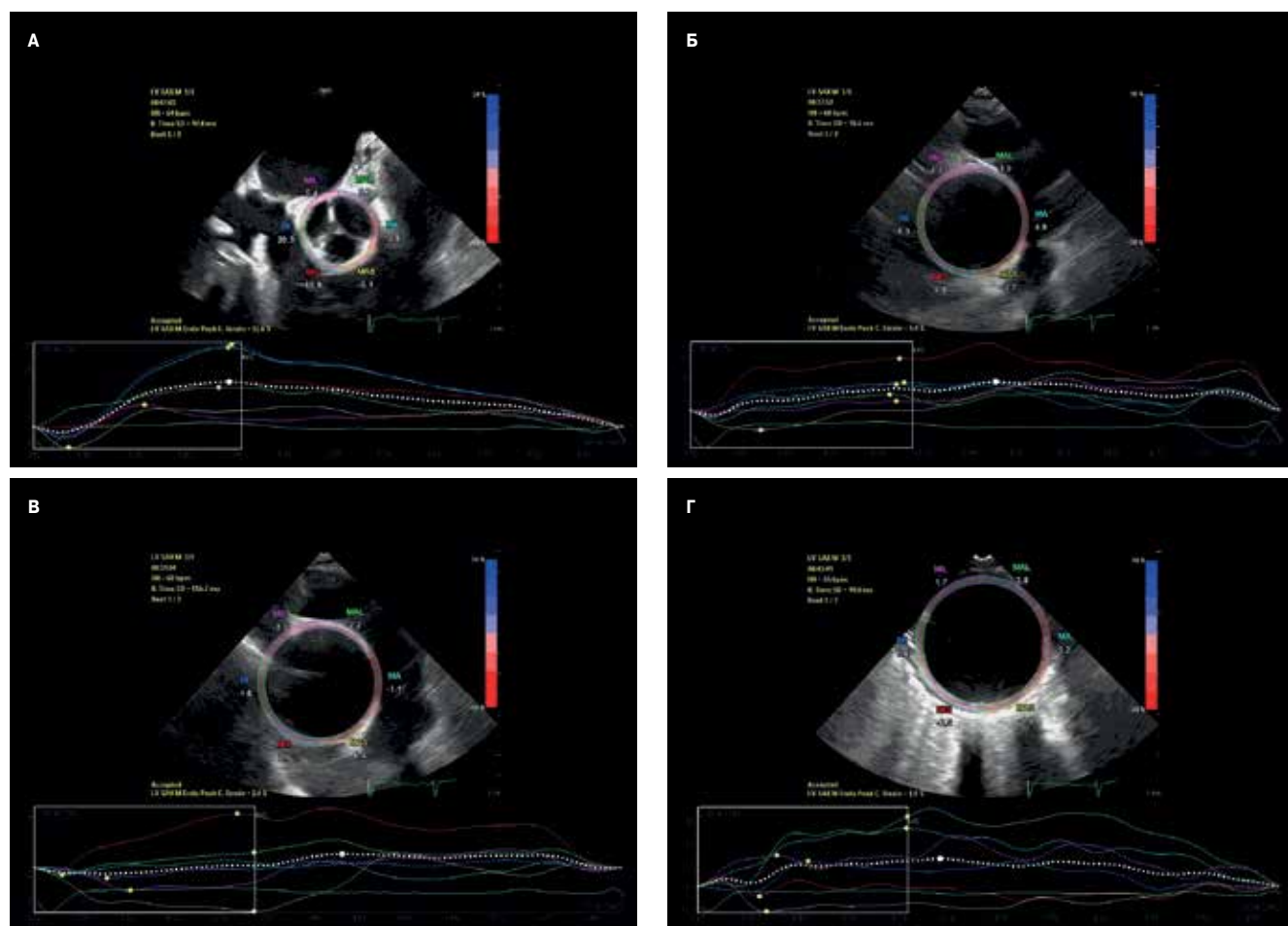


Рис. 1. Пример посегментного анализа глобального циркуференциального стрейна (GCS) аортальной стенки у больной Т., 67 лет с аневризмой ВА при 2D speckle-tracking ЧПЭхоКГ. **А** — синусы Вальсальвы: диаметр 33 мм, GCS = 11%; **Б** — синотубулярное соединение: диаметр 47 мм, GCS = 5,4%; **В** — максимальная дилатация ВА (уровень бифуркации легочной артерии): диаметр 60 мм, GCS = 2,0%; **Г** — проксимальный сегмент нисходящего отдела ГА: диаметр 31 мм, GCS = 1,5%.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc.). Вид распределения выборки оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая отсутствие нормального распределения выборки, данные представляли как медиана и квартили — Me [Q1; Q3]. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий Краскела-Уоллиса. Апостериорные попарные групповые сравнения проводили с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Взаимосвязь между диаметром ВА в зоне максимальной дилатации с показателями глобального циркуференциального стрейна и жесткости аортальной стенки оценивали с помощью корреляционного анализа, который проводился путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У здоровых добровольцев (группа 1) не выявлено отклонений от нормальных значений размеров ГА

на всем протяжении и наблюдался однонаправленный равномерный циркуференциальный стрейн аортальной стенки во всех сегментах, составляя 9,7% (8,4; 11,7) и 18,4 (14,9; 20,6) при нормализации показателя к уровню ПАД (табл. 2). Также у здоровых лиц наблюдалось равномерное изменение площади поперечного сечения всех сегментов ГА на протяжении сердечного цикла и более низкий показатель жесткости аортальной стенки при сравнении с больными с пограничным расширением (группа 2) и аневризмой ВА (группа 3), соответственно.

Из 32 обследованных больных с дилатацией и аневризмой ВА у 8 (25%) основным диагнозом была дисплазия соединительной ткани, у 18 (56%) — ишемическая болезнь сердца, у 6 (19%) — гипертоническая болезнь. Установлено, что у больных в группах 2 и 3 показатели деформации (GCS, GCS/ПАД) аортальной стенки и изменения площади поперечного сечения (FAC) в зоне максимальной дилатации ВА были статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев (табл. 2). Аналогичная тенденция на-

Таблица 2

**Показатели системного АД, морфометрии,
деформации и жесткости восходящего отдела ГА у здоровых лиц и больных
с пограничным расширением и аневризмой при ЧПЭхоКГ**

Ультразвуковые срезы грудного отдела аорты		Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=17)	Критерий Краскела- Уоллиса	Апостериорные сравнения по критерию Данна с поправкой Холма		
						P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Фиброзное кольцо аортального клапана	Диаметр, мм	20 (19; 21)	22 (20; 24)	21 (20; 22)	H=5,24; p=0,073	=0,024	=0,138	=0,406
Синусы Вальсальвы	Диаметр, мм	32 (29; 36)	40 (36; 45)	39 (37; 42)	H=14,25; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,623
	GCS, %	12,2 (9,9; 13,4)	8,7 (5,7; 12,9)	8,9 (6,6; 11,7)	H=4,36; p=0,112	=0,069	=0,066	=0,651
	GCS/ПАД	20,2 (17; 28,6)	12,7 (9,5; 18,2)	12,5 (10,6; 20,5)	H=8,38; p=0,015	=0,003	=0,032	=0,664
	FAC, %	24,3 (17,9; 27,6)	5,8 (1,4; 15,3)	7,5 (3,7; 12,7)	H=14,12; p<0,001	=0,002	<0,001	=0,484
	ТПР, мсек	125,7 (80,6; 202,3)	122,8 (76,3; 161,1)	115,7 (78,2; 137,3)	H=0,355; p=0,837	=0,659	=0,655	=0,664
	β ₂ индекс жесткости по Oishi T [13]	4,8 (3,6; 5,3)	6,5 (4,6; 9,3)	7,3 (5,1; 8,1)	H=6,71; p=0,035	=0,021	=0,023	=0,955
Синотубулярное соединение	Диаметр, мм	29 (26; 30)	41 (39; 44)	42 (40; 47)	H=25,16; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,086
	GCS, %	8,4 (5,6; 10)	4,6 (2,9; 7,2)	8,3 (4,9; 9,5)	H=5,93; p=0,092	=0,016	=0,605	=0,086
	GCS/ПАД	14,7 (10,9; 18,6)	8,2 (4,5; 11,6)	9,6 (8,2; 12,2)	H=11,46; p=0,003	=0,001	=0,024	=0,136
	FAC, %	20,1 (13,1; 22,5)	9,1 (4,7; 14,1)	2,9 (1,5; 16,2)	H=9,87; p=0,007	<0,001	=0,023	=0,438
	ТПР, мсек	119,4 (74,9; 214,3)	129,9 (96,5; 181,4)	116,8 (54,9; 157,3)	H=2,45; p=0,294	=0,979	=0,196	=0,181
	β ₂ индекс жесткости по Oishi T	6,7 (5,6; 8,3)	10,7 (7,4; 17,5)	9,4 (7,1; 13,5)	H=7,73; p=0,021	=0,007	=0,041	=0,375
Восходящий отдел (уровень бифуркации легочной артерии)	Диаметр, мм	29 (28; 33)	47 (45; 48)	52 (51; 55)	H=37,25; p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	GCS, %	8,6 (7,6; 11,7)	2,4 (1,2; 3,6)	1,8 (-2,9; 2,9)	H=21,29; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,406
	GCS/ПАД	18,0 (12,1; 20,2)	3,9 (1,5; 5,8)	1,7 (-4,2; 2,9)	H=21,59; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,206
	FAC, %	17,7 (16; 22,6)	7 (5,2; 11)	6,2 (2,8; 7)	H=23,33; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,126
	ТПР, мсек	96,1 (69,7; 154,9)	151,7 (115,3; 207)	160,8 (88,9; 196,6)	H=4,33; p=0,115	=0,046	=0,095	=0,806
	β ₂ индекс жесткости по Oishi T	5,6 (4,6; 8,1)	15,7 (9,1; 34,2)	7,5 (-20,5; 31,5)	H=3,33; p=0,189	=0,021	=0,655	=0,508
Нисходящий отдел	Диаметр, мм	22 (21; 23)	27 (26; 30)	27 (24; 31)	H=16,05; p<0,001	<0,001	=0,002	=0,851
	GCS, %	10,4 (7; 11,2)	3,3 (2,2; 5,3)	3 (2,7; 4,7)	H=21,77; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,879
	GCS/ПАД	17,2 (14,1; 21,5)	4,1 (3,4; 7,7)	4,4 (2,6; 8,2)	H=23,51; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,806
	FAC, %	17,5 (15; 21,5)	6,1 (1; 9,5)	3,2 (1; 7,8)	H=23,06; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,417
	ТПР, мсек	33,3 (24; 51,6)	94,3 (53,3; 163,3)	87,4 (60,9; 138,5)	H=13,11; p=0,002	=0,002	=0,002	=0,895
	β ₂ индекс жесткости по Oishi T	5,6 (4,6; 7,4)	16,1 (9,8; 22,4)	19,5 (10,8; 26,2)	H=18,37; p=0,001	<0,001	<0,001	=0,395
Усредненные показатели по всем сегментам грудной аорты	Диаметр, мм	26,6 (25,2; 28,4)	35,6 (33,8; 37,8)	36,4 (35,6; 38,2)	H=25,71; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,082
	GCS, %	9,7 (8,4; 11,7)	4,5 (3,8; 6)	5,4 (3,5; 6,7)	H=19,02; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,584
	GCS/ПАД	18,4 (14,9; 20,6)	6,6 (6,1; 9,7)	8,1 (6,2; 9,7)	H=23,01; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,748
	FAC, %	18,8 (17,6; 22,3)	7,3 (6,4; 10,6)	7,5 (4,8; 10,6)	H=24,16; p<0,001	<0,001	<0,001	=0,597
	ТПР, мсек	114,6 (82,7; 137,2)	137,5 (108; 151,4)	129,1 (92,9; 144,2)	H=3,59; p=0,158	=0,052	=0,249	=0,417
	β ₂ индекс жесткости по Oishi T	5,9 (4,8; 6,7)	10,2 (8,1; 17,7)	13,1 (5,4; 18,1)	H=8,33; p=0,015	=0,001	=0,057	=0,925
САД, мм рт.ст.		137 (125; 143)	163 (136; 167)	151 (129; 168)	H=6,28; p=0,043	=0,008	=0,099	=0,558
ДАД, мм рт.ст.		75 (74; 84)	88 (78; 95)	74 (66; 80)	H=12,42; p=0,002	=0,011	=0,212	=0,002
ПАД, мм рт.ст.		59 (50; 65)	66 (58; 82)	69 (54; 105)	H=4,35; p=0,114	=0,046	=0,095	=0,571
ЧСС, уд./мин		64 (54; 67)	64 (57; 70)	64 (61; 69)	H=0,31; p=0,859	=0,755	=0,621	=0,734

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, FAC — изменение площади поперечного сечения аорты, GCS — глобальный циркумференциальный стрейн, ТПР — время достижения пикового систолического циркумференциального стрейна.

блюдалась при межгрупповом сравнении показателей деформации аортальной стенки и изменения площади поперечного сечения в нисходящем отделе ГА и их средних значений по всем сегментам ГА. При внутригрупповом анализе у 3 (21%) больных группы 2 и у 7 (41%) больных группы 3 выявлен отрицательный GCS аортальной стенки в зоне максимальной дилатации ВА, а у 2 (6%) больных отрицательный GCS аортальной стенки наблюдался и в нисходящем отделе ГА. Следует отметить, что больные в группах 2 и 3 демонстрировали скачкообразное понижение деформационных характеристик стенки аорты по направлению от фиброзного кольца аортального клапана с максимумом в зоне наибольшего расширения, включая и умеренно дилатированный нисходящий отдел ГА. Статистически значимого различия между показателями деформации и жесткости аортальной стенки во всех сегментах ГА в группах 2 и 3 не выявлено. При этом диаметр в зоне максимальной дилатации ВА у больных группы 3 был статистически значимо выше, чем в группе 2. Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную взаимосвязь между диаметром ВА в зоне максимальной дилатации и показателями деформации аортальной стенки, составившую для GCS: $r = -0,61$; $p < 0,001$ и GCS/ПАД: $r = -0,62$; $p < 0,001$, соответственно, и прямую взаимосвязь с индексом жесткости β_2 аортальной стенки ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Современные клинические руководства и рекомендации указывают на наличие "критического" диаметра аорты $>5,5$ см, при котором риск расслоения или разрыва аорты в результате выраженного тканевого ремоделирования и полной утраты механической прочности аортальной стенки резко возрастает [1, 2]. Безусловно, расширение ВА является основным маркером аневризмы, в то же время он не отражает функции ткани аортальной стенки, в частности, напряжения, жесткости и, в конечном итоге, способности к деформации. По мнению многих исследователей поиск новых дополнительных критериев стратификации риска орто-ассоциированных осложнений и принятия решения о хирургическом лечении, отражающих помимо диаметра аневризмы нарушение функции аортальной стенки, является актуальной задачей современных методов медицинской визуализации [4, 5, 7, 8].

Потому представляет интерес неинвазивная оценка биомеханических свойств аортальной стенки с помощью 2D speckle-tracking мультиплановой ЧПЭхоКГ, позволяющей в клинических условиях, не подвергая больного лучевой нагрузке, количественно рассчитать деформацию аортальной стенки, используя серошальные ультразвуковые срезы различных сегментов ГА по короткой оси [8, 9]. В основе методики за-

ложена экстраполяция известной и апробированной в клинике ультразвуковой модели оценки циркуференциального и радиального стрейна миокарда ЛЖ по короткой оси, позволяющей в данном случае рассчитывать интегральную деформацию аортальной стенки по всей окружности за счет ее усреднения в 6 различных сегментах [10]. Преимуществом данной ультразвуковой методики также является и то, что высокочастотный матричный датчик устанавливается в пищеводе в стандартных точках на глубине 20–30 см от резцов в анатомической близости от исследуемой структуры — стенки аорты, благодаря чему удается получить серошальные срезы восходящей и нисходящей аорты по короткой оси высокого качества. Метод хорошо воспроизводим и успешно валидирован в экспериментальных условиях на фантоме аорты [11].

В данном исследовании был проведен сравнительный анализ биомеханики восходящего отдела аорты в норме, при пограничном расширении и аневризме с помощью посегментной ультразвуковой оценки деформационных характеристик аортальной стенки, применяя технологию 2D speckle-tracking ЧПЭхоКГ. У здоровых добровольцев при нормальных размерах ГА на протяжении сердечного цикла мы наблюдали равномерную однонаправленную деформацию и равномерную жесткость аортальной стенки во всех исследуемых сегментах ГА по направлению от фиброзного кольца аортального клапана к нисходящему отделу, что обусловлено нормальным функционированием эластичной аортальной компрессионной камеры, выполняющей роль демпфера пульсовой волны. У больных с пограничным расширением и аневризмой ВА на фоне увеличения диаметра аорты мы наблюдали прогрессирующее скачкообразное снижение показателей деформации вплоть до отрицательных значений и увеличение жесткости аортальной стенки по направлению от фиброзного кольца аортального клапана к нисходящему отделу с максимумом в зоне наибольшей дилатации. Следует подчеркнуть, что статистически значимого различия показателей деформации и жесткости аортальной стенки между группами больных с пограничным расширением и аневризмой ВА нами не было выявлено, несмотря на разницу в диаметрах в зоне максимальной дилатации. Это свидетельствует о том, что нарушение деформационных характеристик и увеличение жесткости аортальной стенки в результате ремоделирования происходит пропорционально значимо как при пограничном расширении, так и при аневризме и, по нашему мнению, может рассматриваться как дополнительный критерий оценки механической прочности аортальной ткани помимо диаметра. В этой ситуации с позиций механики кровообращения возникает порочный круг. Согласно теореме Бернулли [14] снижение способности к деформации и увеличение жесткости аортальной стенки приводит к быстрому

пассивному расширению ВА, замедлению кровотока и увеличению бокового давления. Одновременно с этим согласно закону Лапласа [14] с увеличением диаметра аневризмы возрастает напряжение на стенку аорты со стороны кровотока, которая становится еще более жесткой, что ограничивает возможности ее растяжимости и деформации и способствует дальнейшей дилатации аорты. Подтверждением вышеописанных механизмов является выявленная нами обратная корреляционная взаимосвязь диаметра ВА с показателями деформации и прямая взаимосвязь с индексом жесткости аортальной стенки. Кроме того, исследования Alreshidan M, et al. [8] и Emmott A, et al. [5] подтвердили высокую корреляцию между значениями модулей жесткости, рассчитанными в эксперименте при анализе интраоперационно полученных фрагментов ткани стенки аневризмы ВА с индексом жесткости β_2 , рассчитанным в клинических условиях на основании показателей деформации с помощью 2D speckle-tracking ЧПЭхоКГ. Это подтверждает высокую диагностическую ценность показателей деформации и индекса жесткости аортальной стенки, рассчитанного на основе показателей системного АД и циркумференциального стрейна в качестве вспомогательных критериев для оценки механической прочности стенки ВА при пограничном расширении и аневризме.

В выполненном нами исследовании следует обратить особое внимание на показатели деформации и жесткости стенки нисходящего отдела ГА, которые, по всей вероятности, могут рассматриваться как интегральные характеристики функциональной несостоятельности аортальной ткани вышерасположенных сегментов ГА и, возможно, в перспективе быть маркером восстановления работы аортальной компрессионной камеры после протезирования. Однако это требует дополнительных исследований.

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что, по нашему мнению, посегментный ультразвуковой анализ деформационных характеристик и жесткости стенки ГА по направлению от фиброзного кольца аортального клапана к нисходящему отделу во время мультиплановой 2D speckle-tracking ЧПЭхоКГ может иметь самостоятельное диагностическое значение при оценке функциональной несостоятельности аортальной ткани наряду с показателями диаметра. При этом показатели циркумференциального стрейна и жесткости аортальной стенки в зоне максимальной дилатации могут рассматриваться в качестве вспомогательного критерия при выборе индивидуальной хирургической стратегии у больных с пограничным расширением и аневризмой ВА.

Ограничения исследования. Выполненное исследование имело определенные ограничения. Так, мы вынуждены были исключить из исследования лиц, у которых нечетко визуализировался поперечный срез ВА на уровне бифуркации легочной артерии из-за "слепой" зоны — столб воздуха в трахее и левом магистральном бронхе. Кроме того, ограничением исследования являлась интерпретация изменений времени достижения пикового систолического циркумференциального стрейна и индекса жесткости аортальной стенки в группах 2 и 3 в связи с разнонаправленной деформацией отдельных сегментов аортальной стенки. Нельзя исключить влияние на показатели деформации аортальной ткани структур, рядом расположенных со стенками ГА, а именно трахеи, бифуркации легочной артерии и левого предсердия.

Заключение

1. В норме эластико-тонические свойства аортальной стенки обеспечивают односторонний равномерный циркумференциальный стрейн и равномерную жесткость аортальной стенки во всех сегментах восходящего отдела ГА.

2. При пограничном расширении и аневризме ВА происходит пропорционально значимое скачкообразное понижение показателей деформации вплоть до отрицательных значений и увеличение жесткости аортальной стенки по направлению от фиброзного кольца аортального клапана к нисходящему отделу ГА с максимумом в зоне наибольшей дилатации.

3. Одним из механизмов дилатации ВА является ограничение способности к деформации и увеличение жесткости аортальной стенки.

4. Применение технологии 2D speckle-tracking при мультиплановой ЧПЭхоКГ позволяет неинвазивно проводить комплексный посегментный анализ нарушений биомеханики аортальной стенки при дилатации различного генеза, результаты которого наряду с диаметром аорты могут иметь самостоятельное диагностическое значение при выборе индивидуальной хирургической стратегии у больных с пограничным расширением или аневризмой ВА.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00160 "Исследование механизмов изменения эластико-тонических свойств грудного отдела аорты при дилатации различного генеза с помощью экспериментальных, клеточно-молекулярных и лучевых методов исследования", <https://rscf.ru/project/21-15-00160/>.

Литература/References

- Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black III J, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000001106.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35:2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
- Davis FM, Luo Y, Avril S, et al. Local mechanical properties of human ascending thoracic aneurysms. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2016;61:235-49. doi:10.1016/j.jmbbm.2016.03.025.
- Saushkin VV, Panfilov DS, Vrublevsky AV, et al. Role of imaging modalities in the choice of treatment strategy for mega aorta syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;2:67-74. (In Russ.) Саушкин В.В., Панфилов Д.С., Врублевский А.В. и др. Роль лучевых методов диагностики в выборе тактики лечения синдрома мегаорты. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;2:67-74. doi:10.17116/hirurgia202202167.
- Emmott A, Alzahrani H, Alreshidan M, et al. Transesophageal echocardiographic strain imaging predicts aortic biomechanics: Beyond diameter. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(2):503-12.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.107.
- Sokolis DP. Effects of aneurysm on the directional, regional, and layer distribution of residual strains in ascending thoracic aorta. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2015;46:229-43. doi:10.1016/j.jmbbm.2015.01.024.
- Sandrikov VA, Belov YuV, Kulagina TYu, et al. Vector mapping of deformation and blood flows in patients with ascending aortic aneurysm. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2):40-6. (In Russ.) Сандриков В.А., Белов Ю.В., Кулагина Т.Ю. и др. Векторное картирование деформации и потоков крови у пациентов с аневризмой восходящей аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):40-6. doi:10.33529/ANGIO2019224.
- Alreshidan M, Shahmansouri N, Chung J, et al. Obtaining the biomechanical behavior of ascending aortic aneurysm via the use of novel speckle tracking echocardiography. 2017;153(4):781-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.11.056.
- Rong LQ, Kim J, Gregory AG. Speckle tracking echocardiography: imaging insights into the aorta. *Current Opinion in Cardiology*. 2020;35(2):116-22. doi:10.1097/HCO.0000000000000706.
- Cameli M, Mandoli G, Sciacaluga C, Mondillo S. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography*. 2019;36(5):1-13. doi:10.1111/echo.14339.
- Petrini J, Eriksson MJ, Caidahl K, Larsson M. Circumferential strain by velocity vector imaging and speckle-tracking echocardiography: validation against sonomicrometry in an aortic phantom. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2018;38(2):269-77. doi:10.1111/cpf.12410.
- Goldstein S, Evangelista A, Abbata S, et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):119-82. doi:10.1016/j.echo.2014.11.015.
- Oishi Y, Mizuguchi Y, Miyoshi H, et al. A Novel Approach to Assess Aortic Stiffness Related to Changes in Aging Using a Two-Dimensional Strain Imaging. *Echocardiography*. 2008;25(9):941-5.
- Caro C, Pedley T, Schroter R, Seed W. The mechanics of the circulation. М.: Mir, 1981. р. 624. (In Russ.) Капо К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. с. 624.



Short-to-mid-term follow-up results of transcatheter closure of atrial septal defect in patients older than 60 years

Le T. K.^{1,2}, Nguyen M. N.², Hoang T. H.^{1,2}

Aim. To assess short-to-mid-term clinical and echocardiographic outcomes and identify factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients older than 60 years.

Material and methods. Retrospective single-center study of 51 consecutive patients (mean age 63,3±3,2 years, 76% females) undergoing percutaneous ASD closure. Functional status, right ventricular (RV) remodeling and pulmonary artery systolic pressure (PASP) was assessed before and 24 hours after the procedure, at 6 months and 12 months.

Results. The mean ASD size was 21,8±4,4 mm. Compared to before procedure, at 24 hours a significant improvement of NYHA class (NYHA II-III 7 (13,7%) vs. 34 (66,7%) patients, $p<0,0001$, respectively), RV size (26,9±5,7 vs. 31,3±5,7 mm, $p<0,0001$, respectively) and PASP (26,9±5,7 vs. 50,4±14,2 mm Hg, $p<0,001$) was detected. At 1 year, RV size and PASP decreased to 22±4,6 mm, $p<0,0001$ and 33,8±10,8 mm Hg, $p<0,0001$, respectively, compared to before ASD closure, PAH remained in 10 (19,6%) patients. Pre-intervention PASP ≥57,5 mm Hg was an independent predictor of residual PAH at 1 year (odds ratio 1,31, 95% confidence interval (CI) 1,04-1,67, $p=0,024$; c-statistics 0,939, 95% CI 0,865-1,0, $p<0,001$, sensitivity 80%, specificity 92,6%).

Conclusion. Percutaneous ASD closure in elderly patients was associated with regression of RV size and PASP, as well as symptomatic improvement in the short- and medium-term. Pre-intervention PASP was an independent predictor associated with residual PAH after one year.

Keywords: atrial septal defect, percutaneous closure, elderly, pulmonary arterial hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City; ²Trung Vuong Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam.

Le T. K. — Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, ORCID: none, Nguyen M. N. — ORCID: none, Hoang T. H.* — Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0002-2013-2647.

*Corresponding author:

truonghh@pnt.edu.vn

Received: 02.10.2022

Revision Received: 15.11.2022

Accepted: 25.12.2022



For citation: Le T. K., Nguyen M. N., Hoang T. H. Short-to-mid-term follow-up results of transcatheter closure of atrial septal defect in patients older than 60 years. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5238. doi:10.15829/1560-4071-2023-5238. EDN WKKZHE

Краткосрочные и среднесрочные результаты транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки у пациентов старше 60 лет

Ле Т. К.^{1,2}, Нгуен М. Н.², Хоанг Т. Х.^{1,2}

Цель. Оценить краткосрочные и среднесрочные клинические и эхокардиографические исходы и выявить факторы, связанные с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) у пациентов старше 60 лет.

Материал и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование был последовательно включен 51 пациент (средний возраст 63,3±3,2 года, 76% женщины), перенесшего чрескожное закрытие дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП). Функциональный статус, ремоделирование правого желудочка (ПЖ) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) оценивали до и через 24 ч после процедуры, через 6 и 12 месяцев.

Результаты. Средний размер ДМПП составил 21,8±4,4 мм. По сравнению с состоянием до процедуры, через 24 часа наблюдалось уменьшение количества пациентов с NYHA II-III с 34 (66,7%) до 7 (13,7%) ($p<0,0001$), размеров ПЖ с 31,3±5,7 мм до 26,9±5,7 ($p<0,0001$) и СДЛА с 50,4±14,2 мм до 26,9±5,7 ($p<0,001$). Через 1 год размер ПЖ и СДЛА уменьшились до 22±4,6 мм ($p<0,0001$) и 33,8±10,8 мм рт.ст., ($p<0,0001$), соответственно, по сравнению с данными до закрытия ДМПП. ЛАГ сохранялась у 10 (19,6%) пациентов. До вмешательства СДЛА ≥57,5 мм рт.ст. было независимым предиктором резидуальной ЛАГ через 1 год (отношение шансов 1,31, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,67, $p=0,024$; С-индекс 0,939, 95% ДИ 0,865-1,0, $p<0,001$, чувствительность 80%, специфичность 92,6%).

Заключение. Чрескожное закрытие ДМПП у пожилых пациентов ассоциировалось с уменьшением размера ПЖ и СДЛА, а также снижением выраженности симптомов в краткосрочной и среднесрочной перспективе. СДЛА до вмешательства был независимым предиктором, связанным с резидуальной ЛАГ через год.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки, чрескожное закрытие, пожилой возраст, легочная артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, Хошимин; ²Trung Vuong Hospital, Хошимин, Вьетнам.

Ле Т. К. — Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, ORCID: none, Нгуен М. Н. — ORCID: none, Хоанг Т. Х.* — Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0002-2013-2647.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

truonghh@pnt.edu.vn

Рукопись получена 02.10.2022

Рецензия получена 15.11.2022

Принята к публикации 25.12.2022

Для цитирования: Ле Т. К., Нгуен М. Н., Хоанг Т. Х. Краткосрочные и среднесрочные результаты транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки у пациентов старше 60 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5238. doi:10.15829/1560-4071-2023-5238. EDN WKKZHE

Introduction

Atrial septal defect (ASD) is the most common congenital heart abnormality in adults, accounting for one-third of cases [1]. The safety and efficacy of the percutaneous ASD closure (ASDC) have been demonstrated with fewer complications and a shorter duration of hospitalization compared to surgery [2-4]. However, the advantage of percutaneous ASDC in adults, especially the elderly, remains controversial due to numerous concomitant diseases that can affect the outcome and prognosis. With age, the risk of complications associated with ASD and interventions such as arrhythmia, atrial fibrillation (AF) thromboembolism, right ventricular (RV) failure and pulmonary arterial hypertension (PAH) is also high [5]. The presence of PAH before and after the closure of ASD complicates the management of patients due to the associated increased mortality, functional limitations, heart failure, and atrial tachyarrhythmias [6-11]. However, there is limited data on the results of percutaneous ASDC in patients over 60 years of age and risk factors for the development of PAH [5, 12, 13]. In this study, we sought to (1) assess the short-to-mid-term clinical and echocardiographic outcomes of percutaneous ASDC in elderly patients on functional status, right ventricular remodeling, and PAH and (2) identify factors, associated with residual PAH.

Material and methods

Study design and participants. The study was designed as a retrospective case series investigation, and involved consecutive adult patients aged ≥ 60 years with secundum ASD who underwent a procedure of percutaneous ASDC and be monitored for at least 1 year at the Heart Institute of Ho Chi Minh City from January 1, 2011, to May 31, 2020. Indications for percutaneous closure were significant left-to-right shunt via isolated secundum ASD with signs of RV volume overload, irrespective of the presence of symptoms, pulmonary and systemic blood flow (Qp/Qs) ratio ≥ 1.5 measured invasively, clinical symptoms of dyspnea, or paradoxical embolism [14, 15]. Exclusion criteria were concomitant cardiac structural abnormalities requiring surgical intervention or not satisfied anatomic requirements such as sinus venosus primum, coronary sinus defects, or patients with severe pulmonary vascular disease (>5 Wood units). As this was a retrospective study based on data collected for routine clinical practice, individual informed consent was not required.

Data collection. Variables of interest including clinical characteristics, cardiovascular risk factors and comorbidities, NYHA functional class, and data on transthoracic, transesophageal echocardiography and coronary angiography (CAG) were obtained from medical records. RV failure is defined as the presence of jugular venous distension, hepatojugular reflux, peripheral edema, and hepatosplenomegaly on physical examination [16].

Echocardiography. A transthoracic echocardiographic (TTE) study was performed in all patients before ASD closure, at 24 hours after ASDC, and each follow-up visit, including M-mode, two-dimensional, continuous-wave, pulsed-wave, and colour Doppler echocardiography. Echocardiographic data recorded were left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF), calculated by modified biplane Simpson's method, left atrial size, right ventricular mid-cavity end-diastolic diameter (RVEDd), pulmonary artery systolic pressure (PASP) (estimated from tricuspid regurgitation peak Doppler gradient), ASD size and tricuspid regurgitation (TR) level (mild, moderate, severe). RV dilatation is defined as an RV diameter greater than 35 mm at the mid-level of cavity [17, 18]. Residual interatrial shunt was assessed post-ASDC by color Doppler mode. According to our clinic protocol, all echocardiography was performed by two experienced sonographers, accredited at the expert level in echocardiography. The inter- and intra-observer coefficients of variation for all echocardiographic parameters were below 4% and 3%, respectively.

Percutaneous ASDC. All percutaneous ASD closures were performed under local anaesthesia (with endotracheal intubation), guided by fluoroscopy and TEE. TEE is routinely performed before during the implantation procedure. ASD size is identified by balloon sizing (Fig. 1). Amplatzer septal occluders were used to close the ASD. The device size selected was from 1 mm to 5 mm larger than the balloon stretched diameter. All patients received Aspirin (3-5 mg/kg/day) 48 hours prior and for 6 months after ASDC and were advised to receive antibiotic prophylaxis for endocarditis during this period.

Follow-up and endpoint measurements. The follow-up period was 1 year. The patients underwent serial follow-up including clinical and echocardiographic examination 24 hours after ASDC, at 6 months, and 12 months. Variables of interest included (1) functional status defined by NYHA class, (2) RV size change defined as a relative decrease in RV end-diastolic diameter of post-ASDC compared to the value before the intervention (3) residual PAH after ASDC. Normal PASP should be less than 30-35 mm Hg [18]. For this study, PAH was defined as PASP ≥ 40 mm Hg (echocardiography) [18].

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc., USA). Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for continuous variables, while categorical variables are presented as numbers (percentages). Comparisons of categorical variables were performed by Chi-Square and Fisher's exact tests, while for continuous variables by using the unpaired Student t-test and Mann-Whitney U-test. A Spearman's correlation was used to determine the relationship between TTE, TEE, and balloon sizing in measuring ASD size. Univariate and Multivariate Logistic regression was performed to identify associations between patient

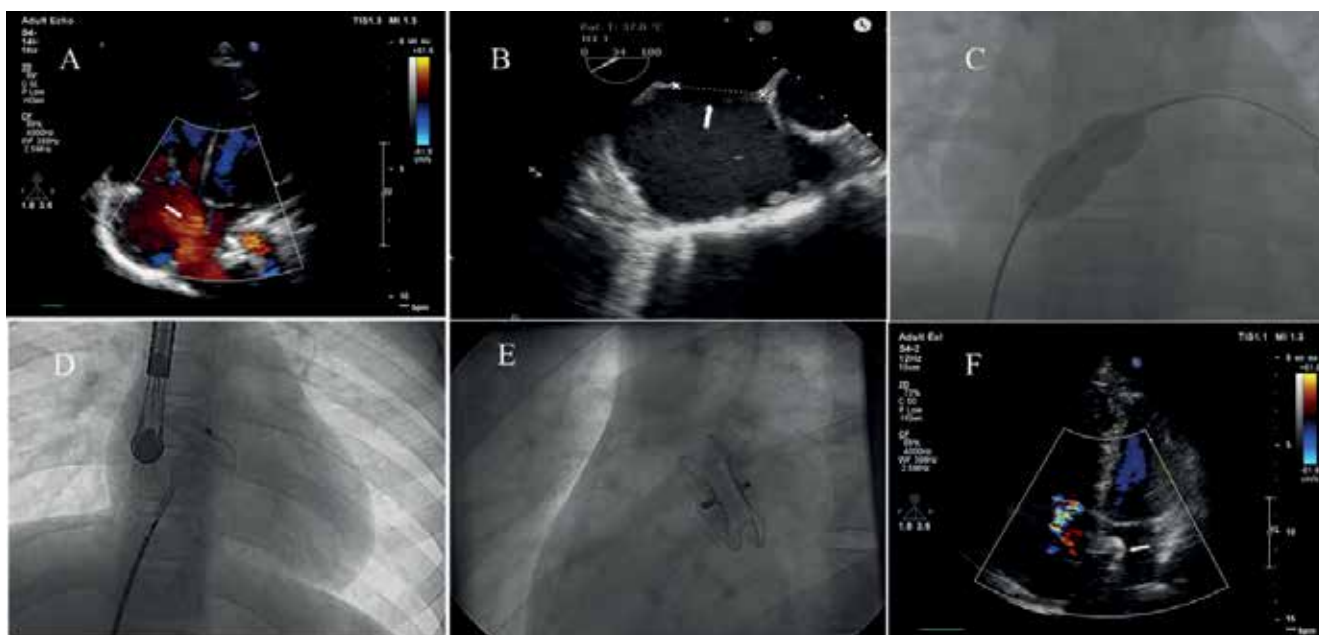


Fig. 1. The sequence of the procedure for closing the atrial septal defect. Atrial septal defect (ASD) had shown in an apical four-chamber view of transthoracic Doppler (A) and transesophageal B-mode (B) echocardiography (arrow). Balloon sizing during ASD closure intervention to choose device size (C). Deployment of ASD closure device under fluoroscopy and transesophageal echocardiography guidance (D). ASD closure device successfully deployed (E). After the device deployment, transthoracic echocardiography shows a complete closure of the ASD (arrow) (F).

characteristics and PAH after ASD closure, represented as odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI), and p values. Then the Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis was analyzed to determine an optimal threshold value of factors associated with residual PAH. The area under ROC curve (AUC) or c-statistic, sensitivity, specificity was calculated. Significance was used at $p < 0,05$ for all analyses.

Results

Baseline clinical characteristics. In total, 51 patients (mean age $63,3 \pm 3,2$ years (range: 60–73 years), 76% females) were included in the study. Baseline patient characteristics are shown in Table 1. Thirty-six patients (76%) were female. Nearly half of patients has cardiovascular risk factors like arterial hypertension, and dyslipidemia. Diabetes mellitus had only in 10% of patients. There were 4 (7,8%) patients with atrial fibrillation, 1 patient with ASD diameter by balloon sizing of 15 mm, 1 patient of 20 mm, and 2 remaining cases of 24 mm. All 4 patients had RV dilatation and PAH. RV failure was observed in 6 (11,8%) patients. CAG was performed in 80% of cases, in which more than 90% had no significant coronary artery disease.

The mean ASD diameter measured by TTE, TEE, and balloon sizing was $18,9 \pm 4,6$ mm, $20,2 \pm 4,7$ mm, and $21,8 \pm 4,4$ mm, respectively. There was a moderate correlation between TTE and balloon sizing ($r = 0,4372$, $p = 0,0013$) and a strong correlation between TEE and balloon sizing ($r = 0,7984$, $p < 0,0001$). Deployment was

Table 1

Baseline Demographic, clinical and procedural characteristics

Variables	n=51
Age (years), Mean $\pm$ SD	63,3 $\pm$ 3,2
Female gender, n (%)	36 (76)
Arterial hypertension, n (%)	28 (54,9)
Dislipidemia, n (%)	25 (49,2)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (9,8)
Atrial fibrillation, n (%)	4 (7,8)
Right heart failure, n (%)	6 (11,8)
Coronary angiography, n (%)	41 (80,4)
Nonobstructive coronary artery disease, n (%)	38 (92,7), (n=41)
PCI, n (%)	2 (4,9), (n=41)
TTE: ASD diameter (mm), Mean $\pm$ SD	18,9 $\pm$ 4,6 (range: 1027)
TEE: ASD diameter (mm), Mean $\pm$ SD	20,2 $\pm$ 4,7 (range: 930)
Balloon sizing: ASD dimension (mm), Mean $\pm$ SD	21,8 $\pm$ 4,4 (range: 1329)
Device size, (mm) Me (IQR)	24 (21, 30) (range: 1833)

Abbreviations: ASD — atrial septal defect, PCI — percutaneous coronary intervention, TEE — transesophageal echocardiography, TTE — transthoracic echocardiography.

successful in 100% of the entire cohort of 51 patients with the median device size being 24 mm. No major procedural complications occurred. Pericardial effusion after ASDC was in 4 patients (7,84%), of which 3 patients had during 24 h after ASDC and persisted for up to 1 year, in 1 patient within 30 days after the procedure and disappeared at 6 months. All of pericardial effusion

Table 2

Comparison of clinical and echocardiographic data before and 24 hours after ASDC procedure

Variables	Before ASDC (n=51)	24h after ASDC (n=51)	p-value
NYHA I, n (%)	17 (33,3)	44 (86,3)	<0,0001
NYHA II, n (%)	27 (52,9)	7 (13,7)	
NYHA III, n (%)	7 (13,7)	0 (0)	
RVEDd (mm), Mean±SD	31,3±5,7	26,9±5,7	<0,0001
LA (mm), Mean±SD	36,5±6,8	35,7±5,1	0,3989
LVEF (%), Me (IQR)	71 (62, 76)	70 (65, 76)	0,472
PASP (mm Hg), Mean±SD	50,4±14,2	35,3±11,2	<0,0001
PAH, n (%)	44 (86,3)	13 (25,5)	0,169
Tricuspid Regurgitation			
— Mild, n (%)	4 (7,8)	12 (23,5)	<0,0001
— Moderate, n (%)	21 (41,2)	26 (51)	
— Severe, n (%)	26 (51)	13 (24,5)	

Abbreviations: ASDC — atrial septal defect closure, LA — left atrial, LVEF — left ventricular ejection fraction, PAH — pulmonary arterial hypertension, PASP — pulmonary artery systolic pressure, RVEDd — right ventricular mid-cavity end-diastolic diameter.

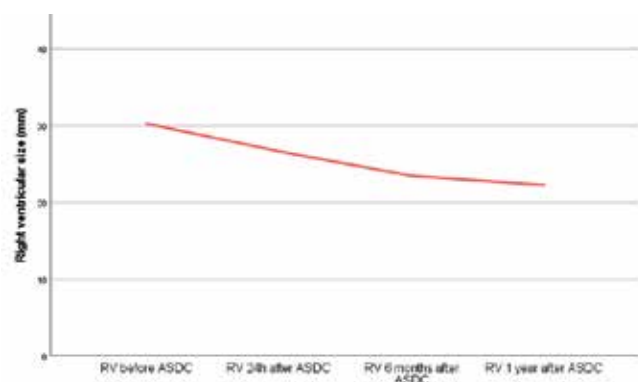


Fig. 2. Right ventricular (RV) size before, 24 hours, 6 months, and 1 year after atrial septal defect closure for patients older than 60 years.

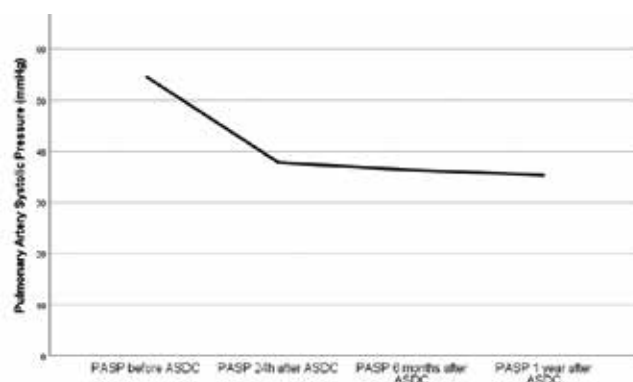


Fig. 3. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) before, 24 hours, 6 months, and 1 year after atrial septal defect closure for patients older than 60 years.

was small (≤ 6 mm). Residual shunt (mild/moderate) was observed in 9 (17,7%) patients at 6 months and remained at 1 year. No patients showed pericardial effusion or died at the end of the follow-up period.

Clinical and echocardiographic findings at 24h after percutaneous atrial septal defect closure. There was a significant improvement in clinical and echocardiographic figures after percutaneous ASDC. After 24 hours, 7 (13,7%) patients remained in NYHA II class in comparison with 27 (52,9%) patients before intervention ($p < 0,0001$). None of them had NYHA III class (Table 2). RV diameter decreased from $31,3 \pm 5,7$ mm to $26,9 \pm 5,7$ mm on the 24h after post-ASDC intervention ($p < 0,001$) (Fig. 2). The improvements were observed in reduction of PASP and severe TR rate ($26,9 \pm 5,7$ vs. $50,4 \pm 14,2$ mm Hg, $p < 0,001$, respectively and 13 (24,5%) vs. 26 (51%) patients, $p < 0,001$, respectively). Pulmonary arterial hypertension remained in 13 (25,5%) patients. There were no statistical differences regarding to LVEF and LA diameter between pre- and post-ASDC intervention among these patients.

Echocardiographic findings at 6 months and 1 year after percutaneous atrial septal defect closure. Follow-up data at 6 months was available for 29 of 51 patients (57%), at 1 year — for 37 (73%) patients. Fourteen patients were lost to follow-up for different reasons (refusal by the patient or relocation with no forwarding contact information). There were insufficient data on NYHA functional class at last follow-up.

There were regression of RV size and pulmonary artery pressure after 6 months and 1 year after ASDC (Fig. 3 and Table 3). The degree of TR also decreased. Only 5 and 6 patients of originally 26 patients still had severe TR at 6 months and 1 year after ASDC, respectively. Pulmonary arterial hypertension remained in 10 (19,6%) patients at the end of follow-up.

Predictors of residual pulmonary hypertension. In univariate analysis, factors associated with residual PAH at 1 year were age (OR: 1,26, 95% CI 1,0–1,57, $p = 0,048$), pre-intervention RVEDd (OR: 1,23, 95% CI 1,01–1,51, $p = 0,035$), pre-intervention PASP (OR: 1,17, 95% CI 1,06–1,30, $p = 0,002$), severe TR (OR: 8,0, 95% CI 1,4–

Table 3

**Comparison of clinical and echocardiographic data before and 6 months,
1 years after percutaneous atrial septal defect closure**

Variables	Before ASDC (n=51)	6 months after ASDC (n=29)	1 year after ASDC (n=37)	p ₁ -value	p ₂ -value
RVEDd (mm), Mean±SD	31,3±5,7	22,9±5,5	22±4,6	<0,0001	<0,0001
LA (mm), Mean±SD	36,5±6,8	35,9±4,3	38,2±5,4	0,777	0,447
LVEF (%), Me (IQR)	71 (62,76)	73 (68, 77)	72 (69, 77)	0,186	0,002
PASP (mm Hg), Mean±SD	50,4±14,2	34,1±8,4	33,8±10,8	<0,0001	<0,0001
PAH, n (%)	44 (86,3)	7 (24,1)	10 (19,6)	0,551	0,162
Tricuspid Regurgitation					
— Mild, n (%)	4 (7,8)	10 (34,4)	20 (54)	0,022	0,012
— Moderate, n (%)	21 (41,2)	13 (44,8)	11 (29,7)		
— Severe, n (%)	26 (51)	5 (17,2)	6 (16,2)		

Note: p₁ value for comparisons between before and 6 months after atrial septal defect closure; p₂ value for comparisons between before and 1 years after atrial septal defect closure.

Abbreviations: ASDC — atrial septal defect closure, LA — left atrial, LVEF — left ventricular ejection fraction, PAH — pulmonary arterial hypertension, PASP — pulmonary artery systolic pressure, RVEDd — right ventricular mid-cavity end-diastolic diameter, TR — tricuspid regurgitation.

Table 4

**Predictors of residual pulmonary arterial hypertension after 1-year percutaneous
atrial septal defect closure in multivariate logistic regression analysis**

Variables	Univariate Analysis, OR (95% CI)	p-value	Multivariate Analysis, OR (95% CI)	p-value
Age	1,26 (1,0-1,57)	0,048	1,8 (0,8-4,0)	0,146
Female gender	3,15 (0,34-29,53)	0,315	—	
Arterial hypertension	2,51 (0,53-11,83)	0,244	—	
Atrial fibrillation	3,12 (0,4-25,92)	0,291	—	
ASD size (balloon sizing)	1,06 (0,89-1,27)	0,504	0,89 (0,58-1,36)	0,58
RVEDd	1,23 (1,01-1,51)	0,035	1,4 (0,97-2,05)	0,075
LA	0,99 (0,9-1,1)	0,919	—	
LVEF	0,99 (0,9-1,1)	0,430	1,12 (0,86-1,47)	0,389
Pre-intervention PASP	1,17 (1,06-1,30)	0,002	1,31 (1,04-1,67)	0,024
TR (severe)	1,4-45,7	0,019	4,79 (1,16-142,53)	0,365

Note: for continuous variables, odds ratios correspond to a 1-unit increase.

Abbreviations: ASD — atrial septal defect, CI — confidence interval, LVEF — left ventricular ejection fraction, OR — odds ratio, PASP — pulmonary artery systolic pressure, RVEDd — right ventricular mid-cavity end-diastolic diameter, TR — tricuspid regurgitation.

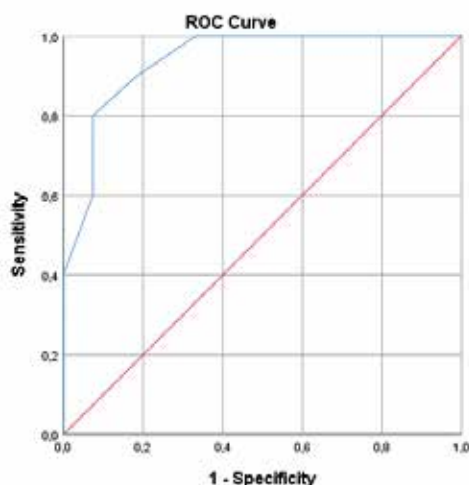


Fig. 4. Receiver-operating-characteristic (ROC) curve of pulmonary artery systolic pressure before percutaneous atrial septal defect closure, predicting residual pulmonary arterial hypertension at 1 year in patients over 60 years.

45,7, $p=0,019$) (Table 4). In multivariate analysis after adjusting LVEF and ASD size (balloon sizing), pre-intervention PASP independently predictor associated with residual pulmonary hypertension (OR: 1,31, 95% CI 1,04-1,67, $p=0,024$). In ROC curve analysis, pre-intervention PASP demonstrated excellent discrimination power in prediction of residual PAH (AUC 0,939, 95% CI 0,865-1,0, $p<0,001$, sensitivity 80%, specificity 92,6%) with cut-off value being 57,5 mm Hg (Fig. 4).

Discussion

There is a matter of debate regarding benefits of percutaneous ASD closure in the elderly [4, 19-21]. The present study confirmed the advantage of percutaneous ASDC in adults, particularly those of advanced age in a short-to-mid-term period in real-world clinical practice. The results from our study also revealed the presence of residual pulmonary hypertension after ASDC, even after

1 year, and the prognostic value of pre-intervention PASP in the prediction of this state.

Clinical benefits and changes in RV and PASP in the elderly has shown in several studies [5, 22-26]. Nyboe C, et al. [24] investigated symptoms, presence of atrial fibrillation, and RV dilation in 220 adult patients treated for ASD in both surgery and percutaneous catheter closure, of which 79 patients were over 50 years old. The authors found that the absolute risk reduction in dyspnea, RV dilation, and atrial fibrillation was 49% ($p<0,001$), 52% ($p<0,001$), and 20% ($p<0,001$), respectively in the group aged ≥ 50 years old undergoing percutaneous ASDC. Swan L, et al. [22] reported greater baseline values of RV size and RV systolic pressure in the older group (aged >60 years, $n=50$) compared with the younger ($n=134$) and echocardiographic improvement following 6 weeks after ASD device closure procedure in reduction of RV size and PASP in the older group. In recent study [23], Giordano M, et al. studied 68 patients aged above 60 years at a mean follow-up of 4,3 years, reporting a greater reduction in RV dimension (mid-cavity $40,5\pm 5,4$ mm vs. $35,6\pm 5,4$ mm; $p<0,01$), PASP ($44,3\pm 12,2$ mm Hg vs. $34,9\pm 8,8$ mm Hg; $p<0,01$) and a significant improvement of NYHA class (pre-interventional NYHA III-IV 21,5% vs. post-interventional NYHA III-IV 4,6%, $p<0,01$). Similarly, Humenberger M, et al. [5] studied 236 patients undergoing percutaneous ASDC with a mean follow-up time was 2,3 years, 74 patients older than 60 years, has shown symptomatic improvement after 3-6 months with 66% ($n=49$) being asymptomatic post-interventionally when compared with 16% ($n=12$) before (NYHA class I). Authors also found post-interventionally regression of RV size (45 ± 6 mm to 37 ± 5 mm, $p<0,0001$), PASP (53 ± 17 mm Hg to 43 ± 14 mm Hg, $p<0,0001$), and severe TR rate (from 7 patients originally to 2 patients). These results were consistent with our study.

Percutaneous ASD closure has the advantage of being significantly less invasive and decreased complication rates and shorter hospital stays than surgery [2-4, 27]. In a systematic review [3] including 13 observational studies with a total of 3082 patients, compared short-term follow-up outcomes (up to 18 months) following surgical and percutaneous ASDC, surgery was associated with a higher rate of total early complications and longer hospital stays than in the percutaneous group (31% vs. 6,6%; OR 5,4, 95% CI 2,96-9,84, $p<0,0001$ and 2,6 days, 95% CI 2,2 to 3,1 days, $p<0,001$, respectively). The safety and efficacy of percutaneous ASD closure have reported previously, even in elderly patients (≥ 60 years) [12, 28]. Majunke N, et al. [28] analyzed the results of ASD closure in 650 patients, and 144 patients older than 60 years. During mean time follow-up of 36,3 months, complete closure was achieved in 96% of patients with a single ASD (547 of 572), and procedural complications were observed in 3 (0,5%) patients, including device

embolization and transient ST depression. Pericardial effusion was not observed in this study unless within 30 days after the procedure occurred in 5 (0,8%) patients, contrary to our results. Device closure of ASD has also demonstrated efficacy even in elderly patients (≥ 60 years old) complicated with permanent atrial fibrillation. In the study by Taniguchi M, et al. [29], 9 elderly patients (≥ 60 years old) with permanent atrial fibrillation after ASD device closure has shown a symptomatic improvement (from 0 patients originally with NYHA I before to 8 patient after intervention) and significant improvement in RV dimension ($42,8\pm 6,4$ to $33,3\pm 6,3$ mm, $p=0,008$), whereas LV dimension and LVEF did not change statistic significantly after 6 months. No hemodynamic and thromboembolic complications were observed during the follow-up period (mean 10,6 months). In the SWEDCON registry (Swedish National Registry on Congenital Heart Disease) from 1997 to 2014, the clinical and echocardiographic outcomes of percutaneous ASDC in 148 patients ≥ 65 years of age (71,6% female) were reported [25]. At the one-year follow-up, the NYHA witnessed significant improvement in functional class (NYHA I from 34% to 61%, $p<0,001$), and this improvement persisted to the latest follow-up more than 4 years after the intervention. Also were observed improvements in RV remodeling and reduction of PASP. Worsening of NYHA was found in 9 patients at the one-year follow-up compared to pre-intervention. Interestingly, this was not associated with gender, arterial hypertension, or atrial fibrillation but, with age. The authors explained by the presence of diastolic dysfunction that may be developed as result of heart failure with preserved LVEF, which was not aimed at our study.

The prevalence of PAH is reported in 6 to 35% of patients with ASD, both open and closed [30-32]. In our study, its prevalence before ASD closure was 86,3% and decreased to 25,5% after ASD closure and 19,6% after 1 year. In the study by Świątkiewicz I, et al. [33] in 184 transcatheter ASD closure, PAH (PASP ≥ 40 mm Hg) was observed in 107 (58,1%) before ASDC, decreased to 46% ($n=86$) 24 h after ASDC and 36% ($n=60$) after 6 months. Veldtman GR, et al. [34] demonstrated a persistent elevation in PASP after percutaneous ASDC in 29% of their patients ($n=40$) at 12 months of follow-up. In the study by Humenberger M, et al. [5], this feature was observed up to 51% of patients over 60 years old ($n=74$). These results suggest a proportion of patients have elevated pulmonary vascular resistance before ASD closure, which may negatively affect the improvement of PASP and clinical symptoms after the procedure.

The relationship between age and persisted post-interventionally PASP has been found in several studies [5, 33, 35]. Humenberger M, et al. [5] showed a moderate correlation between age and persisted post-interventionally PAP ($r=0,63$, $p<0,0001$), and indicated that elderly patients (≥ 60 years) were most likely to be left

with persistently elevated PAP after 6 months. In our study, factors associated with residual PAH at 1 year after ASDC were age, pre-intervention RV size, pre-intervention PASP, and severe TR. Yong G, et al. [35] studied risk factors associated with PAH in 215 patients with attempted percutaneous ASD closure in 15 months median duration of follow-up, they found that older age (OR: 1,1, 95% CI 1,06-1,11, $p < 0,001$), larger ASD (OR: 1,13, 95% CI 1,04-1,23, $p = 0,0052$), female sex (OR: 3,9, 95% CI 1,1-13,2, $p = 0,0313$), and at least moderate tricuspid regurgitation (OR: 3,6, 95% CI 1,5-8,8, $p = 0,0043$) were independent predictors of moderate or severe PAH (PASP ≥ 50 mm Hg). These results were partly consistent with our results in univariate analysis. However, after adjusting LVEF and ASD size, we only found that pre-intervention PASP served as a unique factor associated with PAH at one year and demonstrated excellent discrimination power.

Elderly patients with ASD can present a high prevalence of comorbidities with advancing age. Cardiovascular risk factors such as arterial hypertension, and dyslipidemia was observed frequently in our study, which was comparable with other studies [5, 22, 28]. The prevalence of arterial hypertension was found to be 30-60% in patients with ASD closure [36-38]. It raised the question about its impact on hemodynamics and clinical outcome. However, in our study, we did not reveal a correlation between hypertension and residual PAH. In addition, less common other cardiovascular risk factors, such as diabetes mellitus or coronary artery disease were observed in our study, which was consistent with previous studies [2-5, 39, 40]. Atrial fibrillation was registered less frequently in our study, less than 10%, in contrast to the study by Humenberger M, et al. [5] and Swan L, et al. [22] being 51,3% ($n = 38$) and 20% ($n = 10$), respectively. This can be explained by the fact that our patients were in an earlier stage of cardiac remodeling with a small number of patients with LA enlargement. However, the presence of concomitant cardiovascular risk factors could affect

the clinical status and outcome in the short-to-long-term period in patients with ASD, hence it is reasonable to manage these conditions according to appropriate guidelines.

Limitations. First, as a retrospective nature of the study, some cofounders and medical management could potentially influence the change of functional status and echocardiographic feature after percutaneous ASDC. Second, this was a single-center study, not all patients are followed up in our clinic. Data at the end of 1-year follow-up were available in 37/51 (73%) patients, which may affect the accuracy in the assessment of the prognostic value of pre-intervention PASP. However, echocardiographic characteristics of lost to follow-up were similar to those with late follow-up data. Third, cardiac catheterization and pulmonary function tests were not performed due to study design and ethical issues, the diagnosis of PAH based on echocardiography was less accurate than the reference ones. Fourth, this study aimed to focus on functional status and echocardiographic features after ASD closure. Therefore, a comprehensive assessment of early and late complications was not taken into account. Future studies should therefore involve larger multicenter patient cohorts to permit a more detailed assessment of complications and factors related to residual PAH after ASD closure.

Conclusion

Percutaneous closure in elderly patients with secundum ASD can be successfully performed and is associated with regression of RV size and PASP as well as symptomatic improvement in the short- and medium-term. Residual PAH remained common in one-fifth of adult patients after ASD closure and more frequent follow-up should be recommended for these patients. The PASP of pre-ASDC intervention was an independent predictor associated with residual PAH after one year.

Relationships and Activities: none.

References/Литература

- Lindsey JB, Hillis LD. Clinical update: atrial septal defect in adults. *Lancet*. 2007;369:1244-6. doi:10.1016/S0140-6736(07)60576-5.
- Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, et al. Comparison Between Transcatheter and Surgical Closure of Secundum Atrial Septal Defect in Children and Adults Results of a Multi-center Nonrandomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1836-44. doi:10.1016/s0735-1097(02)01862-4.
- Butera G, Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence. *EuroIntervention*. 2011;7:377-85. doi:10.4244/EIJV7I3A63.
- Kotowycz MA, Therrien J, Ionescu-Ittu R, et al. Long-term outcomes after surgical versus transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:497-503. doi:10.1016/j.jcin.2012.12.126.
- Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: Impact of age. *Eur Heart J*. 2011;32:553-60. doi:10.1093/eurheartj/ehq352.
- Engelfriet PM, Duffels MGJ, Mo T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-7. doi:10.1136/hrt.2006.098848.
- Rosas M, Attie F, Sandoval J, et al. Atrial septal defect in adults > 40 years old: negative impact of low arterial oxygen saturation. *Int J Cardiol*. 2004;93:145-55. doi:10.1016/S0167-5273(03)00192-X.
- Sachweh JS, Daebritz SH, Hermanns B, et al. Hypertensive pulmonary vascular disease in adults with secundum or sinus venosus atrial septal defect. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:207-13. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.07.053.
- Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, et al. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med*. 1999;340:839-46. doi:10.1056/NEJM199903183401103.
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med*. 1995;333:469-73. doi:10.1056/NEJM199508243330801.
- Hörner J, Müller S, Schreiber C, et al. Surgical closure of atrial septal defect in patients older than 30 years: risk factors for late death from arrhythmia or heart failure. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55:79-83. doi:10.1055/s-2006-924483.
- Brida M, Diller GP, Kempny A, et al. Atrial septal defect closure in adulthood is associated with normal survival in the mid to longer term. *Heart*. 2019;105:1014-9. doi:10.1136/heartjnl-2018-314380.
- Wang J-K, Chiu S-N, Lin M-T, et al. Mid-to-long-term follow-up results of transcatheter closure of atrial septal defect in patients older than 40 years. *Heart Vessels*. 2016;32:467-73. doi:10.1007/s00380-016-0886-y.
- Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1035-84. doi:10.1016/S0195-668X(03)00131-3.

15. Baumgartner H, Bonhoeffer P, Groot NMS De, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57. doi:10.1093/eurheartj/ehq249.
16. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145:e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
17. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and t. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
18. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:910-58. doi:10.1016/j.echo.2015.05.015.
19. Gatzoulis MA, Redington AN, Somerville J, Shore DF. Should Atrial Septal Defects in Adults Be Closed? *Ann Thorac Surg*. 1994;61:657-9. doi:10.1016/0003-4975(95)01043-2.
20. Ward C. Secundum atrial septal defect: routine surgical treatment is not of proven benefit. *Br Heart J*. 1994;71:219-23. doi:10.1136/hrt.71.3.219.
21. Jemielity M, Dyszkiewicz W, Paluszkiwicz L, et al. Do patients over 40 years of age benefit from surgical closure of atrial septal defects? *Heart*. 2001;85:300-3. doi:10.1136/heart.85.3.300.
22. Swan L, Varma C, Yip J, et al. Transcatheter device closure of atrial septal defects in the elderly: Technical considerations and short-term outcomes. *Int J Cardiol*. 2006;107:207-10. doi:10.1016/j.ijcard.2005.03.027.
23. Giordano M, Gaio G, D'Alto M, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect in the elderly: Early outcomes and mid-term follow-up. *Int J Cardiol Congenit Hear Dis*. 2020;1:100058. doi:10.1016/j.ijchd.2020.100058.
24. Nyboe C, Nielsen-kudsk JE, Hjortdal V. Closure of secundum atrial septal defects in the adult and elderly patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2013;43:752-7. doi:10.1093/ejcts/ezs405.
25. Thilén M, Christersson C, Dellborg M, et al. Catheter closure of atrial septal defect in the elderly (>65 years). A worthwhile procedure. *Int J Cardiol*. 2016;218:25-30. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.024.
26. Nakagawa K, Akagi T, Taniguchi M, et al. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect in a Geriatric Population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:84-90. doi:10.1002/ccd.23457.
27. Thomson JDR, Aburawi EH, Watterson KG, et al. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart*. 2002;87:466-9. doi:10.1136/heart.87.5.466.
28. Majunke N, Bialkowski J, Wilson N, et al. Closure of Atrial Septal Defect With the Amplatzer Septal Occluder in Adults. *Am J Cardiol*. 2009;103:550-4. doi:10.1016/j.amjcard.2008.10.018.
29. Taniguchi M, Akagi T, Ohtsuki S, et al. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect in Elderly Patients With Permanent Atrial Fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73:682-6. doi:10.1002/ccd.21870.
30. Vogel M, Berger F, Kramer A, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart*. 1999;82:30-3. doi:10.1136/hrt.82.1.30.
31. Engelfriet P, Meijboom F, Boersma E, et al. Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: An epidemiological study of a large European cohort. *Int J Cardiol*. 2008;126:379-85. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.044.
32. Balint OH, Samman A, Haberer K, et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 2008;94:1189-93. doi:10.1136/hrt.2006.114660.
33. Świątkiewicz I, Bednarczyk Ł, Kasprzak M, et al. Effectiveness and Safety of Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Adults with Systemic Essential Hypertension. *J Clin Med*. 2022;11:973. doi:10.3390/jcm11040973.
34. Veldtman GR, Razack V, Siu S, et al. Right ventricular form and function after percutaneous atrial septal defect device closure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2108-13. doi:10.1016/S0735-1097(01)01305-5.
35. Yong G, Khairy P, Guise P De, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:455-62. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.826560.
36. Tutarel O, Kempny A, Alonso-gonzalez R, et al. Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Egypt Hear J*. 2014;35:725-32. doi:10.1093/eurheartj/ehz257.
37. Maurer SJ, Bauer UMM, Baumgartner H, et al. Acquired Comorbidities in Adults with Congenital Heart Disease: An Analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *J Clin Med*. 2021;10:314. doi:10.3390/jcm10020314.
38. Tutarel O. Acquired heart conditions in adults with congenital heart disease: a growing problem. *Heart*. 2014;100:1317-21. doi:10.1136/heartjnl-2014-305575.
39. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1011-21. doi:10.1056/NEJMoa1705915.
40. Komar M, Olszowska M, Podolec P. The benefit of atrial septal defect closure in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2014;16:1101-7. doi:10.2147/CIA.S62313.



Случай первичной диагностики дилатационной кардиомиопатии в сочетании с некомпактным миокардом у больной пожилого возраста

Вахненко Ю. В., Багдасарян Е. А., Савченко Д. А.

Классификации Всемирной организации здравоохранения, Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца указывают на существование нескольких фенотипов некомпактного миокарда (НКМ) со специфическими структурно-функциональными изменениями. Фенотип "НКМ+дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)" считается одним из самых тяжелых вариантов заболевания. Продолжаются споры о том, расценивать НКМ как самостоятельную нозологическую форму или как следствие ДКМП и сердечной недостаточности, приводятся аргументы в пользу каждого из этих положений. Другими словами, НКМ остается одним из самых загадочных заболеваний сердца. В качестве иллюстрации фенотипа НКМ+ДКМП авторы предлагают историю болезни пациентки, которая с юности имела кардиологический анамнез, но сохранила удовлетворительное самочувствие и работоспособность до преклонного возраста. Симптомы аритмии и сердечной недостаточности с массивным гидроперикардом впервые описаны у нее в 66 лет, что нехарактерно для данного фенотипа НКМ и является особенностью клинического случая. Обращается внимание на трудности дифференциальной диагностики НКМ в связи с неспецифичностью его клинической картины, на роль эхокардиографии в распознавании заболевания и предикторы его неблагоприятного исхода. То обстоятельство, что у пациентки даже при выявлении типичных признаков НКМ при эхокардиографии первоначально в качестве основного диагноза указывалась ишемическая болезнь сердца, свидетельствует об актуальности публикации еще одного клинического случая, посвященного этой достаточно редкой патологии, для улучшения информированности о ней кардиологов и специалистов общей врачебной практики.

Ключевые слова: некомпактный миокард, дилатационная кардиомиопатия, фенотип, сердечная недостаточность, аритмия, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск, Россия.

Вахненко Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, ORCID: 0000-0002-4287-1221, Багдасарян Е. А. — зам. главного врача Клиники кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-1233-4222, Савченко Д. А. — врач-кардиолог Клиники кардиохирургии, ORCID: 0000-0003-1085-1143.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gen-45@rambler.ru

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, НКМ — некомпактный миокард, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.01.2023

Рецензия получена 02.02.2023

Принята к публикации 29.03.2023



Для цитирования: Вахненко Ю. В., Багдасарян Е. А., Савченко Д. А. Случай первичной диагностики дилатационной кардиомиопатии в сочетании с некомпактным миокардом у больной пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5344. doi:10.15829/1560-4071-2023-5344. EDN WHNUQJ

Primary diagnosis of dilated cardiomyopathy in combination with myocardial non-compaction in an elderly patient: a case report

Vakhnenko Yu. V., Bagdasaryan E. A., Savchenko D. A.

The classifications of the World Health Organization, the European Society of Cardiology and the American Heart Association indicate the existence of several phenotypes of myocardial non-compaction (MnC) with specific structural and functional abnormalities. The MnC+dilated cardiomyopathy (DCM) phenotype is considered one of the most severe variants. Disputes continue about whether to regard MnC as an independent disease or as a consequence of DCM and heart failure. In other words, MnC remains one of the most mysterious heart diseases. As an illustration of MnC+DCM phenotype, the authors offer a case of a patient with cardiovascular disease from her youth, but maintained a satisfactory state of health and performance until her old age. Symptoms of arrhythmia and heart failure with massive pericardial effusion were first described in her at the age of 66, which is uncharacteristic for this MnC phenotype. Attention is drawn to the difficulties of differential diagnosis of MnC due to the non-specificity of clinical performance, the role of echocardiography in the recognition of the disease and predictors of its unfavorable outcome. The fact that the patient, even when typical signs of MnC were detected during echocardiography, initially had coronary artery disease as the main diagnosis, indicates the relevance of publishing another case report on this rare pathology in order to improve the awareness of cardiologists and general practitioners.

Keywords: myocardial non-compaction, dilated cardiomyopathy, phenotype, heart failure, arrhythmia, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia.

Vakhnenko Yu. V.* ORCID: 0000-0002-4287-1221, Bagdasaryan E. A. ORCID: 0000-0002-1233-4222, Savchenko D. A. ORCID: 0000-0003-1085-1143.

*Corresponding author:
gen-45@rambler.ru

Received: 26.01.2023 **Revision Received:** 02.02.2023 **Accepted:** 29.03.2023

For citation: Vakhnenko Yu. V., Bagdasaryan E. A., Savchenko D. A. Primary diagnosis of dilated cardiomyopathy in combination with myocardial non-compaction in an elderly patient: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5344. doi:10.15829/1560-4071-2023-5344. EDN WHNUQJ

Ключевые моменты

- Некомпактный миокард (НКМ) имеет несколько фенотипов, из которых НКМ в сочетании с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), с гипертрофической кардиомиопатией и в сочетании с обеими указанными кардиомиопатиями характеризуются самым тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом.
- Мнения о нозологической самостоятельности НКМ у больных с ДКМП неоднозначны. Критерии дифференциальной диагностики фенотипа "НКМ+ДКМП" с изолированной ДКМП продолжают обсуждаться и совершенствоваться.
- Не исключается, что внутри фенотипа "НКМ+ДКМП" также существуют группы с разным клиническим течением заболевания, о чем свидетельствует представленная история болезни.

Key messages

- Myocardial non-compaction (MnC), according to the main generally accepted classifications, has several phenotypes, of which MnC in combination with dilated cardiomyopathy, MnC in combination with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), as well as MnC in combination with both of these cardiomyopathies, which characterizes by the most severe course and poor prognosis.
- Opinions about the independence of MnC in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) are ambiguous. Some authors call MnC an independent pathology, while others consider it a consequence of severe cardiovascular decompensation. Criteria for the differential diagnosis of MnC+DCM phenotype with isolated DCM continue to be discussed and improved.
- Within the individual phenotypes of MnC, in particular, MnC+DCM phenotype, there are also groups with different clinical course of the disease, as evidenced by the presented case history.

Наряду с изолированной формой некомпактного миокарда (НКМ) выделяют его сочетания с другими заболеваниями сердца. Так, классификация MOGE(S) рассматривает и существование НКМ как самостоятельной патологии, и его сочетание с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [1]. Brescia ST, et al. считают дилатационную форму НКМ и его смешанную форму (НКМ+ДКМП+гипертрофическая кардиомиопатия) наиболее тяжелыми в клиническом и прогностическом плане [2]. К ним присоединяются и другие исследователи, описывающие сочетание НКМ с дилатацией левого желудочка (ЛЖ) при увеличении его конечно-диастолического размера (КДР) $>5,6$ см и снижением фракции выброса (ФВ) до 42,2% как наиболее неблагоприятный клинический вариант, связанный с максимумом тромбоэмболических событий, случаев сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и трансплантаций сердца [3]. В детской когорте пятилетние показатели комбинированной конечной точки — смерть/трансплантация (смерть/включение в список на трансплантацию) — составляют 6% (6%) для изолированного НКМ ЛЖ, 43% (45%) для НКМ+ДКМ и 33% (42%) для групп с неопределенным фенотипом НКМ ЛЖ [4]. Смертность не коррелирует с коэффициентом НС/С и количеством некомпактных сегментов. Ее предикторами являются парные/политопные желудочковые экстрасистолы, пароксизмы желудочковой тахикардии, тромботические события, "оправданные срабатывания дефибрилляторов" [5, 6]. Сочетание НКМ с другими кардиомиопатиями (КМП) составляет 33% всех случаев НКМ [7].

При НКМ описаны мутации почти 60 генов. Преимущественно это гены саркомерных белков миокарда. Наличие у одного больного разных мутаций характерно для тяжелого течения смешанных вариантов НКМ с резистентностью к терапии, гемодинамически значимыми аритмиями, высоким риском внезапной сердечной смерти [8, 9]. Генетические "пересечения" НКМ с вышеуказанными КМП описаны многими авторами [10]. При этом результирующий фенотип, вероятно, определяется не столько определенной мутацией, сколько генами-модификаторами, эпигеномными факторами и влиянием среды обитания [11].

Мнения о "нозологической самостоятельности" НКМ неоднозначны. Одни считают, что НКМ у больных с ДКМП является самостоятельным нозологическим вариантом, а не результатом выраженной декомпенсации, аргументируя это распространенностью НКМ у некоторых категорий здоровых лиц, отсутствием признаков НКМ у большинства больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [12]. Другие утверждают, что НКМ часто сочетается с другими КМП, врожденными пороками сердца, аортопатиями, а его клиника неспецифична, что ставит под сомнение предыдущее положение [13, 14].

Действительно, сложно дифференцировать самостоятельный НКМ и выраженную трабекулярность ЛЖ вследствие ДКМП, которые не имеют ни до-

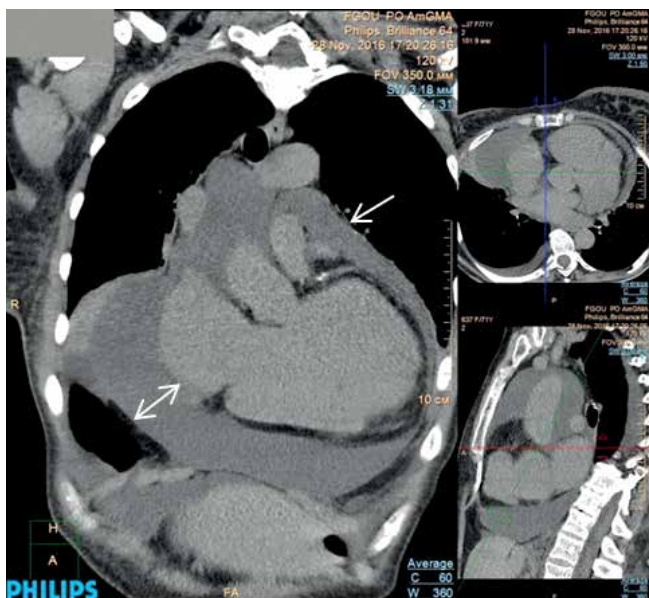


Рис. 1А. Компьютерная томограмма органов грудной клетки до перикардальной пункции. Кардиомегалия. Большое количество жидкости в полости перикарда (стрелки).



Рис. 1Б. Компьютерная томограмма органов грудной клетки после перикардальных пункций. Количество жидкости в полости перикарда значительно уменьшилось (стрелки).

стоверных клинических различий, ни патогномоничных параметров эхокардиографии (ЭхоКГ). Это нацеливает на продолжение поиска критериев дифференциальной диагностики НКМ и ДКМП с признаками некомпактности. Одним из них может быть изменение пиковой продольной деформации миокарда, рассчитанной при помощи ЭхоКГ и спект-томографии, т.к. при НКМ более существенна деформация апикальных сегментов ЛЖ и величина апикально-базального отношения. При ДКМП апикально-базальный градиент не выражен [15].

Описание случая

Предлагаем читателям случай первичной диагностики ДКМП в сочетании с НКМ ЛЖ у пациентки 66 лет, предъявляющей жалобы на одышку при малейшей физической нагрузке, давящие боли в области сердца разной продолжительности, не иррадирующие, не имеющие четкой связи с физическим напряжением, на перебои в работе сердца, головокружение и быструю утомляемость при тенденции к артериальной гипотонии.

Эпизодические боли в области сердца и перебои в его работе впервые появились в 16 лет после тяжелой ангины. Тонзилэктомия была отложена из-за наступившей беременности, протекавшей нормально. Вторая беременность и роды тоже прошли без осложнений, однако впоследствии сохранялись редкие кардиалгии и экстрасистолы. Диагноз, установленный по месту жительства, больная назвать затрудняется. Общее самочувствие оставалось удовлетворительным, работоспособность не страдала.

Ухудшение с 66 лет, когда постепенно участились экстрасистолы, снизилась переносимость нагрузок — появились одышка и отеки на голенях. Госпитализирована в Клинику кардиохирургии Амурской государственной медицинской академии. При ЭхоКГ выявлена митральная регургитация 1 степени, трикуспидальная регургитация 2-3 степени (площадь $6,5 \text{ см}^2$ — 27% правого предсердия). Конечного-диастолический объем (КДО) 183 мл, конечного-систолический объем 110 мл, КДР 61 мм, конечного-систолический размер 51 мм, ФВ 35%. Расчетное давление в правом желудочке 35 мм рт.ст. Левое предсердие 39×58 мм. Правое предсердие 44×52 мм. Характер движения межжелудочковой перегородки неопределенный. Снижена экскурсия задней стенки ЛЖ. Жидкость в полости перикарда по правому предсердию 3 см, по свободной стенке правого желудочка 1 см (ориентировочно 300 мл). Не исключен НКМ ЛЖ. Сократительная способность ЛЖ снижена в продольном и поперечном направлении. Диастолическая функция ЛЖ нарушена.

При компьютерной томографии (КТ) выявлены кардиомегалия, гидроторакс справа до 2 см, гидроперикард до 30-50 мм по передней, боковым и нижней поверхностям и 15 мм по задней поверхности сердца (рис. 1 А, Б). Поэтапно удалено 700, 300 и 170 мл светло-желтой прозрачной жидкости, которая содержала 20 г/л белка и единичные клеточные элементы. Проба Ривальта была отрицательной. Таким образом, жидкость представляла собой транссудат.

В клиническом и биохимическом анализе крови отклонений показателей от нормальных величин

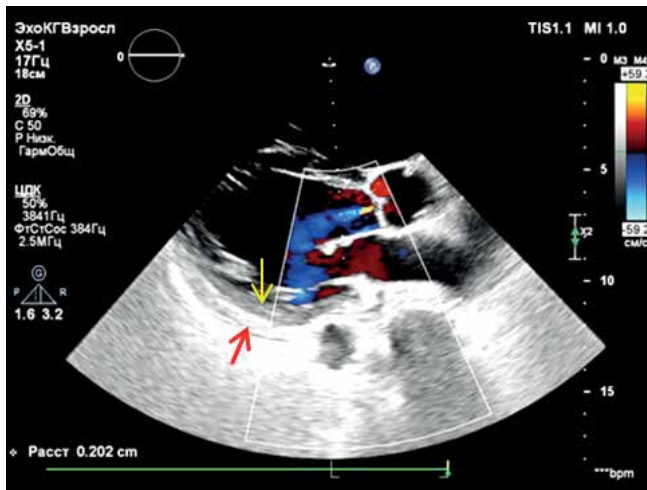


Рис. 2А. ЭхоКГ. Выраженная митральная регургитация и двуслойность миокарда ЛЖ: компактный (красная стрелка) и трабекулярный (желтая стрелка) слои.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

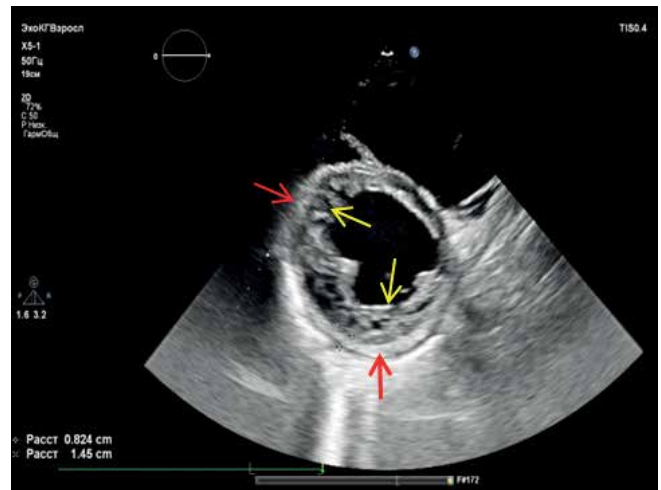


Рис. 2Б. ЭхоКГ. Двуслойность миокарда ЛЖ — более тонкий компактный (красные стрелки) и выраженный трабекулярный (желтые стрелки) слои.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

не обнаружено. Это относится к числу лейкоцитов ($6,75-5,52 \times 10^9/\text{л}$), удельному весу нейтрофилов (54,7-58,5%) и лимфоцитов (35,8-39,2%), скорости оседания эритроцитов (2-5 мм/ч), значениям аспаратаминотрансферазы (23,6 ЕД/л), аланинаминотрансферазы (13,5 ЕД/л), МВ-фракции креатинфосфокиназы (88,3 ЕД/л), фибриногена (1,6-1,9 г/л). При неоднократной 3-часовой термометрии температура тела не превышала норму. В анамнезе отсутствовали указания на связь ухудшения самочувствия с каким-либо инфекционным или воспалительным процессом, не выявлен интоксикационный синдром, перикардальная жидкость имела "невоспалительный характер". Таким образом, данные за миокардит отсутствовали. Уровни тиреотропного гормона и тироксина соответствовали норме (13,2 пмоль/л и 2,4 мЕД/мл, соответственно). В процессе ультразвукового исследования щитовидной железы ее структурных изменений не выявлено. Это позволило исключить тиреотоксическую миокардиодистрофию. У пациентки не было анамнеза и клинических синдромов хронической болезни почек. Уровень креатинина, определенный неоднократно, соответствовал норме (62-88,4 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации составила СКД-ЕП: 84 мл/мин/1,73 м², MDRD: >60 мл/мин/1,73 м², Кокрофт-Голт: 49 мл/мин (60 мл/мин/1,73 м²), что свидетельствовало о ее начальном снижении. При таких значениях объемный выпот в перикарде не мог рассматриваться как следствие почечной недостаточности. У больной не выявлены клинические признаки аутоиммунных заболеваний ни в анамнезе, ни при опросе и осмотре. Кроме того, как правило, перикардит сопровождается активную фазу коллагенозов, а данные за острый

воспалительный процесс, как указано выше, отсутствовали. В качестве возможных причин появления жидкости в перикарде рассматривались его злокачественные поражения (в частности, мезотелиома) или метастазирование в перикард первичных опухолей, а также синдром Мейгса. Жалоб со стороны органов и систем, за исключением сердечно-сосудистой, у больной не было. Она осмотрена гинекологом, прошла рентгенологическое и ультразвуковое обследование, фиброэзофагогастродуоденоскопию — патологии не выявлено. При КТ структурных изменений перикарда и плевры также не обнаружено, что позволило усомниться в наличии опухолевого процесса. Отоларинголог признаков острого и хронического воспалительного процесса ЛОР-органов не обнаружил.

Вышеперечисленное позволило сделать вывод о том, что транссудат в перикардиальной полости явился следствием ХСН, тем более, что у пациентки имели место и другие ее проявления — одышка, периферические отеки, гидроторакс, а также кардиалгия, нарушения ритма и проводимости. Кроме того, имели место серьезные структурные изменения сердца, подтвержденные лучевыми методами диагностики.

Проводилась адекватная терапия ХСН с положительным эффектом — позитивными изменениями объективного статуса, показателей контрольной ЭхоКГ (увеличение ФВ ЛЖ до 44%, уменьшение полостей сердца, отсутствие жидкости в полости перикарда). В качестве основного диагноза указана ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильная стенокардия напряжения. НКМ в выписке не фигурирует.

Пациентка утверждает, что впоследствии наблюдалась у кардиолога. Жидкость в полости перикар-

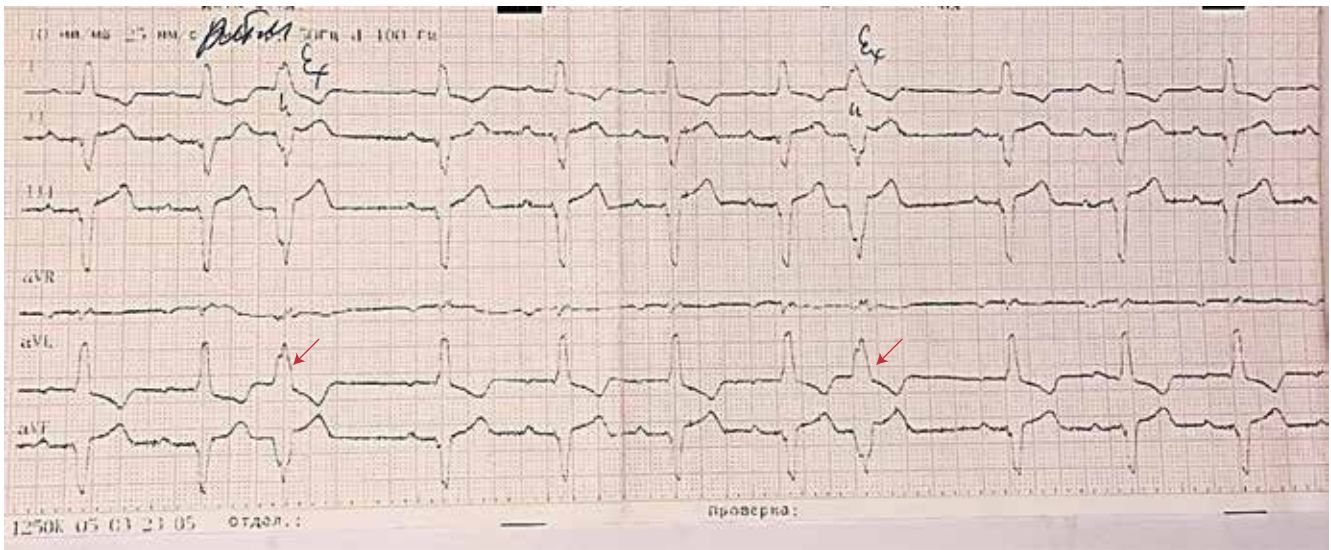


Рис. 3. Электрокардиограмма. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Частые желудочковые экстрасистолы.

да не накапливалась, однако документальных подтверждений этому не предоставлено.

Следующая госпитализация в Клинику в возрасте 71 года. Сложилось впечатление об отсутствии приверженности больной рекомендованной терапии. Толерантность к нагрузкам в указанный период продолжала снижаться. В настоящее время пациентка избегает даже незначительного напряжения из-за выраженной одышки, сердцебиения, аритмии и быстрой утомляемости.

Особенности анамнеза жизни. В юношеском возрасте — экссудативный плеврит туберкулезной этиологии. После специфического лечения жидкость не накапливалась. Пациентка снята с учета в противотуберкулезном диспансере, однако регулярно проходила флюорографию. Патологических изменений не находили. В возрасте 45 лет ей выполнена гистерэктомия по поводу фибромиомы матки. Со слов больной, химио- и лучевую терапию она не получала, что позволяет думать о доброкачественном генезе новообразования. В 70 лет она перенесла острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения.

Наследственный анамнез по заболеваниям сердца и сосудов не отягощен.

Общее состояние тяжелое, акроцианоз. Астеническое телосложение. Частота дыхания при незначительной нагрузке 18 в мин. Левая граница сердца расположена на 1,5 сантиметра кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны приглушены, аритмичны. Систолический шум над верхушкой и мечевидным отростком грудины. Частота сердечных сокращений 68 уд./мин. Артериальное давление на обеих руках 120/80 мм рт.ст. Отеки на голенях и стопах.

При чреспищеводной ЭхоКГ обнаружены митральная регургитация 2 степени с площадью 5,67 см²,

трикуспидальная регургитация 2-3 степени с площадью 8,8 см². Параметры ЛЖ: КДО 206 мл, конечно-систолический объем 147 мл, КДР 64 мм, конечно-систолический размер 55 мм, ФВ ЛЖ 28%. Атриомегалия. Межжелудочковая перегородка: толщина в диастолу в базальном сегменте 11,0 мм, гипокинез. Нижняя стенка ЛЖ: толщина в диастолу компактного слоя в базальном сегменте 8,0 мм, некомпактного слоя 16,3 мм, гипокинез (рис. 2 А, Б). Заключение: ДКМП. По нижней и нижнебоковой стенкам ЛЖ — выраженный трабекулярный слой (N/C 2,03). Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 3 степени. Сократимость продольных и циркулярных волокон миокарда ЛЖ снижена. Диастолическая функция ЛЖ нарушена.

На электрокардиограмме — полная блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада I степени, частая желудочковая экстрасистолия (рис. 3).

При КТ в S₅ обоих легких — участки линейного локального пневмоплевروفиброза. Кардиомегалия. В верхнем и заднем отделах полости перикарда — выпот толщиной 10-12 мм и плотностью 0-10 ед. X.

При селективной коронароангиографии стенозирующих изменений не выявлено. Имеется неровность контуров правой коронарной артерии.

При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий — атеросклеротический стеноз сонных артерий до 35-40% с обеих сторон.

Дислипидемии не выявлено.

Выставлен диагноз: ДКМП в сочетании с НКМ ЛЖ. Относительная митральная недостаточность II степени. Относительная трикуспидальная недостаточность III степени. Желудочковая экстрасистолия

IV градации по Lown, периодическая квадригемия. Транзиторная атриовентрикулярная блокада I степени. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. ХСН IIБ со сниженной ФВ ЛЖ, функциональный класс III по NYHA. Стенозирующий атеросклероз церебральных артерий. Дисциркуляторная энцефалопатия II степени.

Больная получала амиодарон, периндоприл, верошпирон, диувер, кардиомагнил, препараты калия и антигипоксанта с незначительным эффектом в отношении симптомов сердечной недостаточности. Учитывая наличие ХСН с низкой ФВ ЛЖ (28%), полной блокады левой ножки пучка Гиса и характер основного заболевания, запланирована имплантация ресинхронизирующего устройства.

Обсуждение

Одной из особенностей данного клинического случая является непрерывный продолжительный кардиальный анамнез (кардиалгии и нарушение ритма с 16 лет), который не сразу был учтен при обследовании в зрелом возрасте, и больной выставлен диагноз ИБС. Именно с ней изначально связывали тяжелую ХСН. В то же время характер болей в сердце не полностью соответствовал критериям стенокардии. В итоге на основании селективной коронароангиографии стенозирующие изменения сосудов исключены, и внимание специалистов привлекли выраженные структурные изменения сердца, описанные врачом ультразвуковой диагностики — повышенная трабекулярность ЛЖ и значительное увеличение камер, соответствующие критериям НКМ и ДКМП.

В данном случае у пациентки имелись ЭхоКГ-признаки ДКМП и выраженной некомпактности миокарда ЛЖ, что можно рассматривать как сочетанный фенотип НКМ — НКМ+ДКМП. Однако, не имея протоколов ЭхоКГ за более ранние периоды жизни больной, это нельзя утверждать определенно. Не исключено, что НКМ явился следствием тяжелой ХСН на фоне самостоятельной ДКМП, которая по

каким-то причинам прогрессировала в зрелом возрасте. Кроме того, НКМ может быть одной из возрастных трансформаций сердечной мышцы, которые описаны в доступных литературных источниках. Тем более, теоретически фенотип НКМ+ДКМП должен протекать значительно тяжелее, а в данном случае качество жизни и общее состояние пациентки существенно ухудшились только с 65 лет, что является особенностью описанной истории болезни и подтверждает разнообразие вариантов клинического течения КМП.

НКМ до сих пор остается предметом оживленно-го обсуждения. Далеко не все исследователи признают его отдельным видом КМП, считая фенотипическим проявлением широкого спектра заболеваний сердечной мышцы. Однозначно лишь то, что врачи общей практики, а тем более кардиологи, должны быть осведомлены о существовании синдрома НКМ, понимать его суть, многообразие вариантов НКМ и возможности медицинской помощи этой категории больных.

Ограничения исследования. Диагноз НКМ был установлен на основании критериев Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann PA (2001) как наиболее полных по мнению большинства авторов в настоящее время. Существенную информацию о выраженности и распространенности НКМ, безусловно, могла предоставить магнитно-резонансная томография, проведению которой препятствовало диспноэ в горизонтальном положении больной, которая, к тому же, психологически не была готова к данной процедуре. Это явилось одним из ограничений данной работы.

К сожалению, нам не удалось обследовать родственников пациентки и провести генетические исследования, результаты которых были бы крайне интересны для ученых-кардиологов с учетом неординарности клинического случая. Возможно, именно особенности генома больной определяли специфику течения ее заболевания. Это явилось вторым ограничением проведенного исследования.

Временная шкала

Возрастные периоды	Патологические изменения
16 лет	Дебют заболевания в виде перебоев в работе сердца и болей в области сердца неопределенного характера и продолжительности, без иррадиации. Архивные документы отсутствуют. Точных сведений о диагнозе нет.

Возрастные периоды	Патологические изменения
18 лет, 22 года	Беременности и самостоятельные роды, прошедшие без осложнений. Сохраняются эпизодические боли в области сердца и перебои в его работе, не имеющие четкой связи с физической нагрузкой или какими-либо определенными причинами. Информации о диагнозе нет.

Возрастные периоды	Патологические изменения
23 года — 64 года	Самочувствие и состояние без отрицательной динамики. Признаков сердечной недостаточности, со слов больной, нет.
65 лет	Боли в области сердца и перебои в его работе существенно учащаются. Появляется одышка при обычной физической нагрузке и отеки на стопах.
66 лет	Без каких-либо провоцирующих факторов существенно снижается толерантность к физической нагрузке — прогрессирует одышка, отеки распространяются на голени и бедра. По данным ЭхоКГ — увеличение камер сердца, преимущественно ЛЖ (КДР 61 мм, КДО 183 мл) с нарушением его систолической (ФВ ЛЖ 35%) и диастолической функций, незначительная митральная и выраженная трикуспидальная недостаточность, большое количество жидкости в полости перикарда, умеренное — в плевральной полости. Впервые не исключается НКМ. При пункциях удалено 1170 мл трансудата, назначена комплексная терапия ХСН с положительным эффектом. Проведена дифференциальная диагностика ИБС с миоперикардитом, тиреотоксической миокардиодистрофией, новообразованиями перикарда. Рабочий диагноз — ИБС.
66 лет — 70 лет	Самочувствие длительное время остается удовлетворительным, однако в отсутствии приверженности лечению толерантность к физической нагрузке постепенно снижается, нарастает одышка, наблюдается тенденция к артериальной гипотонии, снижается масса тела. В 70 лет больная переносит острое нарушение мозгового кровообращения ишемического характера.

Возрастные периоды	Патологические изменения
71 год	Одышка при подъеме на один лестничный пролет. Отеки на нижних конечностях. Выраженная общая слабость. При чреспищеводной ЭхоКГ обнаружены митральная регургитация 2 степени, трикуспидальная регургитация 2-3 степени. КДО ЛЖ 206 мл, КДР ЛЖ 64 мм, ФВ ЛЖ 28%, атриомегалия, гипокинез межжелудочковой перегородки и нижней стенки ЛЖ. Последняя в нижнем сегменте имеет компактный слой (8,0 мм) и некомпактный слой (16,3 мм). Н/С 2,03. Умеренное количество жидкости в перикардиальной и плевральной полостях. При селективной коронароангиографии стенозирующие изменения не обнаружены. На ЭКГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, частые желудочковые экстрасистолы. Причиной тяжелой ХСН названо сочетание ДКМП и НКМ. Консервативное лечение ХСН способствовало уменьшению периферических и центральных отеков, но одышка сохраняется в прежнем объеме. Решено направить больную для имплантации ресинхронизирующего устройства.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, НКМ — некомпактный миокард, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

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

Литература/References

- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the world heart federation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2046-72.
- Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013;127(22):2202-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002511.
- Kulikova OV, Myasnikov RP, Mershina EA, et al. Familial noncompact cardiomyopathy: Types of myocardial remodeling and variants of the clinical course. Results of a multicenter registry. *Therapeutic Archives*. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
- Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail*. 2015;21(11):877-84. doi:10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
- Umarova MK, Basargina EN, Silnova IV. Relationship of Left Ventricular Noncompaction characteristics with the risk of fatal outcome and thrombotic complications in children with dilated myocardial noncompaction phenotype: results of a cohort study. *Issues of Modern Pediatrics*. 2016;15(2):161-7. (In Russ.) Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Сильнова И.В. Связь характеристик некомпактного слоя миокарда с риском наступления летального исхода и развития тромботических осложнений при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда у детей: результаты когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(2):161-7. doi:10.15690/vsp.v15i2.1534.
- Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):e009712. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009712.
- Miller EM, Hinton RB, Czossek R, et al. Genetic Testing in Pediatric Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6):e001735. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001735.
- Polyak ME, Bukaeva AA, Shestak AG, et al. Combination of two mutations in a patient with arrhythmic form of left ventricular myocardial noncompaction syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;10(1):98-104. (In Russ.) Поляк М.Е., Букаева А.А., Шестак А.Г. и др. Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2016;10(1):98-104. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-98-104.
- Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
- Cuevas J, Fernández R, Persia-Paulino YR, et al. Noncompaction cardiomyopathy as a cause of ventricular tachycardia in a young adult. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(2):283-5. doi:10.24875/ACM.20000462.
- Streltsova AA, Gudkova AY, Kostareva AA. Noncompact myocardium: current views on genetic basis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Therapeutic Archives*. 2019;91(12):90-7. (In Russ.) Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Костарева А.А. Некомпактный миокард: современные представления о генетических основах, клинической картине, диагностике и лечении. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):90-7. doi:10.26442/00403660.2019.12.000142.
- Blahova OJ, Pavlenko EV, Varionchik NV, et al. Non-compact myocardium with dilatational phenotype: manifestations, treatment and outcomes in comparison with other forms of dilated cardiomyopathy syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):27-35. (In Russ.) Благоева О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В. и др. Некомпактный миокард с дилатационным фенотипом: проявления, лечение и исходы в сравнении другими формами синдрома дилатационной кардиомиопатии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(1):27-35. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-01.
- Mitrofanova LB, Moiseeva OM, Khaschevskaya DA, et al. Noncompact myocardium of the left ventricle. Clinical and morphological study. *Archives of Pathology*. 2016;78(2):29-35. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Моисеева О.М., Хашчевская Д.А. и др. Некомпактный миокард левого желудочка. Клинико-морфологическое исследование. *Архив патологии*. 2016;78(2):29-35. doi:10.17116/patol201678229-35.
- Dorovskikh IE, Vakhnenko JV, Shabanov VV, et al. A case of diagnosis and treatment of "Noncompact myocardium" cardiomyopathy using an implanted cardioverter-defibrillator. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(3):126-32. (In Russ.) Доровских И.Е., Вахненко Ю.В., Шабанов В.В. и др. Случай диагностики и лечения кардиомиопатии "Некомпактный миокард" с применением имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(3):126-32. doi:10.21688/1681-3472-2016-2-126-132.
- Huttin O, Venner C, Frikha Z, et al. Myocardial deformation pattern in left ventricular non-compaction: Comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2014;5:9-14. doi:10.1016/j.ijcha.2014.11.001.

Клинический случай успешного транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентки с аортальным стенозом, индуцированным лучевой терапией

Зубарев Д. Д., Сим С. В., Краснов В. С., Горбатов А. В., Чернявский М. А., Прохорихин А. А.

Аортальный стеноз — одна из самых частых клапанных патологий сердца, встречающаяся у пациентов с онкологией после проведенной лучевой терапии и требующая оперативного лечения. Однако данная группа пациентов имеет более высокий риск развития интра- и послеоперационных осложнений, в связи с чем оптимальным методом хирургического лечения аортального стеноза у такой когорты больных является транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI).

Краткое описание. Молодая женщина 46 лет поступила в НМИЦ им. В. А. Алмазова с клинической картиной тяжелого аортального стеноза. В молодом возрасте у пациентки был диагностирован лимфогранулематоз, или болезнь Ходжкина, по поводу чего проводилась лучевая терапия, осложнившаяся в отдаленном периоде клапанной патологией. После тщательного обследования консилиумом сердечной команды был определен высокий интраоперационный риск и выполнена эндоваскулярная коррекция тяжелого аортального стеноза. Послеоперационный период осложнился развитием полной атриовентрикулярной блокады, послужившей причиной установки постоянного двухкамерного кардиостимулятора.

Дискуссия. Представленный клинический случай является примером успешного хирургического лечения у пациентки аортального стеноза, ассоциированного с ранее проводимой лучевой терапией по поводу болезни Ходжкина.

Заключение. Эндоваскулярная методика имплантации аортального клапана является многообещающим подходом к лечению пациентов с постлучевым аортальным стенозом, т.к. данная патология сопряжена с неблагоприятными анатомическими и клиническими факторами риска для хирургического протезирования клапана. Несмотря на более молодой возраст, данные пациенты представляют собой категорию более высокого хирургического риска, ввиду чего дополнительное внимание должно уделяться планированию процедуры и профилактике основных рисков TAVI.

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, лучевая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Зубарев Д. Д. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-2726-7632, Сим С. В. — клинический ординатор отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5576-6025, Краснов В. С. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-9233-8794, Горбатов А. В. — к.м.н., зав. НИЛ интервенционной и эндоваскулярной хирургии, с.н.с., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-4017-4198, Чернявский М. А. — д.м.н., зав. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, г.н.с., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Прохорихин А. А.* — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению. ORCID: 0000-0002-3247-8290.

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

AB — атриовентрикулярный, АК — аортальный клапан, AC — аортальный стеноз, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Рукопись получена 13.09.2022

Рецензия получена 12.11.2022

Принята к публикации 14.01.2023



Для цитирования: Зубарев Д. Д., Сим С. В., Краснов В. С., Горбатов А. В., Чернявский М. А., Прохорихин А. А. Клинический случай успешного транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентки с аортальным стенозом, индуцированным лучевой терапией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5220. doi:10.15829/1560-4071-2023-5220. EDN WIELT

Successful transcatheter aortic valve replacement in a patient with radiation-induced aortic stenosis

Zubarev D. D., Sim S. V., Krasnov V. S., Gorbatykh A. V., Chernyavsky M. A., Prokhorikhin A. A.

Aortic stenosis is one of the most common valvular heart defects that occurs in patients with oncology after radiation therapy and requires surgical treatment. However, this group of patients has a higher risk of intra- and postoperative complications, and therefore the most optimal method of surgical treatment of aortic stenosis in such a cohort of patients is transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Brief description. Forty-six-year old woman entered the Almazov National Medical Research Center with a clinical picture of severe aortic stenosis. At a young age, the patient was diagnosed with lymphogranulomatosis, or Hodgkin's disease, for which radiation therapy was performed, which was complicated in the long term by valvular pathology. After a thorough examination, a high intraoperative risk for the patient was determined by the cardiac team and endovascular treatment of severe aortic stenosis was performed. The postoperative period was complicated by the development of complete atrioventricular block, which caused the implantation of a permanent dual-chamber pacemaker.

Discussion. The presented case is an example of successful surgical treatment of aortic stenosis associated with previous radiation therapy for Hodgkin's disease in a patient.

Conclusion. Endovascular aortic valve implantation is a promising approach to the treatment of patients with post-radiation aortic stenosis, since it is associated with unfavorable anatomical and clinical risk factors for surgical valve replacement. Despite their younger age, these patients represent a category of higher surgical risk. Therefore, additional attention should be paid to the planning of the procedure and the prevention of the main TAVI risks.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, radiation therapy.

Relationships and Activities: none.

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

Zubarev D. D. ORCID: 0000-0002-2726-7632, Sim S. V. ORCID: 0000-0002-5576-6025, Krasnov V. S. ORCID: 0000-0001-9233-8794, Gorbatykh A. V. ORCID: 0000-0003-4017-4198, Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Prokhorikhin A. A.* ORCID: 0000-0002-3247-8290.

*Corresponding author:
aa.prohorikhin@gmail.com

Received: 13.09.2022 Revision Received: 12.11.2022 Accepted: 14.01.2023

For citation: Zubarev D. D., Sim S. V., Krasnov V. S., Gorbatykh A. V., Chernyavsky M. A., Prokhorikhin A. A. Successful transcatheter aortic valve replacement in a patient with radiation-induced aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5220. doi:10.15829/1560-4071-2023-5220. EDN WIXLTX

Ключевые моменты

- В случае дегенеративного поражения аортального клапана у онкологических пациентов после перенесенной химио- и лучевой терапии возникает необходимость решения вопроса о способе оперативного лечения клапанной патологии.
- Транскатетерная имплантация аортального клапана у данной когорты больных является перспективным методом лечения, однако требует дальнейшего обсуждения из-за возможного риска развития интра- и послеоперационных осложнений.

Key messages

- In the case of degenerative aortic valve lesions in cancer patients after chemotherapy and radiation therapy, method of surgical treatment should be considered.
- Transcatheter aortic valve implantation in this cohort of patients is a promising method of treatment, but requires further discussion due to the possible risk of intra- and postoperative complications.

1. Введение

На сегодняшний день лучевая терапия является эффективным методом лечения многих злокачественных заболеваний органов грудной клетки, что значительно увеличивает выживаемость данной когорты пациентов [1]. У более чем 80% ранее перенесших лучевую терапию диагностируется клапанная патология сердца, и наиболее часто проявляет себя стеноз (АС) аортального клапана (АК) [2]. Несмотря на превентивные меры (такие как снижение дозы радиации на область сердца, медикаментозная терапия), остается значительная доля пациентов, которым необходимо оперативное вмешательство [3]. К сожалению, широко используемые на сегодняшний день шкалы оценки хирургического риска не в полной мере отражают высокий риск открытого хирургического вмешательства у пациентов с лучевыми пороками сердца [4]. Транскатетерная имплантация АК (TAVI) является оправданной альтернативой ввиду меньшего интраоперационного риска, меньшей частоты осложнений в отдаленном периоде, а также риска смерти от открытого вмешательства [5, 6].

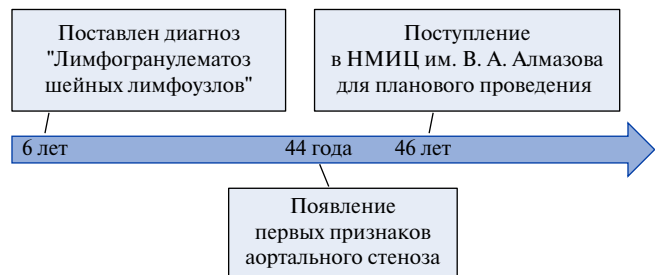
2. Клинический случай

2.1. Информация о пациенте

В возрасте 6 лет у пациентки С. был диагностирован лимфогранулематоз шейных лимфоузлов, ввиду чего проводилась химио- и лучевая терапия. С 2019г отмечалось постепенное прогрессирование сердечной недостаточности, проявляющееся снижением толерантности к физической нагрузке, одышкой при подъеме на 3-4 этаж, ощущением "комка в горле" при физической нагрузке. Из сопутствующих заболева-

ний у пациентки отмечалось наличие артериальной гипертензии и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. В мае 2021г, в возрасте 46 лет, пациентка поступила в НМИЦ им. В.А. Алмазова для оперативного лечения тяжелого АС, индуцированного лучевой терапией.

2.2. Временная шкала



2.3. Диагностическая оценка

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) был диагностирован тяжелый АС (максимальная скорость 5,3 м/с, средний градиент давления 61 мм рт.ст., площадь АК 0,3 см²) с выраженным кальцинозом створок с переходом на фиброзное кольцо и распространенным кальцинозом восходящей дуги аорты. В покое нарушение сократительной функции не отмечалось (фракция выброса (ФВ) 82%, конечно-диастолический размер 34 мм, конечно-систолический размер 20 мм, конечно-диастолический объем 60 мл, конечно-систолический объем 16 мл, ударный объем 44 мл). По данным мультиспиральной компьютерной томографии-аортографии отмечалось наличие фиброзного кольца АК малого диаметра (16 мм) и низкое отхождение коронарных артерий (рис. 1, 2). Учитывая тяжесть АС, ухудшение клинического течения заболевания, пациентке рекомендовано протезирование АК. По данным стратификационных шкал был определен низкий хирургический риск — EuroSCORE II — 1,6%; STS — 3,4%. Однако выраженный кальциноз и малый диаметр (16 мм) фи-

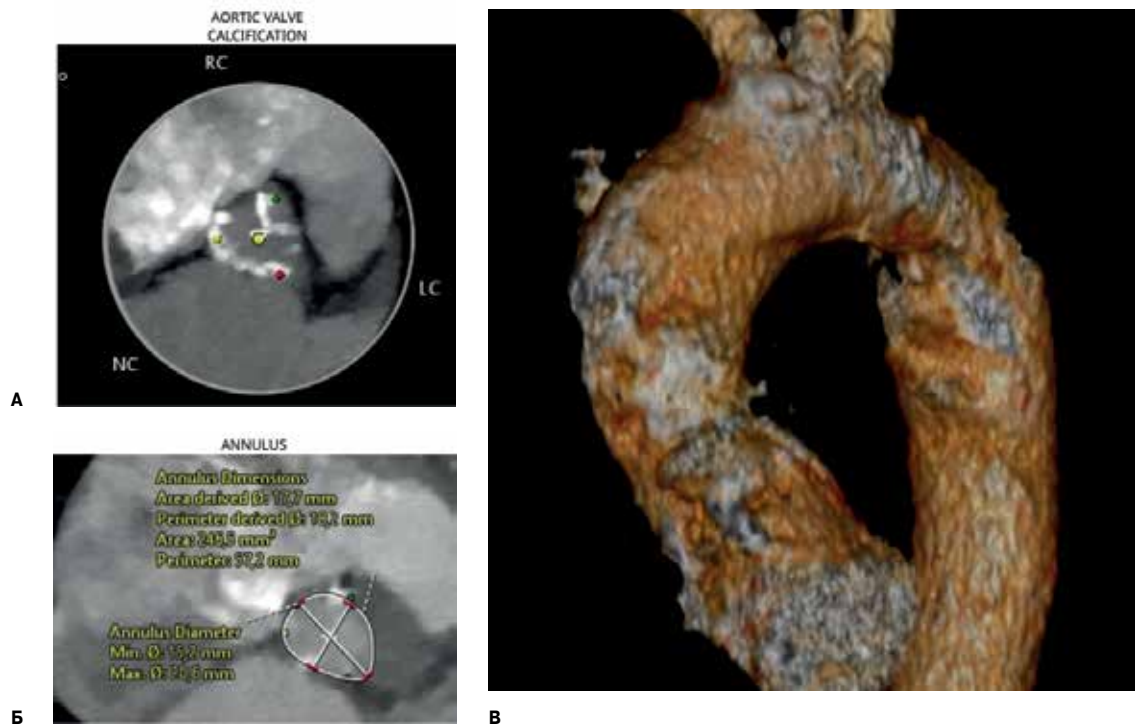


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография (А); кальциноз аортального клапана (Б); параметры фиброзного кольца аортального клапана; (В) кальциноз аорты.

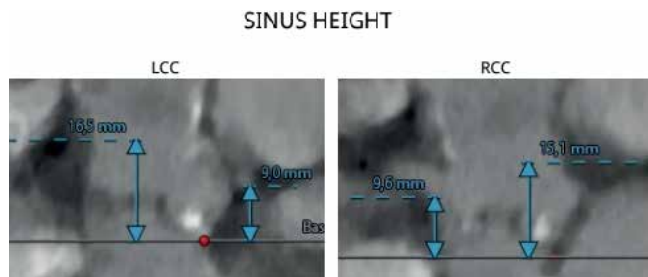


Рис. 2. Высота отхождения коронарных артерий (голубые стрелки).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

брозного кольца, а также протяженный кальциноз восходящего отдела аорты исключили возможность хирургического протезирования АК, ввиду чего было решено выполнить транскатетерное протезирование.

2.4. Клинический диагноз

Неревматические поражения АК. Аортальный (клапанный) стеноз (I35.0).

2.5. Медицинские вмешательства

Операция выполнялась согласно стандартной методике через трансфеморальный доступ. В ходе процедуры была выполнена преддилатация баллонным катетером, размером 16×40 мм, с одновременной аортографией для оценки возможной компрессии устьев коронарных артерий (рис. 3). Затем был позиционирован и имплантирован АК Medtronic Evolute R (диаметр 23 мм), с кровотоком по коронарному руслу на уровне TIMI III (рис. 4).



Рис. 3. Преддилатация баллонным катетером с оценкой кровотока по коронарным артериям.

2.6. Динамика и исходы

В раннем послеоперационном периоде отмечалось возникновение персистирующей атриовентрикулярной (АВ) блокады, что потребовало имплантации двухкамерного постоянного электрокардиостимулятора через 5 дней после вмешательства. Неврологических нарушений не наблюдалось. Пациентка была



Рис. 4. Аортография до имплантации клапана (А); аортография после имплантации клапана (Б).

выписана на 12 сут. в удовлетворительном состоянии. На контрольной ЭхоКГ отмечалась ФВ 56%, средний градиент давления на АК 12 мм рт.ст., аортальная регургитация 1 степени.

3. Обсуждение

Лучевая терапия является стандартным методом лечения агрессивных злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, рак легких, Ходжкинскую лимфому и другие. К сожалению, подверженность лучевому облучению приводит к тяжелым клапанным порокам сердца, таким как АС. На сегодняшний день мы имеем ограниченное количество научных исследований о протезировании АК у больных после лучевой терапии. К таким примерам можно отнести работу Guedeney P, et al., в которой проанализировано 3675 таких пациентов, из которых 2170 (59,1%) перенесли TAVI и 1505 (40,9%) хирургическое протезирование [7]. Несмотря на исходную более высокий "индекс хрупкости" и наличие сопутствующих заболеваний (пожилой возраст, хроническое заболевание легких и почек), процедура TAVI продемонстрировала преимущество перед открытым вмешательством по таким показателям, как внутрибольничная летальность (отношение шансов (ОШ) 0,27, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,09-0,79), дыхательные осложнения (ОШ 0,25, 95% ДИ: 0,08-0,75) и значимые кровотечения (ОШ 0,35, 95% ДИ: 0,24-0,51), показав при этом более высокий риск имплантации постоянного кардиостимулятора.

Также можно отметить результаты проведенного метаанализа, где Zafar MR, et al. сравнивали TAVI у пациентов без и с лучевой терапией в анам-

незе [8]. Были получены сопоставимые результаты по летальности в течение 30 дней, однако в течение года смертность была выше у пациентов с лучевыми пороками. Это связано с тем, что, несмотря на более молодой возраст и меньший индекс хрупкости, такие пациенты на самом деле имеют больше факторов риска. Так, у пациентов после лучевой и химиотерапии часто встречаются слабое функциональное состояние (индекс Катц <6), атеросклероз и кальциноз аорты, фиброз средостения и проводящих путей сердца [9]. Ввиду последнего, пациенты с лучевыми пороками изначально имеют повышенный риск АВ-блокад высокой степени при выполнении TAVI. Это происходит в результате непосредственной близости АК и проводящей системы сердца [10]. АВ-узел расположен рядом с пучком Гиса, проходящим по нижнему краю мембранозной части межжелудочковой перегородки. Оценка длины данной части перегородки служит дополнительным ориентиром при позиционировании клапана [11].

Добиться более точной высокой имплантации протеза можно в проекции "cusp overlap view", которая заключается в наложении левого и правого коронарных синусов, и изоляции некоронарного синуса и позволяет минимизировать взаимодействие с проводящей системой. Однако в нашем случае, в связи с высоким риском миграции протеза в восходящую аорту из-за малого размера фиброзного кольца АК, высокая имплантация протеза не планировалась, поэтому применение представленной выше методики не было целесообразным.

В послеоперационном периоде по данным ЭхоКГ на себя обращали внимание высокий остаточный

градиент на протезе (12 мм рт.ст.) и снижение ФВ с 82% до 56%. Снижение ФВ вероятнее всего стало проявлением совокупности терапии бета-блокаторами и началом электрокардиостимуляции. Относительно высокий остаточный средний градиент давления обусловлен малой анатомией корня аорты и его выраженным кальцинозом. Тем не менее данные показатели не нашли отражения в клиническом состоянии пациентки.

Важно отметить, что на госпитальном этапе по данным компьютерной томографии-ангиографии был выявлен тяжелый кальциноз восходящей аорты. Частота встречаемости данного осложнения после лучевой терапии составляет ~13%, а также у 20% пациентов, которым выполняется TAVI [12]. Фарфоровая аорта является крайне неблагоприятным фактором, увеличивающим риск инсульта во время открытой хирургической операции. Однако данный фактор, как и ряд других, не отражен в наиболее часто применяемых хирургических шкалах риска, таких как Euroscore II и STS, что еще раз подчеркивает тот факт, что тяжесть вмешательств у пациентов с лучевыми пороками зачастую может быть недооценена.

Представленный клинический случай интересен тем, что несмотря на сопряженные с интервенционным вмешательством риски удалось успешно устранить тяжелый АС у молодой пациентки с высоким

хирургическим риском, перенесшей в прошлом лучевую терапию.

4. Заключение

Эндоваскулярная методика имплантации АК является многообещающим подходом к лечению пациентов с постлучевым АС, т.к. данная патология сопряжена с неблагоприятными анатомическими и клиническими факторами риска для хирургического протезирования клапана. Несмотря на более молодой возраст, данные пациенты представляют собой категорию более высокого хирургического риска, ввиду чего дополнительное внимание должно уделяться планированию процедуры и профилактике основных рисков TAVI.

5. Прогноз для пациента

Можно предположить, что успешно проведенное TAVI будет способствовать регрессу клинических симптомов, беспокоящих пациентку, несмотря на нарушение ритма сердца, возникшее в раннем послеоперационном периоде и потребовавшее имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

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

Литература/References

1. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(4):1-9. doi:10.1093/jnci/djv008.
2. Tamura A, Takahara Y, Mogi K, et al. Radiation-induced valvular disease is the logical consequence of irradiation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55(2):53-6. doi:10.1007/s11748-006-0070-x.
3. Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(10):2128-38. doi:10.7150/ijbs.35460.
4. Corrigendum to: 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43(21):2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac051.
5. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovic C, et al. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based, regional academic medical center. *Clin Cardiol*. 2013;36(4):217-21. doi:10.1002/clc.22106.
6. Donnellan E, Masri A, Johnston DR, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Mediastinal Radiation-Associated Severe Aortic Stenosis and Subsequent Surgical Aortic Valve Replacement: A Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):1-11. doi:10.1161/JAHA.116.005396.
7. Guedeney P, Collet JP. TAVR: A Dazzling Alternative to SAVR for Patients With Prior Mediastinal Radiation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(22):2667-9. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.025.
8. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, et al. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2020;6:8. doi:10.1186/s40959-020-00062-y.
9. Kamenskaya O, Loginova I, Kretov E, et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation on health-related quality of life in older adults with multimorbidity. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2019;80:76-81. doi:10.1016/j.archger.2018.10.007.
10. Siontis GCM, Juni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:129-40. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.033.
11. Jilaihawi H, Zhao Z, Du R, et al. Minimizing Permanent Pacemaker Following Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1796-807. doi:10.1016/j.jcin.2019.05.056.
12. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, et al. Porcelain aorta: a comprehensive review. *Circulation*. 2015;131(9):827-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011867.

Antiplatelet therapy de-escalation in a patient after percutaneous coronary intervention with a high risk of bleeding

Kassymova A. A.¹, Mansurova J. A.¹, Karazhanova L. K.¹, Chinybayeva A. A.²

According to recommendations of ESC 2020-year, de-escalation of therapy with a P2Y₁₂ receptor inhibitor (transition from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel) It can be considered as an alternative strategy of dual antiplatelet therapy (DAPT) for patients with acute coronary syndrome (ACS) who are unsuitable for the use of a strong platelet inhibitor.

De-escalation can be performed based on an individual clinical evaluation under the supervision of platelet function testing or CYP2C19 genotyping, depending on the patient's risk profile and the availability of appropriate diagnostic methods. The optimal dosage of strong P2Y₁₂ receptor inhibitors, such as ticagrelor or prasugrel is not entirely clear and is especially difficult to define for patients of Asian nationality. The article describes a clinical case of antiplatelet therapy de-escalation, particularly a dose reduction of the potent P2Y₁₂ receptor inhibitor ticagrelor in a patient after percutaneous coronary intervention (PCI) with a high risk of bleeding based on platelet function determination and genetic testing. A 47-year-old patient of Kazakh nationality was hospitalized with gastrointestinal bleeding.

Given bleeding type 3 by BARC (Bleeding Academic Research Consortium) associated with DAPT, it was decided to apply a strategy to de-escalate antiplatelet therapy under the control of platelet function testing (PFT) and genetic testing. In this case, replacement of ticagrelor with the weak P2Y₁₂ receptor inhibitor clopidogrel was not possible as the patient appeared to be a carrier of the CYP2C19*2 polymorphism contributing to loss of function of the cytochrome P-450(CYP) enzyme.

Keywords: de-escalation, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, P2Y₁₂ receptor inhibitor, residual platelet reactivity, CYP2C19 polymorphism.

Relationships and Activities: none.

¹Semey Medical University, Semey; ²Corporate Fund University Medical Center "Republican Diagnostic Center", Semey, Kazakhstan.

Kassymova A. A.* — PhD candidate, Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, ORCID: 0000-0001-9333-4146, Mansurova J. A. — Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, ORCID: 0000-0003-2439-2056, Karazhanova L. K. — Doctor of medical science, Professor, Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, ORCID: 0000-0002-4719-6034, Chinybayeva A. A. — PhD, ORCID: 0000-0002-2018-6186.

*Corresponding author:

kassymova2411@gmail.com

Received: 04.11.2022

Revision Received: 09.12.2022

Accepted: 08.02.2023



For citation: Kassymova A. A., Mansurova J. A., Karazhanova L. K., Chinybayeva A. A. Antiplatelet therapy de-escalation in a patient after percutaneous coronary intervention with a high risk of bleeding. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5274. doi:10.15829/1560-4071-2023-5274. EDN WZXOLN

Дезэскалация антиагрегантной терапии у пациента после чрескожного коронарного вмешательства с высоким риском кровотечения

Касымова А. А.¹, Мансурова Ж. А.¹, Каражанова Л. К.¹, Чиныбаева А. А.²

Согласно рекомендациям ЕОК 2020, дезэскалация терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов (переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел) может рассматриваться как альтернативная стратегия двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым противопоказаны ингибиторы тромбоцитов с более выраженным эффектом. Дезэскалация может быть выполнена на основе индивидуальной оценки тромбоцитарной функции или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и наличия соответствующих методов диагностики. Оптимальная дозировка сильных ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, таких как тикагрелор или прасугрел, не совсем ясна и особенно трудно определяется для пациентов азиатской принадлежности.

В статье описан клинический случай дезэскалации антиагрегантной терапии, в частности снижение дозы сильнодействующего ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тикагрелора у пациента после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с высоким риском кровотечения на основании оценки тромбоцитарной функции и генетического тестирования. Больной казахской национальности, 47 лет, госпитализирован с желудочно-кишечным кровотечением.

Учитывая кровотечение BARC 3 (Bleeding Academic Research Consortium), связанное с ДАТТ, было принято решение применить стратегию дезэскалации антиагрегантной терапии под контролем тромбоцитарной функции и генетического тестирования.

В данном случае замена тикагрелора на слабый ингибитор P2Y₁₂-рецепторов клопидогрел была невозможна, так как пациент оказался носителем полиморфизма CYP2C19*2, способствующего потере функции фермента цитохрома P-450.

Ключевые слова: дезэскалация, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, ингибитор рецептора P2Y₁₂, остаточная реактивность тромбоцитов, полиморфизм CYP2C19.

Отношения и деятельность: нет.

¹Semey Medical University, Семей; ²Corporate Fund University Medical Center "Republican Diagnostic Center", Семей, Казахстан.

Касымова А. А.* ORCID: 0000-0001-9333-4146, Мансурова Ж. А. ORCID: 0000-0003-2439-2056, Каражанова Л. К. ORCID: 0000-0002-4719-6034, Чиныбаева А. А. ORCID: 0000-0002-2018-6186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kassymova2411@gmail.com

Рукопись получена 04.11.2022

Рецензия получена 09.12.2022

Принята к публикации 08.02.2023

Для цитирования: Касымова А. А., Мансурова Ж. А., Каражанова Л. К., Чиныбаева А. А. Дезэскалация антиагрегантной терапии у пациента после чрескожного коронарного вмешательства с высоким риском кровотечения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5274. doi:10.15829/1560-4071-2023-5274. EDN WZXOLN

Ключевые моменты

- У пациентов после ЧКВ при ОКС с высоким риском кровотечения рекомендуется деэскалация ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (переход с тикагрелора на клопидогрел) под контролем тромбоцитарной функции и генотипирования.
- Пациент оказался "медленным метаболитом клопидогреля", и заменить тикагрелор на клопидогрел не представлялось возможным.
- Клинический случай демонстрирует нетрадиционный подход к ДАТТ, применение деэскалации с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза в сутки)

Key messages

- At high risk of bleeding, de-escalation of P2Y₁₂ receptor inhibitors (switch from ticagrelor to clopidogrel) under PFT and genotyping control is recommended.
- The patient turned out to be a "slow metabolizer of clopidogrel", and it was not possible to replace ticagrelor with clopidogrel.
- The clinical case demonstrates an unconventional approach to DAPT, the use of de-escalation with a reduced dose of ticagrelor (60 mg 2 times a day).

Fundamental aspects of coronary complication prevention in patients with after PCI in ACS include DAPT with aspirin and platelet P2Y₁₂ receptor inhibitor [1]. With existing advanced generation of drug-eluting stents and increased use of potent P2Y₁₂ receptor inhibitors, thrombotic events have dramatically decreased and the prevention of hemorrhagic complications has become the primary goal. The emphasis on reducing bleeding also arose due to an ever-increasing understanding of its prognostic consequences, including mortality [2]. This led to the concept of adapting DAPT by "de-escalating" P2Y₁₂ receptor inhibitors as a bleeding reduction strategy in patients when the risk of thrombosis is reduced but the risk of bleeding persists [3, 4].

Two different approaches are recommended in de-escalation strategies, according to a recent consensus expert report: with PFTs and on a genetic basis [5]. Especially may be justified for Asians having a different risk profile for both ischemia and bleeding compared with the Caucasoid population [6]. A different genetic profile as well as a higher prevalence of cytochrome P450 loss-of-function alleles CYP2C19*2 and *3 are associated with the highest incidence of high platelet reactivity [7].

However, the pharmacodynamic and pharmacokinetic response to potent P2Y₁₂ receptor inhibitors differs in Asians from those of the Caucasian race. Exposure to the active metabolizer ticagrelor was higher in patients from China, Japan, and Korea (~30%) compared with Europeans even after adjustment for body weight [8]. Compared with clopidogrel, the standard dose of ticagrelor in the PHILO and TICA KOREA trials was associated with an increased risk of adverse outcomes, including massive bleeding, cardiovascular death, MI, or stroke [9].

To date, no comparative pharmacodynamic data on dose reduction strategies for potent P2Y₁₂ inhibitors is available. In the HOPE-TAILOR trial in Korean ACS patients, a de-escalation strategy with half the dose of ticagrelor (45 mg) compared with the standard

dose significantly increased the frequency of optimal platelet reactivity, and patients had no serious bleeding and ischemic complications were rare after 9 months of follow-up [10].

Clinical case

A 47-year-old patient of Kazakh nationality was hospitalized with gastrointestinal bleeding.

Complaints at admission: weakness, stabbing pains in the heart region, vomiting "coffee grounds", dark-colored stools (melena).

Deterioration during the day — repeated vomiting of coffee grounds, weakness, black stools.

From anamnesis: Two months ago, he had a myocardial infarction with ST-segment elevation of the lower wall of the left ventricle. An emergency PCI was performed with stenting of the right coronary arteries with two drug-eluting stents. On a DAPT scale of 3 points, long-term DAPT was shown. According to the European Association for Cardiothoracic Surgery (ESC) 2018 guidelines for myocardial revascularization, the patient received DAPT with ticagrelor 90 mg twice daily in combination with aspirin 100 mg and for gastroprotective therapy pantoprazole 40 mg 1 time a day [11]. A patient had gastrointestinal bleeding (GIB) 2 months after the start of DAPT.

Arterial hypertension (AH) for 10 years. With a maximum lift up to 160/100 mm Hg. Heredity is burdened by hypertension. Bad habits: smokes for 10 years.

Laboratory sampling: troponin I — 0,1 ng/ml (up to 0,3 ng/ml); Complete blood count: HCT — 30%; leukocytes — 8,1/1; PLT — 162,0/1; erythrocytes — 2,8/1; HGB — 88 g/l.

Biochemistry: total protein — 66,6 g/l, urea — 4,9 mmol/l, creatinine — 93,0 μmol/l, glucose — 5,3 mmol/l, ALT — 0,06, AST — 0,10, total bilirubin — 15,06 mmol/l, direct bilirubin — 3,76, amylase — 16,0.

GFR based on Cockcroft-Gault Formula equals to 94,1 ml/min/1,73 m².

Coagulogram: INR — 1,1; PTI — 89%; PT — 11,5; APTT — 25 sec; fibrinogen — 3,6 g/l.

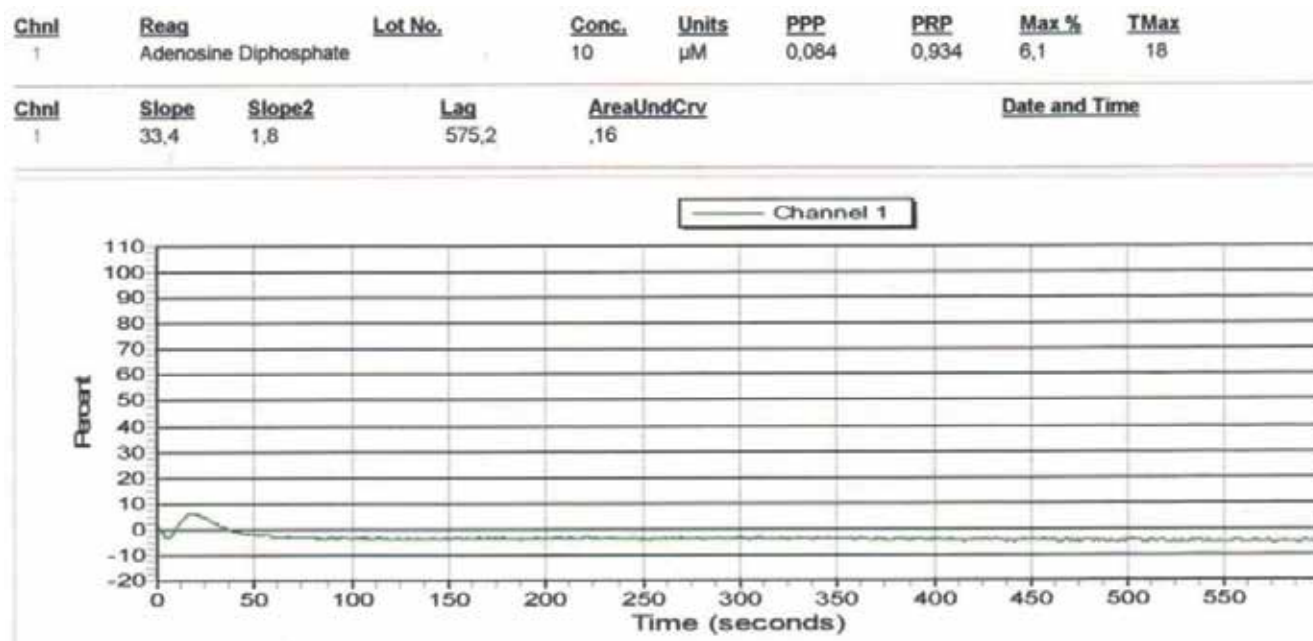


Fig. 1. Aggregatogram with 10,0 μg/ml ADP. Residual platelet reactivity against a standard dose of ticagrelor (the analysis was performed during bleeding).

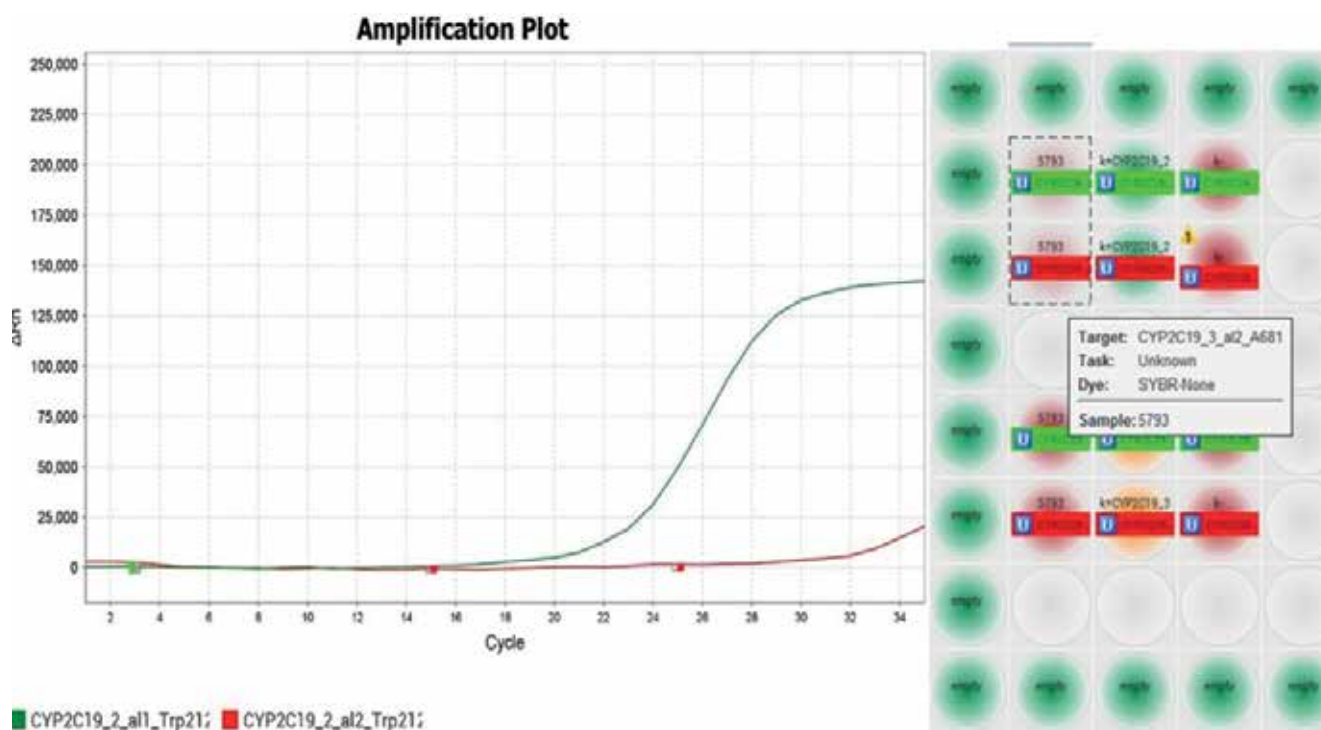


Fig. 2. The result of PCR analysis in the study of a DNA sample, heterozygous substitution in the CYP2C19*2(G681A)-G/A gene and the normal genotype for the CYP2C19*3(Trp212Ter)-G/G allele.

Echocardiography data: the walls of the AO, the cusps of the AoC, MV are sealed. The cavities of the heart are not dilated. The contractility of the myocardium of the left ventricle is satisfactory (EF 52%). Hypokinesia of the inferior LV wall. Hypertrophy of IVS, PWLV. Diastolic dysfunction of LV.

On the electrocardiogram: Sinus rhythm with a heart rate of 88 bpm. Electrical axis of the heart (EAH) is deflected to the left. Cicatricial fields on the lower wall of the left ventricle. Signs of LV hypertrophy.

According to fibrogastroduodenoscopy: hernia of the esophageal opening of the diaphragm 1 st. Reflux eso-

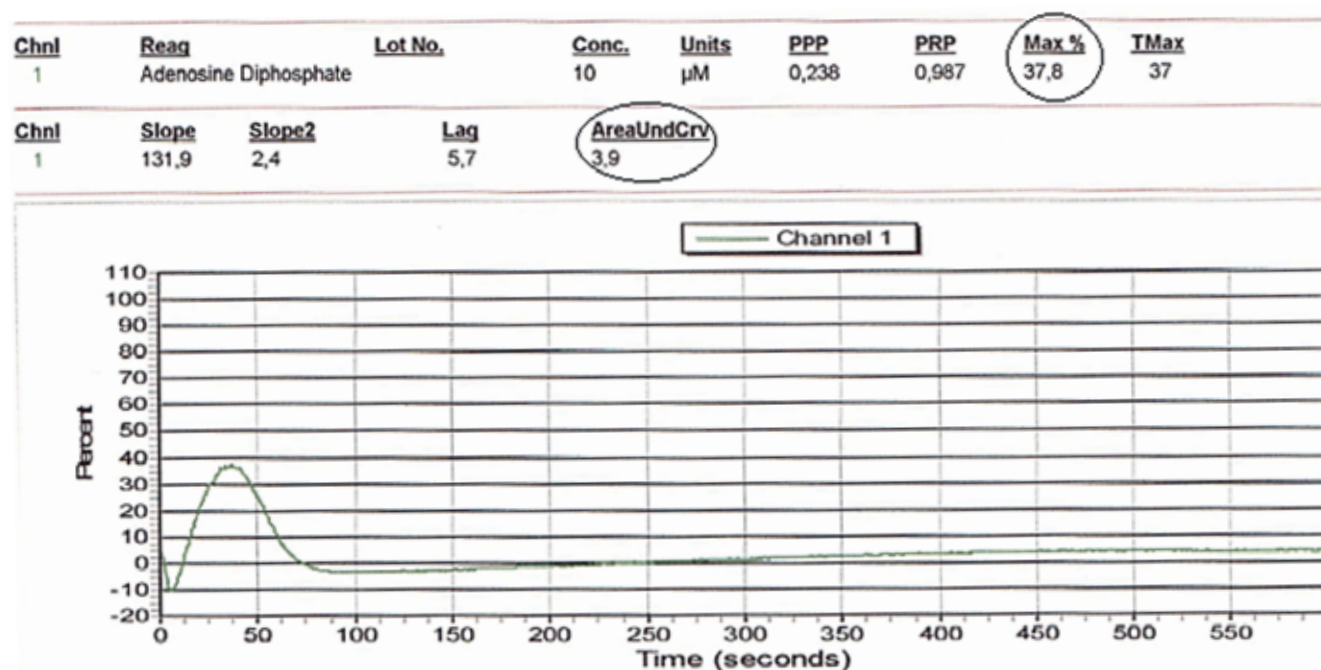


Fig. 3. Aggregatogram with 10,0 μg/ml ADP. Residual platelet reactivity on the background of reduced dose of ticagrelor (the analysis was performed on day 3 after ticagrelor dose reduction).

phagitis 1 st. Signs of mild atrophy of the gastric mucosa (C2). Gastric ulcer with bleeding, Forrest 1.

Clinical diagnosis: peptic ulcer of the stomach. Forrest 1.

Complication: posthemorrhagic anemia of moderate severity.

Accompanying: ischaemic heart disease. Single-vessel lesion of the coronary bed. Transferred myocardial infarction (myocardial infarction of the lower wall of the left ventricle). Chronic heart failure I, FC 2 according to NYHA with preserved ejection fraction. Arterial hypertension of the 2nd degree, risk 4.

The patient received conservative treatment for gastrointestinal bleeding. Hemostatic therapy stopped the bleeding.

Given bleeding 3 type from BARC (Bleeding Academic Research Consortium) associated with DAPT, it was decided to apply a strategy to de-escalate antiplatelet therapy under the control of PFTs and genetic testing.

Given the bleeding in the background of DAPT, platelet function was tested using the AggRAM Helena Biosciences Europe Aggregometer in response to stimulation with 10,0 μg/mL adenosine-5'-diphosphate (ADP).

The maximum percentage of residual platelet reactivity (RPR) was 6,1% and the area under the AUC curve was 0,16 (Fig. 1) corresponding to strong platelet inhibition by antiagregant.

Pharmacogenetic testing revealed heterozygous carriage of the CYP2C19*2(G681A)-G/A allele and a normal genotype for the CYP2C19*3(Trp212Ter)-G/G allele (Fig. 2).

Given that the patient is a "slow clopidogrel metabolizer", replacement of ticagrelor with clopidogrel was not feasible. Therefore, ticagrelor was de-escalated from 90 mg 2 times a day to a reduced dose of 60 mg 2 times a day under ORT control. During bleeding, DAT was interrupted for three days. To prevent stent thrombosis, platelet aggregation analysis was performed. Taking into account positive dynamics, the absence of hemorrhagic phenomena, antiplatelet therapy was resumed on the fourth day with a reduced dose of ticagrelor 60 mg 2 times a day.

Thus, the reduced dose of the potent P2Y₁₂ inhibitor ticagrelor 60 mg 2 times a day resulted in optimal suppression of platelet activity: the maximum percentage of platelet aggregation — 37,8% and the area under the AUC curve — 3,9 (Fig. 3).

The patient was discharged in a satisfactory condition and prescribed to take ticagrelor (60 mg twice a day) and for gastroprotective therapy pantoprazole (40 mg 1 time per day). As a result, there was no recurrence of bleeding and no ischemic events.

Discussion

According to the 2020 ESC Guidelines, DAPT of ASA and next-generation P2Y₁₂ inhibitors prasugrel/ticagrelor are recommended after PCI in patients with ACS taking into account their higher efficacy [12].

When the risk of bleeding is high, de-escalation of P2Y₁₂-inhibitory therapy (switching from the potent P2Y₁₂ inhibitor prasugrel/ticagrelor to clopidogrel) under control of platelet function and genotyping for carrier

CYP2C19 polymorphisms is recommended as an alternative DAPT strategy [5, 12].

A lot of tests are used to analyze platelet function, but we still cannot control the effectiveness of antiplatelet therapy. The most difficult problem is the lack of correlation between the results of available tests due to the use of different protocols and aggregation inducers [13]. Optical aggregometry is still considered the "gold standard" for determining platelet function and remains the most common test, based on the turbidimetric method developed by G. Born in the 1960s [14]. In testing platelet function, an ADP inducer of 10,0 mcg/ml was used, since previously the parameters of platelet aggregation tests were standardized in the laboratory, and reference intervals with 5,0 mcg/ml, 10,0 mcg/ml of ADP were established [15]. In the studies, statistically significant results were obtained with the above concentration of ADP [16].

However, pharmacogenetic testing demonstrated that the patient had a heterozygous carrier of the CYP2C19*2(G681A)-G/A polymorphism associated with clopidogrel resistance. A number of studies evaluating

the use of genetic testing for antiplatelet therapy decisions are underway and may add evidence for de-escalation based on platelet function [17].

Conclusion

In the clinical case we evaluated the pharmacodynamic effect and clinical outcome of a de-escalation strategy of reduced-dose ticagrelor 60 mg in a patient after PCI with a high risk of bleeding. De-escalation with a reduced dose of ticagrelor (60 mg) compared to the standard dose significantly increased the frequency of optimal platelet reactivity, the patient did not have repeat bleedings and no ischemic events were observed.

In order to ensure a balance between safety and efficacy in dual antiplatelet therapy de-escalation platelet function testing and genotyping for carriage of CYP2C19*2, *3 polymorphisms is required. Strategies for optimal dosage reduction of potent P2Y₁₂ inhibitors require further study to balance safety and efficacy.

Relationships and Activities: none.

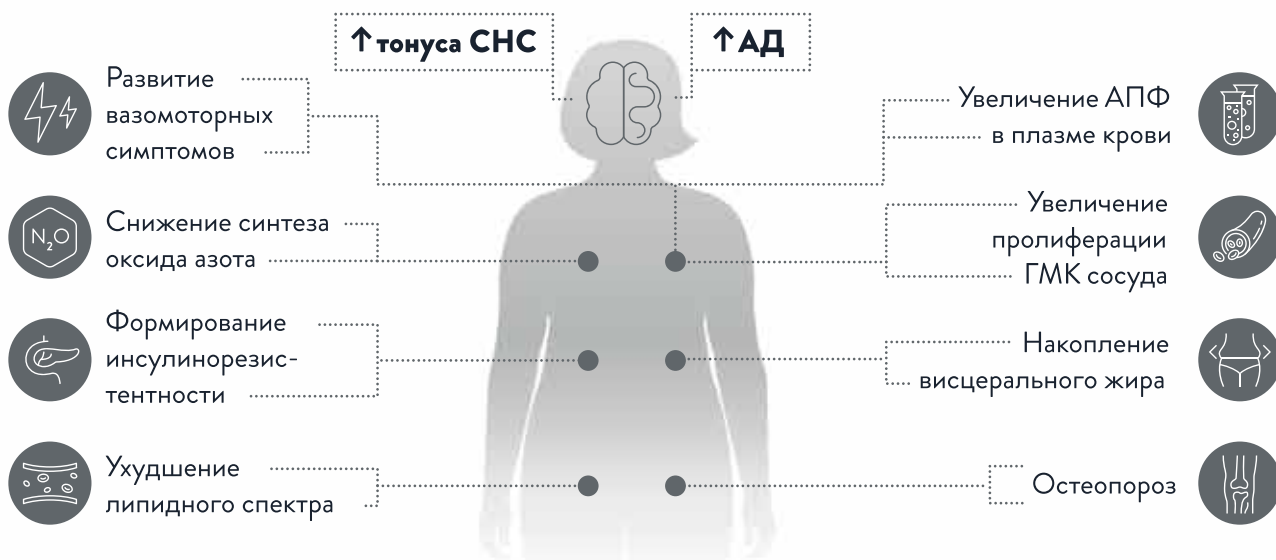
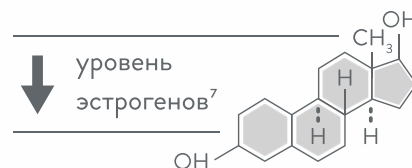
References/Литература

- Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, et al. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2915-31. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.057.
- Généreux P, Giustino G, Witzeneichler B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1036-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
- Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, et al.; TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J.* 2017;183:62-8. doi:10.1016/j.ahj.2016.10.006.
- Sinnaeve PR, Van de Werf F. Clopidogrel instead of prasugrel or ticagrelor after 1 month in stabilized ACS patients: back to square one for DAPT? *Eur Heart J.* 2017;38(41):3079-81. doi:10.1093/eurheartj/ehx253.
- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(16):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(10):597-606. doi:10.1038/nrcardio.2014.104.
- Jeong YH. "East asian paradox": challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(5):485. doi:10.1007/s11886-014-0485-4.
- Small DS, Kothare P, Yuen E, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Chinese, Japanese, and Korean subjects compared with healthy Caucasian subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(2):127-35. doi:10.1007/s00228-009-0737-1.
- Park DW, Kwon O, Jang JS, et al.; TICAKOREA Investigators. Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: A Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(23):1865-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041766.
- Jin CD, Kim MH, Song K, et al. Pharmacodynamics and Outcomes of a De-Escalation Strategy with Half-Dose Prasugrel or Ticagrelor in East Asians Patients with Acute Coronary Syndrome: Results from HOPE-TAILOR Trial. *J Clin Med.* 2021;10(12):2699. doi:10.3390/jcm10122699.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 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.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 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.
- Mansurova JA, Karazhanova LK. Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization. *Kardiologiia.* 2018;58(12):22-9. (In Russ.) Мансурова Д.А., Каражанова Л.К. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. *Кардиология.* 2018;58(12):22-9. doi:10.18087/cardio.2018.12.10205.
- Puchinian NF, Furman NV, Malinova LI, Dolotovskaya PV. Monitoring of the effectiveness of antiplatelet therapy in cardiology practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(1):107-15. (In Russ.) Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(1):107-15. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115.
- Mansurova JA, Zhunuspekova AS, Karazhanova LK. Reference values of platelet aggregometry in healthy subjects. *Klin Lab Diagn.* 2018;63(9):549-52. (In Russ.) Мансурова Д.А., Жунуспекова А.С., Каражанова Л.К. Референсные значения агрегации тромбоцитов у здоровых лиц. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(9):549-52.
- Kim MH, Choi SY, An SY, Serebrany V. Validation of Three Platelet Function Tests for Bleeding Risk Stratification During Dual Antiplatelet Therapy Following Coronary Interventions. *Clin Cardiol.* 2016;39(7):385-90. doi:10.1002/clc.22540.
- Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y₁₂ Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(8):761-71. doi:10.1001/jama.2020.12443.

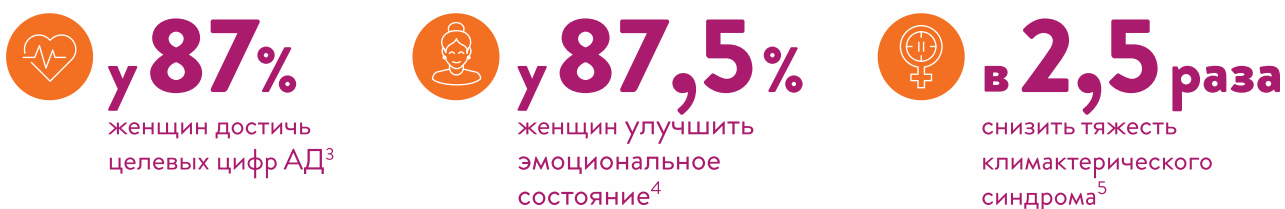
ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ У 35% ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ ПЕРЕХОДА В МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД НАБЛЮДАЕТСЯ СТОЙКОЕ ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ^{1*}

Рост АД связан со снижением уровня эстрогенов, и как следствие, наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ЭСТРОГЕНОВ В РАЗВИТИИ АГ И ДРУГИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ²



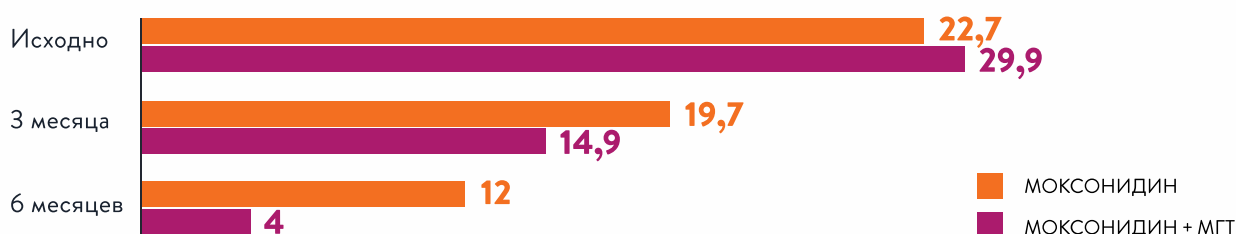
У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД МОКСОНИДИН ПОЗВОЛЯЕТ



МОКСОНИДИН СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ТЯЖЕСТИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА БОЛЕЕ ЧЕМ В 2 РАЗА^{**,5}

Уменьшение с $29,7 \pm 9,5$ до $12 \pm 2,9$ балла ($p < 0,01$) за 24 недели терапии

Сравнительная характеристика динамики индекса Куппермана^{8,***} на фоне различных способов лечения женщин с АГ в постменопаузе, баллы



ГМК — гладкие мышечные клетки.

* повышение систолического АД.

** в комбинации с менопаузальной гормональной терапией.

*** Индекс Куппермана — служит для оценки тяжести климактерического синдрома в период пери- и постменопаузы. Индекс анализирует вегетативные, метаболические и психо-эмоциональные изменения самочувствия пациенток. Предлагается ответить на 30 вопросов с 4 вариантами ответов: симптомы отсутствуют — 0 баллов, слабо выражены — 1 балл, умеренно выражены — 2 балла, тяжелые формы проявления симптомов — 3 балла. После этого все баллы суммируются и оцениваются. 0–11 баллов — отсутствие проявлений климактерического синдрома. 12–34 балла свидетельствуют о слабом проявлении синдрома. 35–58 баллов — умеренная степень выраженности. Свыше 59 баллов — сильная степень выраженности.

МОКСОНИДИН СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ АД, ОБЛАДАЕТ ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ У ЖЕНЩИН С АГ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ^{5*}

Данные рандомизированного открытого проспективного сравнительного исследования

ПАРАМЕТР	ГРУППА МОКСОНИДИНА	ГРУППА МОКСОНИДИН + МГТ
Снижение уровня АД, мм рт. ст.	-21,7/24,7%*	-29,1/30,6%*
Гипертрофии левого желудочка: снижение ИММЛЖ у пациентов с наличием исходной ГЛЖ в группе, г/м ²	-10,8%*	-16,8%*
Снижение массы тела, кг	-7,9%	-10,5%

68 женщин (средний возраст 44,5±15,5 лет) с АГ I–II степеней.
Продолжительность менопаузы 2–10 лет.
Исходное АД: 140/95 — 185/115 мм рт. ст.

* p<0,05

БОЛЬНЫЕ РАНДОМИЗИРОВАНЫ НА 2 ГРУППЫ:

- 1

n=38 в возрасте 40–59 лет, продолжительность АГ 4,38±0,48 лет. 97,3% с повышенным ИМТ.
Оригинальный моксонидин 0,2–0,4 мг/сут.
- 2

n=30 в возрасте 42–60 лет, продолжительность АГ 3,62±0,36 лет. 93,3% с повышенным ИМТ.
Оригинальный моксонидин 0,2–0,4 мг+ 17-β-эстрадиол и дидрогестерон.

Длительность терапии 24 недели.

НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АГ УЛУЧШИЛОСЬ СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ⁶

ИССЛЕДОВАНИЕ «КОМПАС»	Изменения МПК у пациенток с исходной остеопенией через 12 месяцев наблюдения



АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; МПК — минеральная плотность кости; САД — систолическое артериальное давление; СНС — симпатическая нервная система.

* При добавлении МГТ отмечался более выраженный эффект.

1. Samargandy S. et al. Trajectories of Blood Pressure in Midlife Women: Does Menopause Matter? Circulation Research. 2022; 130: 312–322. (Самарганди С. и соавт. Траектории артериального давления у женщин среднего возраста: имеет ли значение менопауза? Исследование кровообращения. 2022; 130: 312–322.). 2. Клинические рекомендации РООАГ 2021 «Менопауза и климактерическое состояние у женщин». 3. Чубенко Е. А., и соавт. Плейотропные эффекты моксонидина. Артериальная гипертензия, 2010. Том 16 N4: 351–355. 4. Подзолков В. И., ГМожарова Л. Г., Хомицкая Ю. В. Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом, Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(5): 83–88. 5. Бахшалиев А. Б., Сабзалиева Г. М., Джанхангиров Т. Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006; 5(1): 37–44. 6. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Базаева Е. В., Шарашина Н. В., Страженко И. Д., Котовская Ю. В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. Кардиология. 2018; 58 (S7): 36–45. 7. Бартон М., Мейер. М. Р. Постменопаузальная гипертензия. Механизмы и терапия. Гипертензия. 2009; 54: 11–18. 8. Гинекология [Электронный ресурс]: учебник/под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 432с.

Подготовлен при поддержке «Эбботт Лабс»
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

RUS1271209 (v1.3)

Этическая сторона принятия решений при оказании паллиативной помощи ребёнку с врождённым пороком сердца, ассоциированным с синдромом фронтоназальной дисплазии

Таратухин Е. О.¹, Полевиченко Е. В.¹, Замятин К. А.¹, Кожевникова О. В.², Сапего Е. Ю.²

В практике детской кардиологии возможны ситуации, когда ребёнок с врождённым пороком сердца не может быть подвергнут радикальному или даже гемодинамическому оперативному вмешательству. Как правило, настолько тяжёлые пороки сердца сочетаются с другими аномалиями развития, нередко генетически обусловленными, что в итоге приводит к паллиативному статусу новорождённого. Такая ситуация является серьёзным этическим и психологическим вызовом для медицинских работников и в антенатальном, и в постнатальном периодах. В предлагаемой статье мы приводим клиническое наблюдение за ребёнком с врождённым пороком сердца, входившим в комплекс синдрома фронтоназальной дисплазии ввиду спонтанной мутации в гене *ZSWIM6*. Данное наблюдение иллюстрирует ряд этических и психологических проблем, сложных решений и трудностей коммуникации, которые типичны для такой непростой жизненной ситуации, как рождение неизлечимо больного ребёнка. Пример иллюстративен в целом для этических проблем тяжёлой врождённой патологии, которая может встретиться в практике врача-детского кардиолога. В более широкой перспективе пример иллюстрирует неопределённость как неизбежный компонент принятия решений в медицине и информирования пациента (его законных представителей).

Ключевые слова: врожденные пороки развития, врожденные пороки сердца, фронтоназальная дисплазия, врачебная этика, совместное принятие решений в медицине, пациент-ориентированная медицинская помощь.

Отношения и деятельность. Статья является частью проекта, финансируемого грантом РНФ № 20-78-10117 "Модели взаимодействия врачей и пациентов в институтах паллиативной помощи детям". Полевиченко Е. В. и Замятин К. А. входят в исследовательскую группу по указанному гранту.

¹ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²Областной центр паллиативной медицинской помощи детям "Детский хоспис", ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

Таратухин Е. О. — к.м.н., доцент, магистр культурологии, магистр психологии, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0003-2925-0102, Полевиченко Е. В. — д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ, ORCID: 0000-0003-4534-6526, Замятин К. А.* — преподаватель кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-6271-228X, Кожевникова О. В. — врач-педиатр, зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-1210-9703, Сапего Е. Ю. — врач-невролог, ORCID: 0000-0002-2831-8243.

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

ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ФНД — фронтоназальная дисплазия.

Рукопись получена 28.04.2023

Рецензия получена 19.05.2023

Принята к публикации 19.05.2023



Для цитирования: Таратухин Е. О., Полевиченко Е. В., Замятин К. А., Кожевникова О. В., Сапего Е. Ю. Этическая сторона принятия решений при оказании паллиативной помощи ребёнку с врождённым пороком сердца, ассоциированным с синдромом фронтоназальной дисплазии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5449. doi:10.15829/1560-4071-2023-5449. EDN WMUCMG

Ethical side of decision-making on palliative care to a child with congenital heart disease associated with frontonasal dysplasia

Taratukhin E. O.¹, Polevichenko E. V.¹, Zamyatin K. A.¹, Kozhevnikova O. V.², Saepo E. Yu.²

In the practice of pediatric cardiology, situations are possible when a child with congenital heart disease cannot be subjected to radical or even hemodynamic surgery. As a rule, such severe heart defects are combined with other genetic anomalies, which ultimately lead to the palliative status of the newborn. This situation is a serious ethical and psychological challenge for medical workers in both the antenatal and postnatal periods. In the proposed article, we present a case of a child with congenital heart disease, which was part of frontonasal dysplasia due to *ZSWIM6* gene mutation. This observation illustrates a number of ethical and psychological problems, difficult decisions and communication questions that are typical for such a difficult life situation as the birth of a terminally ill child. The example is illustrative in general for the ethical problems of a disabling congenital disease, which can be encountered in the practice of a pediatric cardiologist. From a broader perspective, the example illustrates uncertainty as an inevitable component of medical decision making and informing the patient (his legal representatives).

Keywords: congenital malformations, congenital heart defects, frontonasal dysplasia, medical ethics, collaborative decision making in medicine, patient-centered care.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Regional Center for Palliative Care for Children, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia.

Relationships and Activities. The article was written within the framework of the RSC grant № 20-78-10117 "Models of interaction between doctors and patients in institutions of palliative care for children". Polevichenko E. V. and Zamyatin K. A. are team members of the grant project.

Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102, Polevichenko E. V. ORCID: 0000-0003-4534-6526, Zamyatin K. A.* ORCID: 0000-0001-6271-228X, Kozhevnikova O. V. ORCID: 0000-0002-1210-9703, Saepo E. Yu. ORCID: 0000-0002-2831-8243.

*Corresponding author: kazamiatin@gmail.com

Received: 28.04.2023 **Revision Received:** 19.05.2023 **Accepted:** 19.05.2023

For citation: Taratukhin E. O., Polevichenko E. V., Zamyatin K. A., Kozhevnikova O. V., Saepo E. Yu. Ethical side of decision-making on palliative care to a child with congenital heart disease associated with frontonasal dysplasia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5449. doi:10.15829/1560-4071-2023-5449. EDN WMUCMG

Ключевые моменты

- Нередкое сочетание тяжелых пороков сердца с другими аномалиями развития требует при ведении пациента высокой степени междисциплинарности, в том числе, участия врача, оказывающего паллиативную специализированную медицинскую помощь.
- При работе с ребёнком, имеющим тяжёлые врождённые пороки, требуется учёт психосоциальной составляющей ситуации, то есть мировоззрения и ценностей родителей, поскольку тактика ведения в значительной мере зависит от их совладания с ситуацией.

Key messages

- In practice, severe heart defects are combined with other developmental anomalies.
- Modern methods of antenatal diagnosis do not always allow determining the severity of congenital heart disease, especially in the early stages of pregnancy.
- When working with disabling heart defects, there are often communication problems between patients and medical staff.

В клинической практике нередко приходится принимать решения, основанные на дефиците информации. Можно даже утверждать, что любое решение относительно тактики дальнейших действий в медицине основано на неполной информации, поскольку учесть абсолютно все факторы нельзя. Тем не менее вероятность как важнейший инструмент прогнозирования позволяет "делать отсечку", обозначать порог неопределённости, имеющий этическое, юридическое и психологическое значение [1]. Во многих ситуациях решение пациента (его законных представителей) — юридически самостоятельное, но фактически опирающееся на мнение специалистов — зависит от того, какая именно информация, каким образом, с какой интенцией транслирована. Эта диспозиция составляет ключевую этическую проблему взаимоотношений "врач-пациент"; именно этическую — когда есть дилемма и приходится делать выбор, а не деонтологическую, когда категория должного предписана.

Мы бы хотели проиллюстрировать подобную диспозицию клиническим примером, красноречивым относительно как пациентки — беременной женщины и затем матери ребёнка с врождённым пороком сердца в структуре множественных пороков развития, — так и её семьи, служб, оказывающих медицинскую помощь на разных этапах вплоть до смерти ребёнка. Течение данного эпизода, в период с марта 2021г по август 2022г, сопровождалось множеством этических выборов.

Мальчик N. находился под длительным наблюдением Центра паллиативной медицинской помощи детям с возраста 14 дней до момента смерти в возрасте 11 месяцев и 6 дней. Его основной диагноз был сформулирован следующим образом: *"Множественные пороки развития. Фронтонезальная дисплазия. Частичная аплазия костей свода черепа, расщелина носа, срединная расщелина альвеолярного отростка, передняя черепно-мозговая грыжа. Бронхолегочная дисплазия. Врожденный*

порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки (1,2×0,7 см); гипертрофия правого желудочка (0,4 см). Функционирующее овальное окно" с соответствующим осложнением в виде сердечной недостаточности (2А стадия по Стражеско-Василенко; II функциональный класс по Ross). Сопутствующими заболеваниями были центральный тетрапарез, псевдобульбарный синдром; вальгусная деформация обеих стоп, преаксиальная полисиндактилия обеих стоп, костная форма, стеноз позвоночного канала, расширение наружных ликворных пространств, врожденный первичный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, ущемленная паховая грыжа справа, дивертикул Меккеля (оперированный).

Данный ребёнок — от второй беременности (первая, за два года до настоящих родов, на сроке 6 нед. диагностирована как неразвивающаяся, в связи с чем выполнен медицинский аборт). По результатам первой сонографической антенатальной оценки развития плода на сроке 13 нед.: "Врожденный порок развития лица у плода: лобно-носовая дисплазия". В ходе перинатального консилиума беременная была информирована о наличии врожденного порока развития лица у плода, а также о прогнозе для жизни и здоровья ребенка. Семья приняла решение о протонировании беременности. Это был важный с этической точки зрения момент, когда врачи делают выводы соответственно имеющимся диагностическим данным, транслируют своё заключение беременной женщине, а она на основании полученной информации принимает экзистенциально-важное решение.

Антенатальная сонографическая оценка развития плода на сроке 19-20 нед. повторно подтвердила наличие фронтонезальной дисплазии (ФНД), а также установила новые данные. Были обнаружены дефект межжелудочковой перегородки, краниосиностоз, полидактилия стоп, двусторонняя косолапость. На перинатальном консилиуме семья информирована о характере выявленной патологии плода. Была проведена консультация челюстно-лицевым хирургом, врачом травматологом-ортопедом, врачом физической и реабилитационной медицины. Обсуждались методы и сроки лечения, возможные варианты меди-

цинского вмешательства, их последствия и предполагаемые результаты лечения — как того требует действующее законодательство. Семья приняла решение о пролонгировании беременности. Антенатальная сонографическая оценка развития плода на сроке 32–33 нед. подтвердила множественные врожденные пороки развития: дисплазия коры головного мозга, дисплазия лица, полидактилия, двусторонняя косолапость. Было также установлено многоводие.

ФНД (номер #136760 по OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man) — порок развития средней части лица, впервые описанный в 1967г В. Де Майером [2] как "синдром срединной расщелины лица". В 1970г Sedano HO, et al. предложили переименовать этот синдром в синдром ФНД [3]. Он формируется с 19-го по 21-й день эмбрионального развития из-за нарушения миграции мезодермы. Синдром ФНД характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. При этом чаще встречаются спорадические случаи, мутации *de novo* [4]. У детей с ФНД описаны врожденные пороки сердца (в т.ч. дефект межжелудочковой перегородки и тетрада Фалло) [5]. В клинической практике прогноз детей с ФНД в отношении жизни и здоровья определяется именно коморбидностью, которая может отсутствовать, а может быть представлена множественными врожденными пороками развития и их осложнениями.

Мальчик родился в условиях Областного перинатального центра на сроке 38 нед. в результате физиологических родов с массой тела 3240 граммов, ростом 49 см, оценкой по Апгар 3/6/7 баллов. При осмотре ребёнка после рождения установленные в антенатальном периоде пороки были подтверждены. Переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в родильном зале в связи с развитием респираторного дистресс-синдрома. Из родильного зала переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. При поступлении состояние тяжелое, тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью 2 степени.

На первые сутки жизни была проведена компьютерная томография костей черепа и головного мозга, подтвердившая врожденные пороки развития мозгового и лицевого черепа по типу ФНД, сглаженность рисунка борозд и извилин больших полушарий мозга. Полученная картина соответствовала наиболее тяжелому варианту ФНД. При эхокардиографическом исследовании выявлен врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки 1,2×0,7 см; функционирующее овальное окно. Также выявлен врожденный гипотиреоз, назначена заместительная терапия.

В возрасте 14 сут. по совокупности выявленных пороков, тяжести состояния ребёнок признан¹ вра-

чебной комиссией пациентом, нуждающимся в оказании медицинской паллиативной помощи. На 17-е сут. жизни в связи с невозможностью экстубации и прогнозируемой длительной потребностью ребенка в ИВЛ произведена трахеостомия, а также гастростомия вследствие трудностей кормления и введения пищи. Ребёнок с рождения находился на искусственном вскармливании, мать лактацию не поддерживала.

С целью уточнения диагноза ребёнку и родителям произведено кариотипирование, полное экзомное секвенирование, валидация по Сенгеру. У ребёнка выявлена мутация *de novo* в генах *ZSWIM*, *TDGF1*. Она не обнаружена ни у одного из родителей (следует отметить, что об отсутствии мутации у родителей стало известно уже после смерти ребёнка).

В возрасте 2 мес. у ребёнка появились резкое вздутие живота, повторные срыгивания, он перестал усваивать энтеральное питание, в связи с чем был переведен на полное парентеральное питание. На следующий день экстренно прооперирован, после операции выставлен диагноз: дивертикул Меккеля, ущемленная паховая грыжа, лимфостаз в стенке кишки и брыжейки. Послеоперационный период прошёл без осложнений.

До 2 мес. 25 дней жизни ребёнок выхаживался в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей. После стабилизации состояния, перевода ребенка на портативный аппарат ИВЛ, адаптации и синхронизации ребенка с аппаратом, используемым для проведения ИВЛ в домашних условиях, в возрасте 2 мес. 26 дней, в условиях транспортного инкубатора и на портативном аппарате ИВЛ ребенок был переведён в Центр паллиативной медицинской помощи детям, где находился вместе с матерью до достижения им возраста 10 мес. В условиях данного Центра продолжено комплексное сопровождение пациента и его родителей мультидисциплинарной командой специалистов: педиатр, невролог, врач по паллиативной медицинской помощи, гастроэнтеролог, анестезиолог-реаниматолог, психолог (для родителей), эндокринолог, диетолог, социальный работник.

За время нахождения ребенка в Центре паллиативной медицинской помощи детям тяжесть состояния определялась клиническими проявлениями бронхолегочной дисплазии: дыхательной недостаточностью, кислородзависимостью, зависимостью от респиратора (код МКБ-X — Z 99.1). Состояние ребенка расценивалось как стабильно тяжелое. Он находился на инвазивной ИВЛ через трахеостому, с медленной положительной динамикой. Постепенно удалось уменьшить параметры ИВЛ, отключить подачу кислорода. Ребенок стал обходиться в дневное время без применения ИВЛ, однако в ночные часы для него продолжала использоваться инвазивная ИВЛ через трахеостому. Впоследствии,

¹ В соответствии с приказом Минздрава России и Минтруда России № 345н/372н от 31.05.2019.

по результатам аутопсии в августе 2022г, патолого-анатомическое заключение свидетельствовало о хронической интерстициальной болезни легких, периваскулярном, перибронхиальном и интерстициальном пневмосклерозе, ремоделировании сосудистого русла легких и легочной гипертензии 1-2 степени (по Хит-Эдвардсу), что подтверждало характер и тяжесть поражения легких и требовало оказания паллиативной медицинской помощи ребенку с врожденным пороком сердца и ФНД. За период нахождения в Центре паллиативной медицинской помощи ребенок дважды был переведен в инфекционное отделение в связи с двусторонней полисегментарной пневмонией; при этом однократно была подтверждена новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

После стабилизации состояния ребенка и режимов респираторной поддержки была начата комплексная подготовка к его переводу в домашние условия. Проводилось обучение родителей навыкам паллиативного ухода. Жилищные условия семьи были подготовлены родителями для перевода ребенка на дом. В это же время по договору с медицинской организацией, оказывающей паллиативную медицинскую помощь, родителям были переданы необходимые медицинские изделия для поддержания жизненно важных функций ребенка в домашних условиях (согласно Приказам Минздрава России № 348н от 31.05.2021 и № 505н от 10.07.2019). Ребенок был выписан на дом из Центра паллиативной медицинской помощи детям в возрасте 10 мес. В домашних условиях ребенок находился на некруглосуточной инвазивной ИВЛ через трахеостому. После выписки из стационарных условий на дому осуществлялись патронажи бригады выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям. Состояние ребенка оставалось стабильным в течение 3 нед. Однако в августе 2022г в возрасте 11 мес. состояние ухудшилось — с повышением температуры до 38,2 градусов, появлением одышки, малопродуктивного кашля, нарастанием признаков дыхательной недостаточности и снижением уровня сатурации до SpO₂ 92%. Бригадой скорой медицинской помощи ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии городской больницы, где находился с диагнозом внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии с бронхообструктивным синдромом, двусторонним плевритом, дыхательной недостаточностью 2 степени. В возрасте 11 мес. и 6 дней ребенок умер. Патологоанатомическое исследование подтвердило клинический диагноз.

Этическое содержание клинической ситуации

При оказании медицинской помощи данному ребенку последовательно обозначались несколько ключевых аспектов, создающих повышенную биоэтическую напряженность. Хотя современные про-

блемы практической медицины могут быть решены, и их принято решать в рамках принципов биоэтики, нередко в клинических наблюдениях требуется индивидуальный подход и человекоцентрированность (person-centered care). Траектория совместного принятия врачебных решений уникальна для каждого пациента (его законных представителей); в то же время требуется анализ и обобщение этически-нагруженных ситуаций. Результаты такого анализа могут быть экстраполированы на иные нозологические единицы, поскольку их суть не в конкретной соматической патологии, но в экзистенциальном напряжении, создаваемом ситуацией заболевания. В описанном клиническом наблюдении ключевой аспект — совместное принятие решений родителями ребёнка и врачами.

Пренатальный этап. Этический вопрос данного этапа связан с так называемой репродуктивной автономией: родители, ожидающие рождения ребенка, должны иметь право решать, хотят ли они воспитывать ребенка с тяжелой инвалидизирующей патологией. Пренатальный ультразвуковой скрининг, проводимый в сроки, определенные российскими нормативно-правовыми актами в сфере здравоохранения, помогает реализовать репродуктивные права родителей. Поскольку правоспособность человека возникает с момента рождения (ч. 2 ст. 17 ГК РФ), эмбрион и плод не являются субъектами реализации права непосредственно. В представленном наблюдении информирование беременной женщины по итогам двух перинатальных консилиумов на сроках гестации 13 нед. и 19 нед. (с учетом результатов антенатальной оценки развития плода) было проведено в полном соответствии с установленными требованиями. Беременная была информирована о наличии врожденного порока развития лица у плода, а также о прогнозе для жизни и здоровья ребенка. В то же время информирована она была в том объеме, в котором позволяли примененные методы инструментальной диагностики.

Дефицит информации — ключевая проблема при принятии решений. Объективные ограничения ультразвукового метода исследования могут создавать неполную определенность прогноза. В частности, опубликованы данные скринингового ультразвукового исследования 101 беременной женщины с пороками развития сердца у плода: совпадение установленных внутриутробно и постнатально эхокардиографических диагнозов происходило в 87,5% случаев [6].

На пренатальном этапе диагностики врожденных пороков развития плода медицинскому персоналу важно корректировать оптимизм и надежду родителей, чтобы благоприятные шансы и перспективы не переоценивались, а возможный вред не оставался недооцененным. При своевременной антенатальной диагностике врожденных пороков сердца у родите-

лей есть время для принятия решения о пролонгировании беременности, однако такое решение не бывает простым. Особое значение в данной ситуации имеет полнота и объективность информирования семьи о наличии врожденных пороков развития у плода, а также этичность, т.е. интенция, посыл, закладываемый в процессе информирования. Согласно Рекомендациям Минздрава России², при сообщении беременной женщине информации о подозрении или обнаружении у плода инвалидизирующей патологии или риска её развития запрещается рекомендовать прервать беременность, отказаться от ребенка, излагать субъективное видение перспектив жизни ребенка и семьи. Уверенное владение врачом методами и алгоритмами сообщения так называемых "плохих новостей" является обязательным этическим требованием информирования беременной женщины при наличии у плода хромосомных нарушений и врожденных пороков развития с неблагоприятным прогнозом [7]. Однако данный психологический инструментарий — только часть общего процесса взаимодействия, поскольку в любой ситуации у родителей (шире — у пациента) существуют собственные представления экзистенциального плана, определяющие способы совладания и принятия решений.

При соблюдении указанных принципов совместного принятия решений удается достичь более высокого уровня объективности, но неполная диагностическая и прогностическая определенность в отношении будущего ребенка остаётся до момента его рождения ведущим фактором родительского дистресса. В представленном клиническом наблюдении семья дважды приняла решение о пролонгировании беременности после информирования о возможностях постнатальной коррекции врожденной патологии, диагностированной пренатально. Исключительно важным ресурсом для семьи на данном этапе могло бы стать использование возможностей перинатальной паллиативной помощи [8]. Однако данный вид медицинской помощи стал доступным в последние годы лишь в медицинских организациях города Москвы³.

Стадия принятия диагноза. На данном этапе, после рождения ребёнка, ведущими биоэтическими принципами были рациональное соотнесение поль-

зы и вреда, соблюдение интересов ребенка при выборе лечебной тактики. Использовался открытый доступ матери в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Основной психоэмоциональной проблемой родителей на данном этапе было принятие габитуса ребенка с множественными врожденными пороками развития, в т.ч. лица и головы. Семья неоднократно возвращалась к ретроспективному анализу и переосмыслению ранее принятых ими решений. Одной из важных в психосоциальном отношении задач было соблюдение врачами биоэтических принципов при формировании у супругов роли "родителей особенного ребенка" [9]. В Центре паллиативной медицинской помощи детям с родителями работал медицинский психолог. По желанию родителей для ребенка в условиях детского хосписа было совершено таинство Крещения. При оказании паллиативной медицинской помощи использовался пациент-ориентированный подход, принципы которого включают уважение ценностей и предпочтений родителей, эмоциональную поддержку ребенка и семьи, комфортные условия пребывания, условия для общения ребенка с близкими, информированность родителей о прогнозе и возможностях терапии, а также целый комплекс индивидуальных обучающих мероприятий для родителей по уходу за ребенком, находящимся на ИВЛ в домашних условиях. Во время наблюдения ребенка в детском хосписе родителям дважды предоставлялась так называемая социальная передышка (respite care), во время которой родители смогли организовать совместную оздоровительную поездку для отдыха и восстановления своей работоспособности. В итоге данного этапа оказания паллиативной медицинской помощи родители пришли к информированному согласию о принятии своей ответственности за использование ИВЛ для ребенка на дому. После 7 мес. оказания паллиативной медицинской помощи ребенку в детском хосписе родительский комплаенс оценивался врачами как исключительно высокий.

Помощь после утраты. Смерть ребенка стала для родителей неожиданным, хотя и давно прогнозируемым событием. Обвинительные либо агрессивные установки в отношении медицинских работников у родителей отмечены не были ни в острой фазе горя, ни позже. Мама ребенка трудоустроена, до настоящего времени поддерживает контакт с коллективом детского хосписа, продолжает участвовать в родительском чате хосписа, принимала участие в организованном Дне памяти для родителей ушедших детей. После смерти ребенка прошло 7 мес. Продолжается дальнейшее взаимодействие коллектива детского хосписа с родителями и их психосоциальное сопровождение; это позволит более объективно оценить в будущем отдаленные результаты

² Информационно-методическое письмо Минздрава России от 10 ноября 2021 года № 15-1/И/1-18597 "Рекомендации по сообщению диагноза при подозрении или обнаружении у плода/ребенка инвалидизирующей патологии или риска её развития".

³ Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 1338 от 30 декабря 2021г "Об организации оказания паллиативной медицинской помощи детям в городе Москве", раздел 7 "Особенности оказания медицинской помощи беременным женщинам, у которых установлены хромосомные нарушения и аномалии (пороки развития) у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья ребенка после рождения, и неонатальной паллиативной помощи детям с хромосомными нарушениями и пороками развития с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья".

оказания паллиативной медицинской помощи ребёнку и его семье.

Обсуждение

Ключевая этическо-психологическая проблема описанной ситуации — неизбежный объективно обусловленный дефицит той информации, которая могла бы повлиять на принятие решений, и, соответственно, возникшие трудности информирования врачами пациентки. Подобный дефицит имеется в любой ситуации, будь то информирование взрослого пациента о сердечно-сосудистом риске или подписание согласия на инвазивное вмешательство. В принципе, любые медицинские решения принимаются в условиях дефицита информации, и прагматика лишь заставляет определить порог, выше которого такой дефицит считается несущественным. Статистика — наиболее понятный способ ввести определённую подобную в уравнение с несколькими неизвестными. Вероятностное суждение, основанное на больших выборках, — наиболее комфортный способ взаимодействия с неизвестностью.

Однако важно понимать, что пути принятия решений человеком сугубо индивидуальны и зависят как от его мировоззрения, опыта, личности, так и от коммуникации, которая имеет герменевтический характер. Герменевтика — понятие, обозначающее взаимное изменение участников диалога по ходу этого диалога. Хотя воспринимаемая пациентом информация интерпретируется в соответствии с "системой координат" пациента, и реакция ей соответствует, врач реагирует на реакцию пациента соответственно *своей* системе координат, т.е. в диалоге, сопровождающем информирование, взаимодействуют как минимум два целостных *Я*. Своё *незнание* пациент (законный представитель пациента) заполняет тем материалом, который ему удастся получить от специалиста. Не только конкретика в виде цифр и вариантов, но и общие интенции, ощущения, оттенки отношения, которые придают эмоциональную окраску, создают иллюзию знания там, где его нет. Потому так важно, чтобы в информировании, в коллегиальном принятии решений врачом была отрефлексирована собственная позиция: чтобы врач осознавал своё отношение к ситуации. Это позволит врачу этично контролировать транслируемые послы, оставаясь насколько возможно нейтральным и принимающим выбор полноценно проинформированного пациента (его законных представителей).

Совладание с неизвестностью является частью этических дилемм, поскольку любое деление на "хорошо-плохо" можно довести до уровня непознаваемости и неизвестности. Не бывает абсолютно хорошего и абсолютно плохого, и, следуя знаменитому "эффекту бабочки", любое ничтожное событие может вызвать лавинообразный эффект в совершенно дру-

гом месте⁴. Соответственно, прагматика разрешения этической дилеммы — это всегда попытка охватить максимально доступный объём потенциальных возможностей. Границы известного раздвигаются благодаря научному познанию. Ещё 50 лет назад рождение ребёнка сопровождалось абсолютным незнанием даже в отношении его пола, сегодня методы диагностики дают большие возможности, но по-прежнему остаётся неизвестность, а значит, остаётся необходимость совладания с ней, — и разница только количественная. То же относится и к прогнозу жизни, здоровья взрослого человека во множестве клинических ситуаций.

В описанной ситуации непростое решение не прерывать беременность вылилось в особый период жизни матери, её переживание, осмысление и множество процессов, вовлекших членов семьи и близких, а также медицинских работников. Будь данная беременность прервана, это привело бы к другой экзистенциально-сложной ситуации. Какой из двух вариантов был бы "лучше", определить невозможно, поскольку вначале нужно определить само это "лучше".

При попытке дать исчерпывающую оценку любой этически-нагруженной ситуации в силу вступают взаимоисключающие концепты предопределённости и свободы воли. Аборт для предотвращения рождения неизлечимо больного ребёнка можно считать благом для этого ребёнка, а можно аборт в принципе считать злом (в зависимости от установок культуры и мировоззрения). Рождение такого ребёнка становится важным экзистенциальным событием для окружающих, факт его существования как бы становится поводом для проживания непростой жизненной ситуации. Потому вопросы из абстрактной "непознаваемости" должны быть перемещены в более конкретную, практическую плоскость. Этические рамки устанавливаются, как минимум, действующим законодательством, которое позволяет не тратить психологический ресурс на поиск ответов хотя бы в части ситуаций, сосредотачиваясь на путях совладания с событиями уже случившимися.

Таким образом, этические проблемы можно разделить на две большие группы: этические вопросы и этические дилеммы. Этические *вопросы* включают в себя не требующие принятия решений проблемы, ответ на которые всё же важен для конструктивного совладания с ситуацией. Важно отметить, что совладание необходимо не только родителям, но и медицинским работникам, ежедневно находящимся в контексте тяжёлых экзистенциальных событий. Вопросы возникают, когда человек оказывается вовлечён непосредственно или оказывается свидетелем серьёзного неблагоприятного хода вещей, на который невозможно повлиять. Отметим в скобках, что

⁴ URL: <https://www.wolframscience.com/reference/notes/971c/>.

сама по себе категория *неблагоприятного* относительно и имеет этическую природу (противопоставление "хорошо-плохо"), но в рамках данного текста мы примем, что рождение ребёнка с заболеванием, существенно сокращающим продолжительность и качество жизни, — это непротиворечиво негативный сценарий. Вариант, когда подобное событие считается положительным, выходит за рамки здравого смысла, хотя может рассматриваться в мысленных экспериментах — в философской этике.

Этическое содержание в такой ситуации несут вопросы "почему?", "за что?" и т.п., не требующие принятия решений непосредственно в рамках ситуации. Они относятся к конкретной ситуации, но не позволяют напрямую делать выбор. Тем не менее ответ на такие вопросы может служить ключом к личностным изменениям. Не только к негативным, но и к конструктивному совладанию как врача, так и родителей ребёнка, а шире — вообще всех вовлечённых в ситуацию лиц. Ответ на такие вопросы может изменить ценности, изменить отношения, и в целом конструктивное совладание предполагает, что в дальнейшей жизни происходит развитие и сохраняется социальная адаптация, человек реализуется как личность. К медицинским работникам, которые являются свидетелями сотен случаев тяжёлой болезни и смерти, это относится не меньше, чем к пациентам и их близким.

Этический *выбор* (дилемма) предполагает принятие решений о действиях, предпринимаемых в связи с ситуацией. Выбор ограничен правовыми рамками (например, запрет на эвтаназию, необходимость информированного добровольного согласия, сохранение врачебной тайны и т.д.) и как категория действия имеет отношение как к медицинским работникам, так и к родителям ребёнка. Наиболее важно здесь то, что выбор медицинского работника (лечащего врача или иного наделённого авторитетом специалиста) транслируется родителям вербально и невербально [10]. Выбор слов как таковых при информировании играет важную роль, однако невербальная коммуникация — поза, мимика, интонация, жесты — вносит дополнения (если не "помехи") и может дать посыл прямо противоположный проговариваемому вербально. С одной стороны, невербальное поведение нужно контролировать, с другой, врачу важно быть конгруэнтным.

Конгруэнтность для этики есть психологическая, феноменологическая категория, синоним которой — искренность с самим собой. Если врач определился со своим собственным отношением к ситуации, он будет неосознанно транслировать его в коммуникации с пациентом. Поскольку совладание родителей с ситуацией и принятие ими оптимального решения — ключевая задача, врачу желательно сформировать не любое, но наиболее полезное собственное к ней отношение (во всяком случае, с позиции этики

утилитаризма). Ситуация наполняется этическими выборами и для врача, т.к. может противоречить его мировоззрению и даже общепринятым культурным нормам. Стоит оговориться о правовых нормах — их соблюдение может в отдельных аспектах вызывать внутреннее сопротивление вплоть до развития *морального дистресса* [11].

Отдельно выделяется категория *совладания* с ситуацией (*coping*). Парадоксальным образом тяжесть события с общепринятой точки зрения может отличаться от тяжести события переживаемой. И если родители не выражают той степени переживания, которая обычно ожидается и считается нормальной (например, горевание), это может удивить и обескуражить медицинских работников, повлечь оценочные суждения. Совладание — процесс психологический и даже психофизиологический, но основанный на структуре личности человека, т.е. мировоззрении, убеждениях, прежнем опыте.

Решение, которое принимают родители, — так называемый репродуктивный выбор между прерыванием и пролонгацией беременности — зависит от соединения их жизненных установок с той информацией, которую они получают. В том числе играет роль эмоциональная окрашенность получаемой информации. Поскольку большинство суждений в отношении прогноза — вероятностные, оптимистичная или пессимистичная окрашенность таких суждений принципиально отличают принятое решение. Когнитивный компонент, т.е. соотношения рисков, данные о частоте различных клинических исходов, долгосрочной выживаемости, дополняется эмоциональной составляющей.

Этические выборы имеют несколько уровней. Первый уровень: родители и их решение, либо дееспособный взрослый пациент и его решение. Это ключевой, непосредственно реализуемый выбор. Следующий уровень — выбор, совершаемый врачами и медицинской организацией. Он влияет на (и иногда определяет) выбор родителей или дееспособного пациента. Выбор врача зависит от опыта и внутренних этических установок; имеет значение и финансовая составляющая. Более высокий уровень — система здравоохранения как таковая, т.е. вопрос ресурсов и возможностей на уровне региона или целого государства. Финансовое обеспечение медицинской помощи напрямую связано с государственной политикой в сфере здравоохранения и ценностями государства и общества. Наконец, четвёртым, наиболее внешним, неосозаемым, но имеющим значение уровнем является общечеловеческий, т.е. ценности человечества в целом (представленного международными объединениями) в данную культурно-историческую эпоху.

Тем не менее в повседневной жизни, при наличии чёткого юридически оформленного ценностного

контекста, фокус остаётся на конкретной ситуации с ценностями, возможностями и ресурсами, доступными именно в ней. Выбор ограничивается первым и отчасти вторым уровнями. Хотя глобально биоэтические вопросы постоянно обсуждаются, конкретная ситуация устанавливает свои непреодолимые рамки. Поэтому даже при наличии глубоко разработанной этической базы в реальной практике ведущую роль играет моральная психология, т.е. коммуникация, ценности, совладание. Другими словами, при всей сложности ситуации реальное действие происходит в момент взаимодействия основных субъектов — медицинского работника и родителей либо дееспособного пациента, а значит, зависит от характера и наполнения этого взаимодействия.

Заключение

Рассмотренный клинический пример красноречив двумя обстоятельствами. Первое — ретроспективная переоценка принятых решений на основании доступной информации. Имевшаяся по данным инструментальных методов исследования информация трактовалась с позитивным к ней отношением. Ценностный аспект (в частности, ценность жизни как таковой) является наиболее общей категорией для интерпретации этической составляющей данной ситуации. Осевыми при совершении тяжёлого выбора являются ценности пациента (родителей — до момента рождения ребёнка). Однако второе важное

обстоятельство — характер соприкосновения той ограниченной возможностями диагностических методов информации, которая транслируется врачами, с ценностями пациента.

Давая этическую оценку подобным непростым ситуациям, важно понимать, что психологическая работа важна на всех этапах взаимодействия, а не только в рамках консультаций психолога. Кроме того, психологические инструменты эффективны по отношению к уже сформированной личности, позволяя разобраться в индивидуальном рисунке её мировоззрения, ценностей и иных качеств. Однако культура содержит в себе все возможные способы осмысления происходящих с людьми событий. Потому, если от пациента или законных представителей пациента требовать широкой культурной компетентности нельзя, обладать ей — существенное деонтологическое преимущество для врача, наделённого авторитетом в любой клинической ситуации. В условиях столь сложных экзистенциальных ситуаций фигура врача может приобретать ещё более значительное наполнение.

Отношения и деятельность. Статья является частью проекта, финансируемого грантом РНФ № 20-78-10117 "Модели взаимодействия врачей и пациентов в учреждениях паллиативной помощи детям". Полевиченко Е. В. и Замятин К. А. входят в исследовательскую группу по указанному гранту.

Литература/References

1. Taratukhin EO. Risk communication: ethics, psychology, law. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4678. (In Russ.) Таратухин Е.О. Коммуникация риска: этика, психология, право. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4678. doi:10.15829/1560-4071-2021-4678.
2. DeMyer W. The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. Neurology. 1967;17(10):961-71. doi:10.1212/wnl.1710.961.
3. Sedano HO, Cohen MM Jr, Jirasek J, et al. Frontonasal dysplasia. J Pediatr. 1970;76(6):906-13. doi:10.1016/s0022-3476(70)80374-2.
4. Cohen MM Jr, Sedano HO, Gorlin RJ, et al. Frontonasal dysplasia (median cleft face syndrome): comments on etiology and pathogenesis. Birth Defects Orig Artic Ser. 1971;7(7):117-9.
5. De Moor MM, Baruch R, Human DG. Frontonasal dysplasia associated with tetralogy of Fallot. J Med Genet. 1987;24(2):107-9. doi:10.1136/jmg.24.2.107.
6. Lim VA. Ultrasound examination of pregnant women in diagnosing fetal cardiac pathology. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020;69(2):43-50. (In Russ.) Лим В.А. Результаты ультразвукового исследования беременных с целью выявления кардиальной патологии у плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2020;69(2):43-50. doi:10.17816/JOWD69243-50.
7. Savva NN, Popova OP, Nikiforova AA, Golyaeva MN. Perinatal palliative care: the basics of successful communication with the family. M: Prospekt Publ., 2020 p. 36. (In Russ.) Савва Н.Н., Попова О.П., Никифорова А.А., Голяева М.Н. Перинатальная паллиативная помощь: основы успешного общения с семьей. М.: Проспект, 2020. 36 с. ISBN: 978-5-98597-451-5.
8. Polevichenko EV, Bokeriya EL, Suhanova EI. Palliative care in the perinatal and neonatal periods: resources and principles of organization. M: Prospekt Publ., 2022. p. 56. (In Russ.) Полевиченко Е.В., Бокерия Е.Л., Суханова Е.И.; под общ. ред. Полевиченко Е.В. Паллиативная медицинская помощь в перинатальном и неонатальном периодах: ресурсы и принципы организации. М.: Проспект, 2022. 56 с. ISBN: 978-5-98597-508-6.
9. Polevichenko EV. Help parents stay parents. Pallium: palliative and hospice care. 2020;4(9):18-20. (In Russ.) Полевиченко Е.В. Помочь родителям оставаться родителями. Паллиум: паллиативная и хосписная помощь. 2020;4(9):18-20.
10. Taratukhin EO. Humanitarian competencies of a doctor (cardiologist). Russian Journal of Cardiology. 2019;9(9):28-32. (In Russ.) Таратухин Е.О. Гуманитарные компетенции врача (кардиолога). Российский кардиологический журнал. 2019;9(9):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-28-32.
11. Nozdachev DI, Zamyatin KA, Miroshnichenko MD. Moral Distress in Pediatric Palliative Care: Classic Problems and Challenges of the COVID-19 Pandemic. Chelovek. 2022;33(3):139-59. (In Russ.) Ноздрачев Д.И., Замятин К.А., Мирошникенко М.Д. Моральный дистресс в паллиативной помощи детям: классические проблемы и вызовы пандемии COVID-19. Человек. 2022;33(3):139-59. doi:10.31857/S023620070020518-6.

Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе — патофизиологические механизмы и подходы к лечению

Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В.

В обзоре приведены эпидемиологические данные о влиянии половых гормонов и репродуктивного статуса на уровень артериального давления (АД) и встречаемость гипертонической болезни (ГБ) у женщин. Обсуждается роль дефицита эстрогенов и гиперандрогении, свойственных пери- и постменопаузе, в развитии ГБ у этих женщин: высокая активность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, солечувствительность, высокая распространенность абдоминального ожирения, метаболического синдрома, гипертрофии левого желудочка, дилатации левого предсердия с высоким риском развития фибрилляции предсердий, инсульта, риск сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Приведены данные об эффективности и переносимости основных классов антигипертензивных препаратов у женщин. Обсуждается механизм действия селективного агониста I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидина и результаты когортных исследований этого препарата, в т.ч. в составе комбинированной антигипертензивной терапии или в сочетании с гормональной менопаузальной терапией, у женщин в пери- и постменопаузе. Терапия моксонидином не только эффективно снижает высокое АД в пери- и постменопаузе и оказывает благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, но также эффективна при резком повышении АД, особенно, у больных с симпатикотонией.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эстрогены, перименопауза, постменопауза, симпатикотония, ожирение, моксонидин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Баранова Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Кацап А. А. — к.м.н.,

доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-2698-7977, Колесник О. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-0668-2490, Лебедева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-6369-7149.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
baranova.grant2015@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РЭ — рецепторы эстрогенов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 19.04.2023

Рецензия получена 10.05.2023

Принята к публикации 15.05.2023



Для цитирования: Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В. Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе — патофизиологические механизмы и подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5439. doi:10.15829/1560-4071-2023-5439. EDN VLWXOF

Hypertension in peri- and postmenopausal women — pathophysiological mechanisms and approaches to treatment

Baranova E. I., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V.

This review presents epidemiological data on the effect of sex hormones and reproductive status on the level of blood pressure (BP) and the incidence of essential hypertension (EHT) in women. The role of estrogen deprivation and hyperandrogenism in the development of EHT in peri- and postmenopause is discussed. The main mechanisms of EHT in peri- and postmenopausal women: sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system hyperactivity, salt-sensitivity, high prevalence of abdominal obesity, metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy, left atrial dilatation and high risk of atrial fibrillation, stroke and heart failure with preserved left ventricle ejection fraction. Data on the efficacy and tolerability of the main classes of antihypertensive drugs in women is presented. We discussed the mechanisms of selective I_1 -imidazoline receptor agonists and the results of cohort studies of moxonidine monotherapy and its combination with other antihypertensive drugs and hormonal menopausal therapy in peri- and postmenopausal women. Moxonidine reduces high blood pressure in peri- and postmenopausal women and has a beneficial effect on metabolic syndrome components, but is also effective in patients with hypertensive crises, especially with sympathetic hyperactivity.

Keywords: essential hypertension, estrogens, perimenopause, postmenopause, sympathetic hyperactivity, obesity, moxonidine.

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Baranova E. I.* ORCID: 0000-0002-8788-0076, Katsap A. A. ORCID: 0000-0003-2698-7977, Kolesnik O. S. ORCID: 0000-0002-0668-2490, Lebedeva E. V. ORCID: 0000-0001-6369-7149.

*Corresponding author:
baranova.grant2015@yandex.ru

Received: 19.04.2023 **Revision Received:** 10.05.2023 **Accepted:** 15.05.2023

For citation: Baranova E. I., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V. Hypertension in peri- and postmenopausal women — pathophysiological mechanisms and approaches to treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5439. doi:10.15829/1560-4071-2023-5439. EDN VLWXOF

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущая причина сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основная причина смертности в мире [1]. Эффективное лечение АГ у женщин может привести к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38%, а женщины без АГ живут примерно на 5 лет дольше, чем имеющие высокое артериальное давление (АД) [2].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, распространенность АГ в России у женщин в возрасте 25–64 лет составляет 39,9% [3]. К факторам, ассоциированным с отсутствием эффективного лечения АГ у женщин, относятся: возраст старше 55 лет, ожирение, в т.ч. абдоминальное, и частота сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд./мин [3]. Данные Фремингемского и других эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что АД у женщин до 50 лет и в перименопаузе ниже, чем у мужчин сопоставимого возраста [2, 4]. После менопаузы частота АГ значительно возрастает [5]. По данным метаанализа, включавшего 273944 женщин в постменопаузе, ранняя менопауза (до 45 лет) характеризуется более высоким риском АГ у женщин по сравнению с риском АГ при более поздней менопаузе. Данная закономерность сохранялась независимо от индекса массы тела, факта курения и применения менопаузальной гормональной терапии [6]. Эти эпидемиологические данные косвенно свидетельствуют о влиянии половых гормонов и репродуктивного статуса на уровень АД и встречаемость АГ.

Менопауза — естественный период в жизни женщин, сопровождающийся рядом биологических, психических и социальных изменений [7]. Средний возраст наступления менопаузы — 51 год и, следовательно, в условиях увеличивающейся продолжительности жизни, значительная часть жизни женщин проходит в условиях постменопаузы. Кроме того, нередко естественная или искусственная (вследствие хирургического лечения, лучевой или химиотерапии) менопауза наступает в более раннем возрасте.

Дефицит эстрогенов, возникающий в пери- и в постменопаузе, может вызывать менопаузальные симптомы, снижающие качество жизни женщин и способствующие развитию соматической патологии, в т.ч. ССЗ [5], среди которых наиболее частое — гипертоническая болезнь (ГБ). Значительное повышение АД после наступления менопаузы может быть связано с влиянием гормонального дисбаланса на симпатическую активность, сосудистый тонус и метаболизм. Подходы к лечению ГБ в перименопаузе и в постменопаузе определяются особенностями патогенеза заболевания в этом периоде жизни женщин.

Терминология, характеризующая пери- и постменопаузальный период

Естественная менопауза диагностируется после отсутствия у женщины менструальных кровотечений

в течение 12 мес. вследствие утраты фолликулярной активности яичников, которая обычно наступает в возрасте 51 года. Следовательно, менопаузу можно диагностировать только ретроспективно через 1 год отсутствия менструальных кровотечений.

Индукцированная менопауза — прекращение менструальной функции, возникающее вследствие хирургического удаления обоих яичников (в сочетании с гистерэктомией или без нее) или ятрогенного прекращения функции яичников (вследствие химиотерапии или лучевой терапии). Дата наступления менопаузы вследствие хирургического лечения может быть точно установлена.

Преждевременная менопауза и ранняя менопауза обозначают состояния, характеризующие прекращение менструальной функции значительно раньше, чем в среднем возрасте наступления менопаузы, т.е. в существенно более молодом возрасте, чем в 51 год. Менопауза, наступающая в возрасте моложе 40 лет, обозначается как преждевременная, а в возрасте между 40 и 45 годами — как ранняя.

Перименопауза — термин, имеющий двойное значение, применяется либо для обозначения состояния, предшествующего в течение 1–2 лет наступлению менопаузы, либо для названия всего репродуктивного периода до менопаузы.

Перименопауза включает период, наступающий с появлением первых клинических, биологических и эндокринных признаков приближающейся менопаузы, характеризуется появлением вазомоторных симптомов, нерегулярных месячных и прекращается через 12 мес. после последнего менструального кровотечения (наступает постменопауза). Перименопауза ассоциируется лишь с естественной, а не с искусственной менопаузой.

Постменопауза — состояние, наступающее окончательно после последней менструации, независимо от того, наступила ли естественная менопауза или она была индуцирована искусственно.

Климактерический период (климактерий) — период, охватывающий переход от репродуктивного состояния до не репродуктивного периода. Продолжительность этого периода вариабельна, он начинается до начала перименопаузы и заканчивается после ее окончания [8].

Патофизиологические механизмы развития АГ у женщин в пери- и постменопаузе

Наблюдаемое в эпидемиологических исследованиях увеличение частоты АГ у женщин в пери- и постменопаузе традиционно связывают с гормональными изменениями, возникающими в этот период и ассоциированными с утратой вазопротективных свойств эстрогенов, повышенной активностью симпатической нервной системы (СНС), сниженной экскрецией натрия и увеличением массы тела [5].

Снижение уровня эстрогенов ассоциировано с более высоким уровнем АД в перименопаузе. Эстрогены оказывают прямое влияние на клетки сосудов и тканей, посредством "геномных" и "не геномных" путей воздействия [9], с чем связано более низкое АД у женщин в перименопаузе [7]. Геномный путь регулирует транскрипцию генов и их экспрессию в ответ на гормональную активность и ответственен за длительный эффект эстрогенов. Не геномное влияние эстрогены оказывают через рецепторы эстрогенов (РЭ), локализующиеся на клеточных мембранах сосудов, миокарда и почек, это воздействие может объяснить краткосрочные эффекты, в частности, вазодилатацию, возникающую в ответ на применение эстрогенов [9]. Механизмы влияния эстрогенов на сосудистый тонус и АД многообразны, в частности, эти гормоны могут влиять на синтез оксида азота и простагландинов, а дефицит эстрогенов ассоциирован со снижением биодоступности оксида азота [7]. Эстрогены также регулируют АД посредством прямого влияния на клетки сосудов, почек и миокарда, снижая ток кальция и непрямым образом через геномные механизмы, контролируя экспрессию вазоконстрикторов, в частности, ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов, а также контролируя функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10]. Эстрогены снижают активность ренина и ангиотензинпревращающего фермента. Следовательно, в постменопаузе низкий уровень эстрогенов ассоциирован с активацией РААС и СНС, а также со сниженной биодоступностью оксида азота [7]. Следовательно, в постменопаузе синтез мощных вазоконстрикторов — ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов повышается, а вазодилататоров — NO и простагландинов снижается [7].

Гиперандрогения, наряду с дефицитом эстрогенов, свойственна постменопаузе, т.к. яичники продолжают продуцировать андрогены в течение нескольких лет после менопаузы [11]. Тестостерон оказывает прогипертензивное действие и обуславливает более высокий уровень ССЗ у мужчин и у женщин после наступления менопаузы, что в определенной степени обусловлено активацией РААС [11].

Низкий уровень прогестерона. Прогестерон предупреждает задержку натрия и противодействует натрий-задерживающему влиянию эстрогенов [12]. После менопаузы у женщин уровень прогестерона закономерно низкий и отмечается также нарушение соотношения альдостерона и прогестерона. Возможно, этот гормональный дисбаланс объясняет повышенную солечувствительность в постменопаузе [12, 13]. При этом нередко возникают симптомы, обусловленные проходящей задержкой жидкости в организме (отеки кистей рук, нижних век, стоп) [7].

СНС играет важную роль в регуляции АД. Физиологические изменения, зависящие от пола и обуслов-

ленные возрастом, менопаузой, ожирением и уровнем физической активности могут оказывать существенное влияние на нейрогенную регуляцию гемодинамики. Центральная симпатическая импульсация прогрессивно увеличивается с возрастом, особенно, у женщин, а при наличии ожирения уровень симпатической активности у женщин старшего возраста выше, чем у мужчин [14]. Ранее была установлена корреляционная связь между активностью симпатических нервов мышц и уровнем АД у женщин, что становится особенно очевидным после менопаузы [15]. Высокая симпатическая активность у женщин в постменопаузе коррелирует с повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) [16]. Именно повышение ОПСС и сниженная способность сердечного выброса противостоять этим патологическим изменениям напрямую связаны с симпатической активностью. Вероятно, этот феномен обусловлен ригидностью левого желудочка (ЛЖ), что характерно для женщин после менопаузы [16]. Высокая симпатическая активность мышечных нервов в постменопаузе связана и с изменением роли β -адренергических рецепторов. У женщин в постменопаузе, в отличие от молодых женщин, исчезает способность бета-адренорецепторов компенсировать опосредованную норадреналином вазоконстрикцию, что приводит к повышению АД [16]. Остается не вполне ясным — являются ли эти изменения следствием снижения уровня циркулирующих в крови женских половых гормонов или возникают вследствие возрастных изменений.

Симпатический тонус формируется в ростровентролатеральном отделе продолговатого мозга, который интегрирует импульсы, поступающие из других отделов головного мозга [17]. Из ростровентролатерального отдела продолговатого мозга нервные импульсы проводятся к симпатическим преганглионарным нейронам тораколюмбальной части спинного мозга. Далее импульсы передаются по симпатическим нервам к эффекторным органам (сердцу, почкам, надпочечникам и кровеносным сосудам) [17]. РЭ α и β (РЭ α и РЭ β) обнаружены в отделах головного мозга, вовлеченных в центральную регуляцию сердечно-сосудистой системы [18], активация РЭ приводит к подавлению симпатической активности. Экспериментальные исследования доказывают роль РЭ в контроле АД, в частности, введение агонистов РЭ (РЭ β) мышам в перименопаузе предупреждает развитие нейрогенной АГ, индуцированной ангиотензином II [18]. В настоящее время доказано, что по мере увеличения возраста и при наличии ожирения активность симпатической системы у женщин выше, чем у мужчин [15].

Дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения, гиперсимпатикотония, активация РААС, дисфункция эндотелия, нарушение соотношения аль-

достерона и прогестерона, солечувствительность, возникающие в пери- и в постменопаузе, приводят к развитию АГ, ее осложнений и других ССЗ [7].

Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска АГ у женщин в пери- и постменопаузе

Ожирение присутствует не менее, чем у 50% больных АГ и чаще встречается у женщин [19]. Гендерные различия в распределении жировой ткани хорошо известны — общая масса жировой ткани больше у женщин. Менопауза ассоциирована с развитием абдоминального ожирения и инсулинорезистентностью [5]. Wu Y-J, et al. в когортном исследовании Гуанчжоу установили, что при развитии менопаузы у женщин 50 лет и старше больший индекс массы тела и большая окружность талии ассоциированы с более высоким уровнем АД [20]. Накоплению висцерального жира способствует дисбаланс между эстрогенами и андрогенами, характеризующийся гиперандрогенией [21]. Висцеральные адипоциты экспрессируют большое число рецепторов андрогенов в отсутствие эстрогенов, и гиперандрогения способствует развитию именно абдоминального ожирения [21].

Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность сопровождаются хроническим субклиническим воспалением, гиперлептинемией, а высокий уровень лептина способствует повышению уровня симпатической активности и развитию АГ в постменопаузе [10]. Ожирение и АГ ассоциированы с инсулинорезистентностью и развитием сахарного диабета (СД) 2 типа у женщин в пери- и постменопаузе [7]. Метаболизм глюкозы и липидов находится под контролем эстрогенов и тестостерона. Способствовать развитию инсулинорезистентности после менопаузы может также высокая активность РААС, возникающая вследствие гиперсимпатикотонии [7].

Метаболический синдром (МС). Дефицит эстрогенов или относительное преобладание тестостерона в пери- и постменопаузе не только провоцируют инсулинорезистентность, но и оказывают атерогенное действие на липидный профиль [7]. В перименопаузе у женщин в сыворотке крови существенно повышены уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В [7]. Абдоминальное ожирение, высокое АД, дислипидемия, гипергликемия и инсулинорезистентность являются компонентами МС. В молодом возрасте МС преобладает у мужчин, но в более старшем возрасте чаще встречается у женщин. К факторам, способствующим развитию МС или его компонентов, относятся: повышенный тонус СНС, дисфункция эндотелия и сосудистое воспаление, свойственные пери- и постменопаузе [7]. Несомненно, что МС значительно увеличивает риск СД и риск смерти от ССЗ.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), свойственный больным висцеральным ожирением, особенно, с увеличенной окружностью шеи, является фактором риска развития АГ, но СОАС чаще встречается у мужчин. Вместе с тем риск АГ у женщин выше при меньшей сравнительно с мужчинами тяжести СОАС [22].

Климактерический синдром у женщин в пери- и постменопаузе

У 30-50% женщин АГ возникает до 60 лет, и нередко высокое АД сочетается с различными проявлениями климактерического синдрома (сердцебиение, приливы, головная боль, боли в грудной клетке, утомляемость, нарушения сна) [23]. Наиболее частые симптомы, ассоциированные с менопаузой — вазомоторные [24]. Приливы и ночная потливость беспокоят до 85% женщин и являются кратковременными эпизодами потери тепла [23]. Хирургическая менопауза может также приводить к появлению вазомоторных симптомов непосредственно сразу после оперативного вмешательства. Курение и ожирение могут способствовать более выраженным и длительным вазомоторным симптомам [24]. С перименопаузой ассоциированы и хронические нарушения сна, которые отмечаются у 40-60% женщин в период климактерия [25]. Наряду с СОАС у женщин нередко возникает бессонница, прерывистый сон, вазомоторные симптомы в ночные часы [5]. Вазомоторные симптомы, в частности, приливы, ассоциированы с более частыми пробуждениями ото сна и с более высоким уровнем АД ночью по сравнению с этими показателями у женщин без вазомоторных симптомов [23] и, вероятно, обусловлены дисбалансом автономной нервной системы с преобладанием симпатикотонии. С менопаузой также ассоциированы усталость, раздражительность, головные боли, проблемы с концентрацией внимания и с краткосрочной памятью [25].

Ремоделирование сердца и сосудов у женщин в пери- и постменопаузе

АГ вызывает структурные изменения сердца, среди которых наиболее значимые — гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) и дилатация левого предсердия (ЛП). ГЛЖ чаще встречается у женщин и носит более стойкий характер, чем у мужчин, а также в меньшей степени регрессирует на фоне антигипертензивной терапии [26]. В исследовании Strong Heart Study ГЛЖ обнаружена у 36% женщин среднего возраста и у 23% мужчин аналогичной возрастной группы [26]. Наличие ГЛЖ является независимым фактором риска развития дилатации ЛП и хронической сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [27]. Этот вид хронической СН особенно часто встречается у женщин старшего возраста (в постменопаузе), с АГ и фибрилляцией предсер-

дий (ФП) [27]. Дилатация ЛП — часто возникающее следствие АГ и ожирения [28]. Размеры ЛП у мужчин несколько больше, чем у женщин, но при АГ наблюдается иная закономерность — дилатация ЛП в большей степени свойственна женщинам с АГ. Особенно эта закономерность присуща женщинам с АГ и ГЛЖ более старшего возраста. В исследовании FATCOR показано, что дилатация ЛП в отсутствии ССЗ при наличии ожирения более свойственна женщинам, чем мужчинам среднего возраста, и женский пол ассоциирован с 2-кратным увеличением риска дилатации ЛП [28]. В пери- и постменопаузе у женщин увеличивается жесткость крупных артерий (особенно, восходящей аорты), а также других сосудов [7]. Это обусловлено утратой вазопротективных свойств артерий в условиях дефицита эстрогенов и прогестерона [10].

ССЗ, ассоциированные с АГ у женщин в пери- и постменопаузе

В 2020г Global Burden of Disease Study подтвердило, что высокое АД — наиболее важный фактор риска смерти у женщин, а большинство смертей обусловлено ССЗ [1]. Наличие АГ в среднем возрасте имеет больше негативных последствий у женщин, чем у мужчин и является несомненным фактором риска развития инфаркта миокарда, когнитивных нарушений и деменции [15].

Инфаркт миокарда и другие заболевания атеросклеротического генеза у женщин возникают в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, что обусловлено протективным влиянием женских половых гормонов. С наступлением менопаузы, характеризующейся резким снижением уровня эстрогенов и прогестерона, это защитное действие женских половых гормонов исчезает, нередко повышается АД и развивается дислипидемия [24].

Риск инсульта, ФП и СН с сохраненной ФВ ЛЖ у женщин старшего возраста выше, чем у мужчин аналогичного возраста [27, 29]. В исследовании Tromsø Study установлено, что высокое систолическое АД является более значимым предиктором развития ФП у женщин по сравнению с мужчинами [29]. Риск инсульта у женщин возрастает при менее высоких цифрах АД, чем у мужчин, а среди пациентов с ишемическим инсультом у женщин чаще, чем у мужчин, наблюдается АГ, ФП, ожирение и СД 2 типа [30].

ГБ у женщин в пери- и постменопаузе характеризуется:

- высокой распространенностью;
- дефицитом эстрогенов, прогестерона и относительной гиперандрогенией;
- гиперсимпатикотонией;
- повышенной активностью РААС;
- солечувствительностью;

- абдоминальным ожирением, МС;
- климактерическим синдромом (в перименопаузе);
- ГЛЖ и дилатацией ЛП;
- частым развитием ФП (в постменопаузе);
- частым развитием СН с сохраненной ФВ ЛЖ (в постменопаузе).

Антигипертензивная терапия у женщин в пери- и постменопаузе

Эффективность антигипертензивной терапии у женщин в пери- и постменопаузе

Современные рекомендации не подразумевают различных подходов к лечению АГ у женщин и мужчин (за исключением периода беременности у женщин), но, основываясь на результатах исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), подразумевают более интенсивное лечение АГ с достижением систолического АД ≤ 130 мм рт.ст. [31].

Женщинам, как и мужчинам с ГБ, для контроля АД рекомендовано немедикаментозное лечение. Поскольку ГБ у женщин в постменопаузе нередко характеризуется солечувствительностью [10], то снижение потребления поваренной соли имеет особо благоприятное значение для контроля АД именно у женщин этого возраста. В исследовании Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH) установлено, что ограничение потребления натрия вызывает значимое снижение АД только у женщин с ГБ [32]. Снижение избыточного веса, свойственного женщинам в периоде климактерия, увеличение физической активности крайне важно для женщин в пери- и постменопаузе, т.к. не только способствует контролю АГ [10], но и приводит к снижению симпатической активности и предупреждает метаболические нарушения (СД 2 типа, дислипидемию), а также ССЗ атеросклеротического генеза.

Различия в частоте применения основных классов антигипертензивных препаратов у женщин по сравнению с мужчинами установлены ранее. При анализе базы данных Стокгольма (Швеция), включавшей 292428 больных, показано, что женщинам чаще назначались бета-адреноблокаторы при отсутствии ишемической болезни сердца, в то время как мужчинам чаще рекомендовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа при наличии СН и СД [33]. По-видимому, частое назначение бета-адреноблокаторов женщинам при ГБ обусловлено высокой активностью СНС и связанной с ней синусовой тахикардией, возникающей при наличии климактерических расстройств и ожирения, что свойственно многим женщинам с ГБ в пери- и в ранней постменопаузе. Вместе с тем назначение бета-адреноблокаторов не оправдано при ГБ в отсутствие определенных показаний (стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, хронической СН

и суправентрикулярных аритмий) [31]. Это ограниченное применения бета-адреноблокаторов обусловлено негативными метаболическими последствиями длительной терапии этими препаратами (увеличение веса, повышение риска развития СД 2 типа и дислипидемии), особенно у больных с ожирением и МС [31]. Метаанализ BP Lowering Treatment Trialists' Collaboration, включавший 31 исследование и >190 тыс. пациентов, продемонстрировал сопоставимое снижение АД у пациентов обоего пола на фоне лечения иАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II 1 типа, блокаторами медленных кальциевых каналов, диуретиками и бета-адреноблокаторами [34]. Вместе с тем в исследовании MESA показано, что пожилые женщины реже, чем мужчины, достигают целевого уровня АД [35].

Нежелательные эффекты антигипертензивной терапии у женщин в пери- и постменопаузе

В целом нежелательные эффекты фармакотерапии ГБ у женщин встречаются чаще, чем у мужчин. У женщин с АГ чаще наблюдаются гипонатриемия, гипокалиемия и нарушения ритма при применении диуретиков, отеки при использовании блокаторов кальциевых каналов и кашель на фоне применения иАПФ [15, 36]. В климактерическом периоде у женщин особенно часто встречаются побочные эффекты применения блокаторов кальциевых каналов подкласса дигидропиридинов (головная боль, гиперемия лица, увеличение частоты приливов, отеки нижних конечностей) [36].

Учитывая особенности патогенеза ГБ у женщин в пери- и в постменопаузе (высокая активность СНС, наличие абдоминального ожирения, МС), нередко встречающиеся нежелательные явления на фоне терапии основными классами антигипертензивных препаратов, и тот факт, что у женщин реже достигается целевой уровень АД, необходим поиск альтернативных комбинаций фармакотерапии ГБ у женщин в климактерическом периоде. Исходя из этого, следует обратить внимание на селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов.

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов у женщин с ГБ в пери- и постменопаузе

Препараты центрального действия, к которым относятся селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, снижают активность СНС [37]. Селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, расположенных в ростровентролатеральном отделе продолговатого мозга, эффективно снижают высокое АД и в отличие от других препаратов центрального действия обычно хорошо переносятся пациентами, редко вызывая сухость во рту и седативный эффект [38]. В отечественной практике лечения больных АГ широко используется один из представителей этого класса препаратов — моксонидин.

Моксонидин, снижая активность СНС [39], восстанавливает баланс между симпатической и пара-

симпатической нервной системой, возможно, выполняя функцию вегетативной коррекции. Положительное влияние на вегетативную нервную систему осуществляется с помощью воздействия на имидазолиновые рецепторы, расположенные в *nucleus reticularis lateralis* (ретикулярной формации) продолговатого мозга [40]. Оценивать активность симпатической системы в клинической практике сложно, один из простых показателей, характеризующих гиперактивацию этой системы — ЧСС. Моксонидин снижает повышенную ЧСС [41], что имеет особое значение для женщин с ГБ в перименопаузе, т.к. у этих больных нередко наблюдается синусовая тахикардия, особенно на фоне абдоминального ожирения. Легкий седативный эффект, свойственный моксонидину, также уменьшает проявления климактерического синдрома, присущего женщинам в этом периоде [41]. Назначение моксонидина на ночь улучшает сон, что особенно важно для женщин с климактерическим синдромом. Добавление моксонидина к дигидропиридиновым блокаторам медленных кальциевых каналов позволяет уменьшить негативные последствия, ассоциированные с активацией СНС, наблюдаемой на фоне лечения этими препаратами.

Исследования, выполненные ранее, показали, что терапия моксонидином, наряду с эффективным снижением высокого АД, ассоциируется с уменьшением избыточной массы тела, повышением чувствительности к инсулину, устранением лептинорезистентности, улучшением показателей липидного и углеводного обмена [39, 42, 43], что может быть дополнительным аргументом в пользу выбора этого препарата у женщин в перименопаузе и в постменопаузе. В частности, в исследовании ALMAZ установлено, что моксонидин оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы и наиболее значимыми эти изменения были у больных с ЧСС выше 80 уд./мин, что характерно для пациентов с симпатикотонией [43]. Особое значение имеет тот факт, что, как было показано в исследовании ALMAZ, улучшение чувствительности к инсулину было сопоставимо с эффектом метформина и наиболее выражено у пациентов с высоким уровнем симпатической активности [43].

Органопротективные свойства моксонидина продемонстрированы в ряде проспективных когортных исследований. В частности, в работе Бахшалиева А. Б. и др. показано, что терапия моксонидином у женщин с АГ и климактерическим синдромом приводит к снижению показателя индекса массы миокарда ЛЖ [41]. Отмечено благоприятное изменение других параметров, характеризующих структуру и функцию сердца: уменьшение объема ЛП и параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ (IVRT, E/A) [42]. Моксонидин уменьшает сосудистую жесткость, снижая пульсовое АД у женщин с МС в пост-

менопаузе [42]. Моксонидин оказывает и благоприятное влияние на показатели, характеризующие функциональное состояние почек у женщин с МС в пери- и постменопаузе, снижая степень альбуминурии и повышая эффективный почечный плазмоток [44].

Эффективность терапии моксонидином. Прямые сопоставления моксонидина и препаратов других классов не выявили различий в антигипертензивной эффективности [45]. Моксонидин доказал свой эффект у женщин с ГБ в перименопаузе и в ранней постменопаузе, которым свойственна высокая симпатическая активность, препарат также отчетливо снижал АД у больных с МС [41, 42, 46]. В многонациональном открытом наблюдательном исследовании MERSY, в котором изучалась эффективность и безопасность моксонидина у 5603 больных с неконтролируемой АГ и МС, установлено, что терапия моксонидином приводит к значительному снижению АД, однако у женщин в постменопаузе АД снижалось в несколько меньшей степени по сравнению с динамикой этого показателя у больных до наступления постменопаузы [38].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению больных с АГ большинству пациентов с высоким АД показана комбинированная терапия, в состав которой, как правило, следует включать блокатор РААС и блокатор медленных кальциевых каналов или тиазидовый/тиазидоподобный диуретик [31]. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, в состав которой входит моксонидин, также доказана [47]. Следует отметить, что моксонидин можно сочетать с антигипертензивными препаратами любых классов. В частности, применение моксонидина в сочетании с периндоприлом и метформином у больных с АГ и предиабетом обеспечивало антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимый с таковым на фоне терапии периндоприлом, индапамидом и амлодипином [47]. Вместе с тем комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительным вариантом фармакотерапии у больных АГ с предиабетом, благодаря наличию положительных метаболических эффектов такой комбинации [47].

В работе Недогоды С. В. и др. проведена оценка антигипертензивного эффекта нефиксированной комбинации (периндоприл и моксонидин) в достижении целевого АД <130/80 мм рт.ст. и дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и МС на фоне предшествующей неэффективной комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии [39]. Через 24 нед. терапии моксонидином в сочетании с периндоприлом целевое АД <130/80 мм рт.ст. достигнуто у 64,7% при дозе моксонидина 0,4 мг/сут. и у 63,6% — при дозе 0,6 мг/сут. При этом скорость распространения пульсовой волны снизилась, что

характеризует обратное ремоделирование сосудов и уменьшение их жесткости [39].

Следует отметить, что при наличии выраженных проявлений климактерического синдрома и при отсутствии противопоказаний для назначения менопаузальной гормональной терапии, сочетание 17β-эстрадиола и дигидрогестерона с моксонидином у женщин с ГБ не снижало антигипертензивную эффективность препарата и сопровождалось уменьшением ОПСС и ГЛЖ [41].

В исследовании MERSY, включавшем 5603 пациента, из которых 1856 женщин в постменопаузе, было показано, что переносимость моксонидина была хорошей, отмена препарата в связи с побочными явлениями понадобилась лишь 1,1% больных [38]. Терапия моксонидином у 87,5% женщин с АГ и климактерическим синдромом в перименопаузе сопровождается значительным улучшением качества жизни: улучшением качества ночного сна и эмоционального состояния, что, наряду с нормализацией АД, приводит к повышению физической активности [46]. У большинства пациенток, получавших моксонидин, уменьшилась частота приливов, вестибулопатий, плаксивости, головных болей [41].

Моксонидин успешно применяется и в неотложной медицинской практике для лечения неконтролируемой АГ в случае резкого повышения АД. При этом эффективность моксонидина выше у пациентов с гиперсимпатикотонией по сравнению с больными без признаков повышения симпатической активности [48]. Необходимо подчеркнуть, что средний возраст больных АГ в исследовании Руксина В. В. и др. составил 66,8 лет и большинство пациентов (80%) составляли женщины. Следует отметить, что оригинальный моксонидин быстрее и эффективнее снижает высокое АД, чем генерический препарат. Через 30 мин после однократного приема оригинального моксонидина у пациентов с гиперсимпатикотонией АД было существенно ниже, чем на фоне приема генерика [48]. Эти отличия в скорости наступления клинического эффекта могут быть обусловлены различиями фармакокинетики оригинального моксонидина и генериков этого препарата, установленными Раменской Г. В. и др. [49].

Анализ рутинной клинической практики, проведенный в рамках международного исследования STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension), показал, что в Российской Федерации частота назначения агонистов имидазолиновых рецепторов выше, чем в других странах, участвовавших в исследовании [50]. Обычно агонисты имидазолиновых рецепторов назначали в составе 3-й линии терапии, но в Российской Федерации, в сравнении с другими странами-участницами исследования, чаще были рекомендованы в составе 2-й линии

терапии (48% и 21%) или в качестве монотерапии (15% и 5%) [50]. Нередко агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов в составе двойной терапии комбинировали с иАПФ [50].

Терапия моксонидином у женщин с ГБ в пери- и постменопаузе:

- эффективно снижает высокое АД;
- сочетается с любым классом антигипертензивных препаратов;
- сочетается с менопаузальной гормональной терапией;
- снижает гиперсимпатикотонию;
- снижает избыточный вес, инсулинорезистентность;
- благоприятно влияет на органы-мишени: уменьшает ГЛЖ, сосудистую жесткость;
- улучшает качество жизни — уменьшает проявления климактерического синдрома.

Заключение

Распространенность АГ у женщин значительно увеличивается в пери- и в постменопаузе, в какой-то степени это связано со снижением уровня эстрогенов, прогестерона и относительным избытком андрогенов. Гормональный дисбаланс способствует повышению активности СНС, РААС, развитию сочувствительности, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и МС. ГБ после менопаузы у женщин характеризуется развитием ремоделирования сердца (гипертрофии миокарда ЛЖ, диастоли-

ческой дисфункции, дилатации ЛП) и сосудов (повышения ОПСС, увеличения сосудистой жесткости) и ассоциированных с этими нарушениями осложнений (ФП, СН с сохраненной ФВ ЛЖ).

Антигипертензивная терапия блокаторами кальциевых каналов, тиазидовыми диуретиками и иАПФ у женщин нередко сопровождается нежелательными эффектами, что требует особых подходов в лечении этих больных. Использование агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидина у женщин, в т.ч. в пери- и постменопаузе, особенно при наличии абдоминального ожирения, МС в составе комбинированной терапии оправдано, т.к. наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом приводит к снижению активности СНС, избыточной массы тела, инсулинорезистентности, улучшению качества жизни — уменьшению степени выраженности климактерических расстройств, а также к замедлению прогрессирования поражения органов-мишеней — сердца и сосудов. Агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов рекомендованы для использования у пациентов с АГ в сочетании с МС или ожирением в комбинации с другими антигипертензивными препаратами [31], т.к. им присущ положительный метаболический плейотропный эффект.

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

Литература/References

1. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Srivatharajah K, Abramson BL. Hypertension in menopausal women: The effect and role of estrogen. *Menopause*. 2019;26:428-30. doi:10.1097/GME.0000000000001304.
3. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕРФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1988;78:676-9. doi:10.2105/AJPH.78.6.676.
5. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM, et al. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. *Obesity*. 2022;30:14-27. doi:10.1002/oby.23289.
6. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;135:74-9. doi:10.1016/j.maturitas.2020.03.006.
7. Maas AHM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: A consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044.
8. Menopause Terminology — International Menopause Society. <https://www.imsociety.org/education/menopause-terminology/>. Accessed 20 (Feb 2023).
9. Prabhakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211013917. doi:10.1177/20420188211013917.
10. Visniaskas B, Kilanowski-Doroh I, Ogola BO, et al. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2022;1-10. doi:10.1038/S41371-022-00771-0.
11. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:185-201. doi:10.1038/NRNEPH.2017189.
12. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometshnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric*. 2010;13:307-13. doi:10.3109/13697131003624649.
13. Barris CT, Faulkner JL, De Chantemèle EJB. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Women. *Hypertension*. 2023;80:268-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17952.
14. Philbois SV, Facioli TP, Gastaldi AC, et al. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control—a critical appraisal. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):1-9. doi:10.1186/s13293-020-00355-y.
15. Gerdtts E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:4777-88. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC470.
16. Hart ECJ, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: Influences of sex and aging. *Physiology*. 2014;29:8-15. doi:10.1152/physiol.00031.2013.
17. Silvani A, Calandra-Buonaura G, Dampney RAL, et al. Brain-heart interactions: Physiology and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2016;374(2067):20150181. doi:10.1098/rsta.2015.0181.
18. Milner TA, Contoreggi NH, Yu F, et al. Estrogen receptor β contributes to both hypertension and hypothalamic plasticity in a mouse model of peri-menopause. *Journal of Neuroscience*. 2021;41:5190-205. doi:10.1523/JNEUROSCI.0164-21.2021.
19. de Simone G, Mancusi C, Izzo R, et al. Obesity and hypertensive heart disease: focus on body composition and sex differences. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:79. doi:10.1186/s13098-016-0193-x.
20. Wu Y-J, Jiang C-Q, Zhu T, et al. Obesity indicators as mediators of the association between age at menopause and blood pressure values. *Hypertens Res*. 2023;1-10. doi:10.1038/s41440-023-01184-3.
21. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 2022;12(10):954. doi:10.3390/metabo12100954.
22. Bauters FA, Hertegonne KB, Pevernagie D, et al. Sex differences in the association between arterial hypertension, blood pressure, and sleep apnea in the general population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17:1057-66. doi:10.5664/jcsn.9142.

23. Jackson EA, el Khoudary SR, Crawford SL, et al. Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health*. 2016;25:1204-9. doi:10.1089/jwh.2015.5670.
24. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022;158:70-7. doi:10.1016/j.maturitas.2021.12.001.
25. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause — Global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:199-215. doi:10.1038/nrendo.2017180.
26. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: The strong heart study. *J Am Heart*. 2013;2(3):e000144. doi:10.1161/JAHA.113.000144.
27. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:100-16. doi:10.1038/s41569-021-00605-5.
28. Halland H, Lønnbakken MT, Pristaj N, et al. Sex differences in subclinical cardiac disease in overweight and obesity (the FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:1054-60. doi:10.1016/j.numecd.2018.06.014.
29. Espnes H, Ball J, Løchen ML, et al. Sex-Specific Associations between Blood Pressure and Risk of Atrial Fibrillation Subtypes in the Tromsø Study. *J Clin Med*. 2021;10:1514. doi:10.3390/JCM10071514.
30. Chen M-Q, Shi W-R, Wang H-Y, et al. Differences of Combined Effects Between Hypertension and General or Central Obesity on Ischemic Stroke in a Middle-Aged and Elderly Population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197-206. doi:10.2147/CLEP.S295989.
31. 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.
32. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:3-10. doi:10.1056/nejm200101043440101.
33. Wallentin F, Wettermark B, Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *J Clin Hypertens*. 2018;20:106-14. doi:10.1111/jch.13149.
34. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29:2669-80. doi:10.1093/eurheartj/ehn427.
35. Osude N, Durazo-Arvizu R, Markossian T, et al. Age and sex disparities in hypertension control: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Prev Cardiol*. 2021;8:100230. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100230.
36. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, et al. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:1-7. doi:10.1007/s11883-018-0716-z.
37. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:1367-75. doi:10.1111/EJC.12553.
38. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013. doi:10.1155/2013/541689.
39. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(2):20814. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(2):20814. doi:10.17116/kardio202114021208.
40. Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, et al. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacol Rev*. 2020;72:50-79. doi:10.1124/PR.118.016311.
41. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Dzhakhangirov TS. An imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джакхангиров Т.Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(1):37-44.
42. Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova EA, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. *Arterial Hypertension*. 2010;16(4):351-5. (In Russ.) Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Плейотропные эффекты моксонидина. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):351-5. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-351-355.
43. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:456-65. doi:10.1111/J.1463-1326.2006.00606.X.
44. Trusov VV, Aksenov KV, Chernyshova TE. Moxonidine for arterial hypertension treatment in menopausal women with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(4):13-9. (In Russ.) Трусов В.В., Аксенов К.В., Чернышова Т.Е. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(4):13-9.
45. Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:315-22. doi:10.1055/S-2004-820915.
46. Podzolkov VI, Mozharova LG, Khomitskaya YuV. Arterial hypertension in women with climacteric syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(5):83-8. (In Russ.) Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(5):83-8.
47. Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, et al. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologiya*. 2020;60(4):10-7. (In Russ.) Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60:10-7. doi:10.18087/CARDIO.2020.4.N1112.
48. Ruksin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015;12(2):8-12. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии*. 2015;12(2):8-12.
49. Ramenskaya GV, Shokhin IE, Gaponova NI, et al. Assessment of in Vitro Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):951-7. (In Russ.) Раменская Г.В., Шохин И.Е., Галопова Н.И. и др. Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):951-7. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957.
50. Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, et al. Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(4):440-8. (In Russ.) Конради А.О., Звартау Н.Э., Чазова И.Е. и др. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):440-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200818.



Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет

Нагорный М. Б., Кучмин А. Н.

В статье представлены результаты 20-летнего наблюдения за пациентами в рамках исследования ASCOT Legacy, свидетельствующие о том, что применение антигипертензивной и липидснижающей терапии уменьшает смертность пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском в долгосрочной перспективе. В группе пациентов, получавших лечение на основе амлодипина по сравнению с лечением на основе β -блокатора атенолола, отмечено снижение среднего систолического артериального давления (АД) и диастолического АД, наблюдался долгосрочный положительный эффект в виде снижения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности от инсульта. Важной особенностью терапии на основе амлодипина стало снижение вариабельности АД. В статье отражены результаты крупных исследований, определяющих возможность и эффективность раннего назначения комбинированной антигипертензивной и липидснижающей терапии.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертензия, артериальное давление, вариабельность артериального давления, сердечно-сосудистый риск, периндоприл, фиксированные комбинации.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Нагорный М. Б.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5542-0948, Кучмин А. Н. — д.м.н., зав. кафедрой про-

педевтики внутренних болезней, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-2888-9625.

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

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 02.05.2023

Рецензия получена 15.05.2023

Принята к публикации 18.05.2023



Для цитирования: Нагорный М. Б., Кучмин А. Н. Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457. EDN YTGHEV

Review of 20-year results of ASCOT Legacy

Nagorny M. B., Kuchmin A. N.

The article presents the results of a 20-year follow-up of patients in the ASCOT Legacy study, indicating that antihypertensive and lipid-lowering therapy reduces mortality in patients with hypertension and high cardiovascular risk in the long term. In the group of patients treated with amlodipine compared with the β -blocker atenolol, there was a decrease in mean systolic and diastolic blood pressure (BP), as well as a long-term improve in the form of a decrease in the prevalence of cardiovascular events and mortality due to stroke. An important feature of therapy based on amlodipine was the reduction in BP variability. The article reflects the results of major studies that determine the possibility and effectiveness of early prescription of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy.

Keywords: amlodipine, hypertension, blood pressure, blood pressure variability, cardiovascular risk, perindopril, fixed-dose combinations.

Relationships and Activities: none.

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Nagorny M. B.* ORCID: 0000-0002-5542-0948, Kuchmin A. N. ORCID: 0000-0003-2888-9625.

*Corresponding author: ilikedm@mail.ru

Received: 02.05.2023 **Revision Received:** 15.05.2023 **Accepted:** 18.05.2023

For citation: Nagorny M. B., Kuchmin A. N. Review of 20-year results of ASCOT Legacy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457. EDN YTGHEV

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно ~17,9 млн людей погибают по связанным с ССЗ причинам. Несмотря на проводимые в мире мероприятия и усилия как экономического, так организационного характера, распространённость артериальной гипертензии (АГ) остаётся чрезвычайно высокой [1]. Показатели достижения целевого уровня артериаль-

ного давления (АД) ужасающе низкие: у 23% женщин и 18% мужчин. В Российской Федерации целевые показатели АД имеют чуть менее половины женщин и мужчин (41% и 47%, соответственно), а из тех, кто принимает антигипертензивные препараты (АГП), целевых показателей АД удаётся достичь каждой пятой женщине и каждому шестому мужчине [2].

Сегодня уже неоспорим постулат, что сочетание факторов риска (ФР) на фоне имеющейся АГ: дис-

липидемии, избыточного употребления соли, гипергликемии, ожирения, курения, гиподинамии дополнительно приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). По статистике, у большинства пациентов с АГ (не менее 80%) имеется минимум один из перечисленных дополнительных ФР [3].

Таким образом, своевременное выявление ФР и их коррекция у пациентов с АГ приобретает первостепенное значение.

Необходимость интенсификации антигипертензивной терапии (АГТ) нашла своё отражение в клинических рекомендациях "Артериальная гипертензия у взрослых" 2020г. Так, для большинства клинических ситуаций, в качестве первой ступени терапии должна быть использована комбинация препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с диуретиком или блокатором кальциевых каналов. Это правило может не применяться только к определенной категории пациентов — тем, кто имеет низкий сердечно-сосудистый риск (ССР), уровень АГ достигает лишь 1-й степени, а также у ряда пациентов старческого возраста [4]. Преимущества применения фиксированных комбинаций уже на первой ступени терапии АГ подтверждены как в отдельных клинических исследованиях, так и метаанализах. Такая стратегия позволяет раньше достигнуть целевых уровней АД, предотвратить пассивность в лечении, снизить риск поражения органов-мишеней.

Наиболее полезны и показательны в этом аспекте выводы исследования ASCOT Legacy. В ходе него оценивались долгосрочные, на протяжении >20 лет, преимущества снижения АД и уровня холестерина у пациентов с АГ и отсутствием коронарных событий в анамнезе.

Ещё в 2018г на ежегодном Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты 16-летнего наблюдения за когортой пациентов, первоначально включённых в многоцентровое рандомизированное исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), в котором приняли участие 19257 пациентов в период с 1998 по 2001гг с АГ, которые были старше 40 лет, не имели ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе, но имели хотя бы три дополнительных ФР ССЗ. Целями его проведения послужила гипотеза снижения риска развития ССЗ, смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у больных АГ при наличии не менее трёх ФР. Для достижения поставленных целей было выбрано два различных направления лечения: "антигипертензивная" и "гиполипидемическая". Первое направление анализировалась в рамках ветви исследования ASCOT-BPLA (Blood Pressure Lowering Arm) на когорте 19257 больных АГ, где осуществлялось сравнение эффективности комбинации β-ад-

реноблокатора атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом и антагониста кальция амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприлом. Эффективность второго ("гиполипидемического") варианта терапии оценивалась в рамках другой ветви исследования — ASCOT-LLA (Lipid Lowering Arm), куда было включено 10305 больных с уровнем общего холестерина ≤6,5 ммоль/л из общего числа 19257 пациентов с АГ и в последующем рандомизированных на прием либо аторвастатина в дозе 10 мг, либо плацебо.

Период BPLA в исследовании ASCOT был досрочно прекращен после медианы наблюдения в 5,5 лет из-за увеличения числа смертей, связанных с группой, принимавшей атенолол, а также худших исходов по ряду других вторичных конечных точек [5]. При анализе результатов исследования было показано, что в группе больных, принимавших амлодипин, отмечено снижение риска смерти от ССЗ на 24% в конце исследования ($p=0,001$) и снижении риска смерти от всех причин на 11% ($p=0,025$). Результаты наблюдения за когортой LLA выявили значимо более низкий риск развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС в группе аторвастатина, чем у больных АГ, принимавших плацебо (отношение рисков (ОР) 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,50-0,83, $p<0,0005$). Также, в сравнении с плацебо, приём аторвастатина привёл к более выраженному снижению риска развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС в группе пациентов, принимавших амлодипин и периндоприл — 53% (ОР 0,47; 95% ДИ: 0,32-0,69, $p<0,0001$). При этом в группе комбинации атенолола и бендрофлуметиазида этот показатель достиг только 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,60-1,17, $p=0,30$). Более существенное снижение риска возникновения фатальных и нефатальных инсультов также отмечено в группе приёма аторвастатина для когорты комбинированной АГТ амлодипина с периндоприлом (31%, ОР 0,69; 95% ДИ: 0,45-1,06), нежели в группе сочетания атенолола с бендрофлуметиазидом (24%, ОР 0,76; 95% ДИ: 0,53-1,08, $p<0,13$).

В целом анализ результатов 16-летнего наблюдения за пациентами исследования ASCOT выявил преимущества АГТ и липидснижающей терапии в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ в долгосрочном периоде — по прошествии более чем десяти лет после его завершения [6]. Чрезвычайно важным представляется тот факт, что одномоментная инициация АГТ и гиполипидемической терапии фиксированной комбинацией существенно увеличивает приверженность пациентов лечению [7].

Корота ASCOT Legacy

Своего рода апогеем развития теории долгосрочной эффективности начальной комбинированной

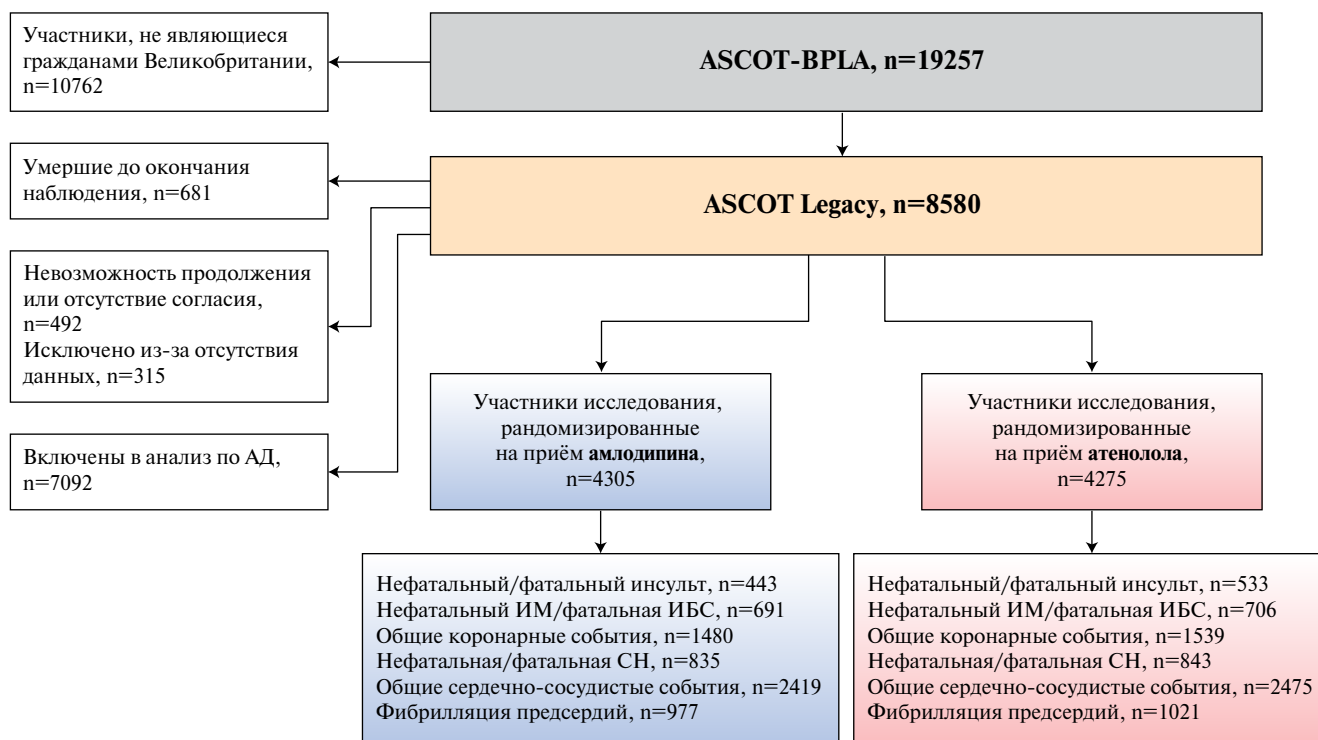


Рис. 1. Когорта ASCOT Legacy.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность.

терапии с целью дальнейшей оценки её влияния на сердечно-сосудистую смертность и смертность, связанную с инсультом и ИБС, стало продолжение исследования ASCOT — ASCOT Legacy. Подгруппа пациентов ASCOT из Англии и Шотландии была направлена на долгосрочное наблюдение в конце этого исследования. Из этих пациентов 718 (8,4%) умерли в течение периода исследования, а из оставшихся 7862 пациентов, которые были живы, 7300 человек (92,9%) согласились на долгосрочное наблюдение за исходами заболеваемости и смертности. Полная подгруппа из 8580 пациентов называется когортой ASCOT Legacy (рис. 1). Целями его проведения явились:

1. Оценка влияния различных стратегий АГТ на смертность в течение длительного периода наблюдения.
2. Оценка и анализ взаимосвязи различных подходов в лечении АГ с показателями долгосрочной смертности.
3. Анализ взаимосвязи между уровнем АД и показателем долгосрочной смертности, связанной с ССЗ, и оценка вариабельности АД с течением времени.

Таким образом, 8580 британцев с документально подтверждённой АГ продолжили терапию и наблюдение в следующих группах: группе приёма амлодипина (n=4305) или атенолола (n=4275). Из этих пациентов те, у кого уровень общего холестерина составлял $\leq 6,5$ ммоль/л и ранее не проводилось гиполипидемическое лечение, прошли дальнейшую рандомизацию

для получения либо аторвастатина (N=2317), либо плацебо (N=2288).

Результаты

Спустя 16 лет 1640 пациентов, которым было назначено лечение на основе атенолола, и 1642 пациента, которым было назначено лечение на основе амлодипина, умерли, в то время как 865 из тех пациентов, которым также был назначен аторвастатин, и 903 пациента, которым было назначено плацебо, тоже умерли. При этом общей разницы в смертности от всех причин среди пациентов, получающих препараты, снижающие АД, не было. Однако в группе лечения амлодипином было значительно меньше смертей от инсульта по сравнению с группой, получавшей атенолол. Также было меньше случаев смерти от ССЗ у пациентов в группе амлодипина, которые также не получали гиполипидемическую терапию. У пациентов, получавших гиполипидемическую терапию (аторвастатин), было значительно меньше случаев смерти от ССЗ, в отличие от тех, кто получал плацебо [8].

В общей сложности 718 (8,4%) пациентов умерли из 8580 в когорте ASCOT Legacy к концу испытательного периода BPLA, 370 (8,7%) из группы, принимавшей атенолол, и 348 (8,1%) — амлодипин.

За долгосрочный медианный 17,4-летний период наблюдения с момента рандомизации до конца января 2019г произошло в общей сложности 4040 (47,0%) смертей: в 2015г (47,1%) в группе принимавших ате-

Таблица 1

**Долгосрочная перспектива влияния АД и вариабельности АД
на сердечно-сосудистые и почечные исходы**

Потенциальный риск при увеличении среднего САД на 10 мм рт.ст.			Потенциальный риск при увеличении на 5 мм рт.ст. стандартного отклонения САД	
Исход	Корр. ОР (95% ДИ)	p-value	Корр. ОР (95% ДИ)	p-value
Нефатальный ИМ и фатальная ИБС	1,19 (1,12-1,26)	p<0,001	1,24 (1,16-1,34)	p<0,001
Фатальный и нефатальный инсульт	1,19 (1,11-1,27)	p<0,001	1,21 (1,12-1,32)	p<0,001
Фатальная и нефатальная СН	1,23 (1,17-1,29)	p<0,001	1,25 (1,18-1,33)	p<0,001
Общие сердечно-сосудистые события	1,14 (1,10-1,17)	p<0,001	1,22 (1,18-1,27)	p<0,001
Общие коронарные события	1,17 (1,12-1,21)	p<0,001	1,24 (1,19-1,30)	p<0,001
Общие почечные события	1,23 (1,17-1,29)	p<0,001	1,20 (1,14-1,26)	p<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность.

нолол, и 2025 (47,0%) в группе принимавших амлодипин. 1402 (34,7%) от общего числа смертей были классифицированы как наступившие в результате причин, связанных с ССЗ (путем независимого определения причины смерти), 725 (17,0%) в группе принимавших атенолол, и 677 (15,7%) в группе принимавших амлодипин.

Дальнейшее изучение результатов 20-летнего наблюдения за участниками этого исследования в когорте ASCOT Legacy выявило преимущества в показателе вариабельности АД при выборе режима терапии на основе амлодипина по сравнению с режимом на основе атенолола в отношении ССО во время исследования. Все доступные данные об уровне систолического АД (САД), измеренного на визитах (n=100933), были включены после исключения наблюдений за первые 6 мес. Среднее значение САД как показатель контроля АД и стандартное отклонение (SD) от всех измерений САД так же как и оценка вариабельности АД от посещения к посещению были рассчитаны за 5 лет исследования. Общие сердечно-сосудистые и почечные исходы анализировались с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом смешанных переменных.

Результаты: хотя в исследовании среднее САД предсказывало отдаленные сердечно-сосудистые и почечные исходы, вариабельность САД, независимая от среднего САД, была сильным предиктором как сердечно-сосудистых, так и почечных исходов. У тех, кому первоначально было назначено лечение на основе амлодипина (по сравнению с лечением на основе атенолола), был значительно снижен долгосрочный риск развития инсульта (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,72-0,93, p=0,003), общее количество сердечно-сосудистых событий и процедур (ОР 0,93, 95% ДИ: 0,88-0,98, p=0,008), общее количество коронарных событий (ОР 0,92, 95% ДИ: 0,86-0,99, p=0,024) и фибрилляция предсердий (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,83-0,99, p=0,030). Не было выявлено суще-

ственной разницы в частоте развития сердечной недостаточности, нефатального ИМ и фатальных ИБС или почечных осложнений [9] (табл. 1).

Был сделан вывод, что лечение на основе амлодипина дало долгосрочные преимущества в отношении ряда сердечно-сосудистых исходов по сравнению с лечением на основе атенолола. Как среднее САД, так и диастолическое АД по результатам исследования зарекомендовали себя как надежные маркеры долгосрочной оценки сердечно-сосудистых и почечных исходов, но уровень АД, независимо от показателей среднего АД, определяет дополнительный риск, что должно учитываться при разработке будущих профилактических и терапевтических стратегий (рис. 2, 3).

Это исследование предоставило доказательства долгосрочного влияния на сердечно-сосудистую смертность гипопицидемии терапии статинами и АГТ на основе амлодипина с добавлением периндоприла у пациентов с АГ, у которых ранее не было коронарных событий, но считался высоким риск развития ССЗ.

В 2021г в рамках европейского конгресса по АГ и сердечно-сосудистой профилактике были анонсированы результаты 20-летнего наблюдения, проведенного в рамках исследования ASCOT Legacy. Была отмечена необходимость снижения вариабельности АД [10], а ещё одним чрезвычайно важным выводом явилось значимое снижение риска развития фибрилляции предсердий, что, несомненно, послужит основой для снижения числа инсультов и коронарных событий [11].

Уникальность и практическую значимость исследования ASCOT и ASCOT Legacy усиливает возможность дополнительного всестороннего анализа полученных клинических данных. Результаты одного из важных субисследований ASCOT — Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) внесли дополнительный вклад в понимание способности некоторых антигипертензивных средств (в частности, комбинации

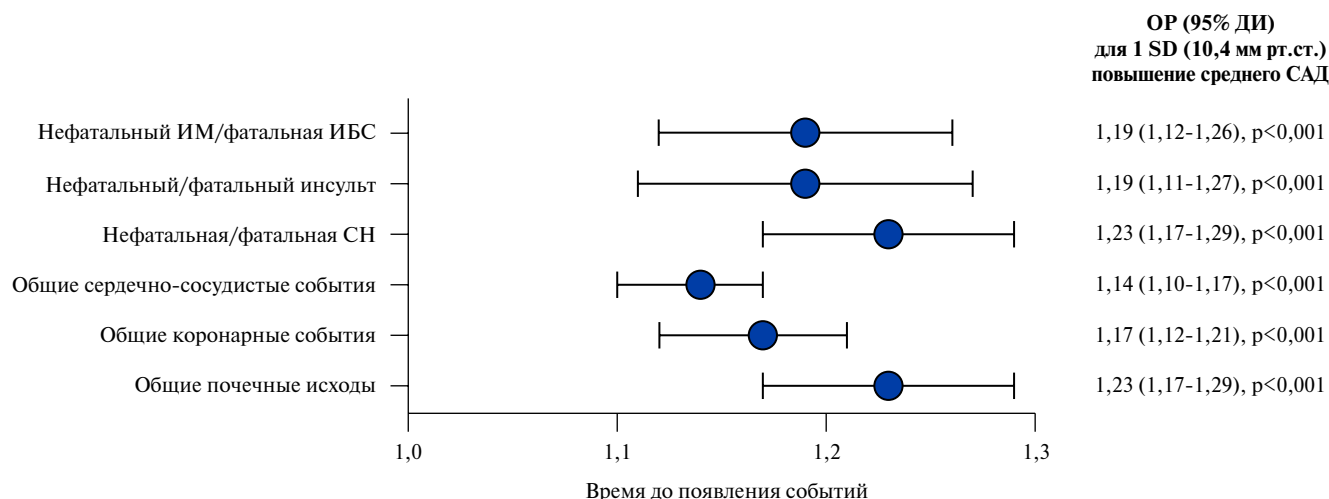


Рис. 2. ASCOT-BPLA. Долгосрочные результаты, связанные с изменением среднего САД в ходе исследования.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность.

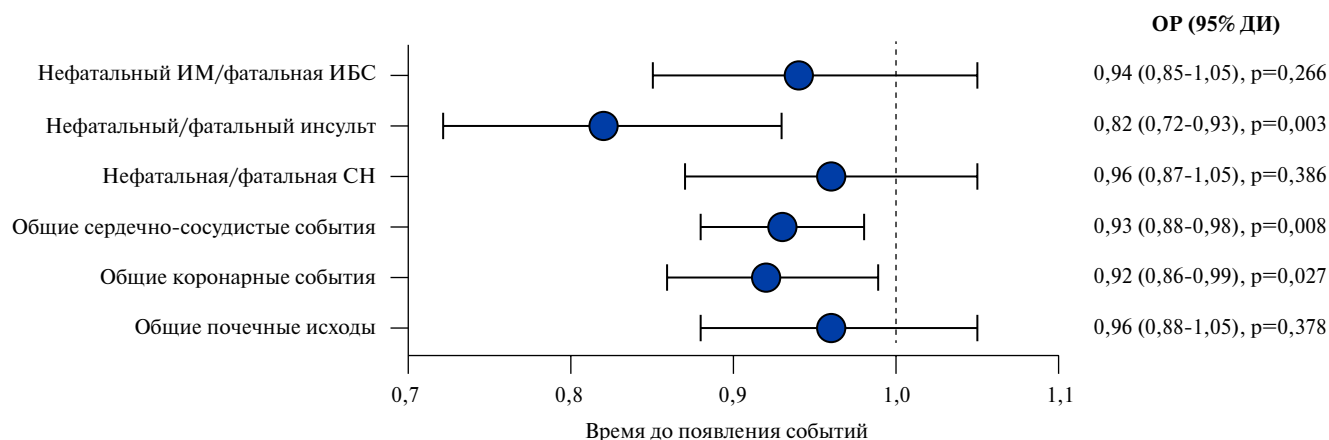


Рис. 3. ASCOT-BPLA. Исходы смертности и заболеваемости в течение 20 лет наблюдения. Преимущества режима на основе амлодипина по сравнению с режимом на основе ателнолола.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность.

амлодипина с периндоприлом) положительно влиять на жесткость сосудов у пациентов с АГ. В исследовании SAFE приняли участие >2 тыс. пациентов. Оно было спланировано для оценки различий между измерениями периферического АД на плечевой артерии и центрального АД в аорте. В нем также оценивалось какое влияние эти различия оказывают на сердечные исходы, продемонстрированные в ASCOT. Участники исследования SAFE были набраны из числа пациентов, участвовавших в ASCOT в пяти центрах после стабилизации АД. У этих пациентов измерения центрального давления в аорте проводились каждые 6 мес. в течение года. Отобранными пациентами была репрезентативная популяция исследования ASCOT, т.е. пациенты мужского пола, в основном старше 55 лет и с АГ. Центральное давление

в аорте измеряли с помощью неинвазивной системы SphygmoCor®, которая позволяет измерять центральное давление в аорте с помощью компьютерной программы, интерпретирующей форму пульсовых волн, измеренных на запястье. Затем эта информация используется для генерации пульсовой волны и измерения давления внутри крупных артерий организма. Исследование показало, что приём амлодипина приводил к снижению центрального давления в аорте на 4,3 мм рт.ст. в сравнении с приёмом ателнолола, что может объяснять различия в исходах, наблюдаемых в ASCOT. Различия могут быть связаны с различным воздействием препаратов на жесткость артерий [12].

Существенное влияние такого фактора, как инертность в лечении, т.е. неспособность улучшить АГТ

даже тогда, когда АД контролируется неэффективно, было показано в крупном исследовании, выполненном в Италии с участием 125635 пациентов с АГ. Это исследование предоставляет доказательства того, что в реальной клинической практике инертность в интенсификации АГТ имеет впечатляющие масштабы, приводя к длительному использованию начальной монотерапии, а не комбинированной, вопреки существующим клиническим рекомендациям. И наоборот, приверженность к продолжению комбинированной АГТ сохраняется высокой у тех пациентов, которым исходно была назначена именно комбинированная терапия, по сравнению с теми, кто начал приём монотерапии. Результаты исследования убедительно определяют терапевтическую инертность как фактор, в значительной степени ответственный за низкие показатели контроля АД как в исследуемой когорте, так и во всём мире. Комбинированная АГТ на первом этапе является эффективным инструментом решения этой проблемы [13].

Эта аксиома отражена в положениях клинических рекомендаций Международного общества по АГ, из которых также следует, что комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антагониста кальция является наиболее рациональной и эффективной при лечении пациентов с АГ [14].

Сегодня иАПФ относятся к наиболее востребованному и назначаемому классу АГП при лечении не только АГ, но и других ССЗ, по праву считаются средством выбора при АГ у пациентов высокого ССР [15]. В значительном количестве крупных исследований, таких как HOPE, EUROPA, PROGRESS, CAMELOT, PEACE, ONTARGET, продемонстрировано положительное влияние на степень риска ССО у пациентов даже с нормальным уровнем АД, что, несомненно, подчёркивает их высокую безопасность [16–21]. По способности оказывать кардиопротективный эффект иАПФ превосходят блокаторы рецепторов ангиотензина у пациентов с ИМ и дислипидемией, что было подтверждено результатами ряда проведенных метаанализов [22, 23].

Первые успехи исследования ASCOT, несомненно, послужили катализатором эволюции представлений об АГТ в пользу иАПФ. Такой выбор сегодня основан на многолетних клинико-эпидемиологических наблюдениях, проведённых в т.ч. и на российской популяции пациентов. Так, ещё в 2012г в исследовании ПРОРЫВ, выполненном с участием 4115 пациентов с АГ, было изучено влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина (Престанс) на уровень САД и диастолического АД [24]. Основными выводами стали высокая антигипертензивная эффективность в достижении целевых уровней АД, положительное влияние на уменьшение риска ССО и хорошая переносимость препарата. Благодаря большой линейке дозировок

препарата Престанс появляется возможность реализовать такой популярный сегодня персонализированный подход при подборе индивидуальной дозы препарата, осуществить своевременную и безопасную коррекцию дозы при изменении клинической ситуации.

Теория раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA) в последние годы является объектом пристального клинического интереса. Считается, что совокупное влияние артериальной жесткости, АГ, дислипидемии ускоряет этот процесс. Не так давно полученные результаты исследования ADVANTAGE позволяют утверждать, что на фоне оптимальной АГТ фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина (Престанс) наблюдается уменьшение скорости сосудистого старения и степени ССР уже через непродолжительный период времени — 3 мес. терапии [25]. Эта позиция была с успехом подтверждена в другом отечественном исследовании ТАНГО, в котором значительное снижение сосудистого возраста было достигнуто переводом пациентов с АГ с любой двухкомпонентной терапии на фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина [26].

Результаты исследования ASCOT и ASCOT Legacy вдохновили на продолжение поиска возможностей для управления ССР. Сегодня пациентам с высоким риском ССЗ и смертности показана терапия статинами для его эффективного снижения. Значимое снижение риска наступления сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или реваскуляризации в исследованиях TIPS, HOPE-3, PolyIran было достигнуто выбором стратегии терапии фиксированными комбинациями, включающими статин и АГП [27].

Важным компонентом успешной терапии АГ является достижение и поддержание приверженности к терапии, зависящей от личностных качеств пациента, удобства выбранной стратегии лечения, социально-экономических факторов. Однако приверженность к профилактическому назначению препаратов, как правило, не высока [28]. Хорошая или плохая приверженность влияет на риск ССО. Поэтому особенно важным представляется доказательство того, что у пациентов, которые придерживаются схемы приема препаратов из классов блокаторов кальциевых каналов, иАПФ, риск развития сердечно-сосудистых событий ниже [29].

Результаты исследования ASCOT и ASCOT Legacy предопределили стратегически важный вывод, что фиксированная комбинация иАПФ периндоприла, антагониста кальциевых каналов амлодипина и представителя класса статинов аторвастатина (Липертанс) в аспекте обсуждаемой проблемы представляется наиболее востребованной у пациентов с АГ и высоким ССР. Все компоненты препарата Липертанс в совокупности приводят к существен-

ному снижению риска ССО, потенцируя эффекты друг друга по влиянию на этот показатель [30]. Результаты оценки эффективности использования фиксированной комбинации в условиях первичного звена в 2018г показали, что на фоне лечения пациентов с АГ в Германии существенно улучшается контроль уровня АД и показателей липидов [31]. После 3 мес. терапии фиксированной комбинацией аторвастатина, периндоприла и амлодипина в другом наблюдательном исследовании CORAL наблюдалось снижение уровня среднего офисного уровня АД на $26,3 \pm 16,6 / 11,6 \pm 9,9$ мм рт.ст., уровня холестерина липопротеидов низкой плотности с $3,41 \pm 1,01$ до $2,80 \pm 0,82$ ммоль/л и уровня триглицеридов с $2,26 \pm 1,17$ до $1,82 \pm 0,83$ ммоль/л [32].

Неожиданные результаты были получены при оценке эффективности снижения АД и улучшения липидного профиля у пациентов с АГ, получавших фиксированные комбинации: двойную амлодипина с периндоприлом и тройную амлодипина с периндоприлом и аторвастатином в рамках исследования PAPA-CAD. Так, в подгруппе сочетанной статинотерапии отмечено увеличение числа пациентов, которые достигли целевого значения уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. в большей степени, чем в группе двухкомпонентной терапии [33].

Литература/References

- World Health Organization. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Evidence and Research (2016).
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304): 957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(5):733-43. doi:10.1016/j.cjca.2021.02.0094.
- 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.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomized factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-37. doi:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
- Chapman RH, Benner JS, Pettrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med*. 2005;165(10):1147-52. doi:10.1001/archinte.165.10.1147.
- ASCOT Legacy: Long-Term Benefits of BP, Cholesterol Management on HTN Aug 26, 2018 ACC News Story. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/08/20/17/59/sun-5am-ascot-esc-2018>.
- Sever P, Gupta A, Whiteley W, et al. S-28-8: The ASCOT LEGACY cohort: the long-term effects of blood pressure and blood pressure variability on cardiovascular and renal outcomes. *Journal of Hypertension*. 2023;41e-Supplement 1:e67-e68. doi:10.1097/01.hjh.0000913376.59859.51.
- Gupta A, Whiteley W, Godec T, et al. The relationship between BP-control, BP-variability and antihypertensive treatment with the longterm risk of cardiovascular event: lessons from the ASCOT-LEGACY 20-year follow-up, *Journal of Hypertension*. 2021;39:e148. doi:10.1097/01.hjh.0000745996.70900.76.
- Gupta A, Whiteley W, Godec T, et al. Long term benefits of blood pressure treatment on the incidence of atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular morbidity and mortality: 20-years follow-up of ASCOT-LEGACY. *Journal of Hypertension*. 2021;39:e8. doi:10.1097/01.hjh.0000744436.51700.9f42.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;7(4):846-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
- Bangalore S, Kumar S, Messeri FH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am. J. Med*. 2010;123(11):1016-30. doi:10.1016/j.amjmed.2010.06.014.
- Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003;107(9):1284-90. doi:10.1161/01.cir.0000054165.93055.42.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res*. 2007;73(1):237-46. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*. 2004;351(20):2058-68. doi:10.1056/NEJMoa042739.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(15):1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
- Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of cardiovascular events among users of different classes of antihypertension medications: a systematic review and network

Заключение

Анализ целей, дизайна и результатов описанных исследований невольно вновь и вновь заставляет вернуться к исследованию ASCOT Legacy, признать его важность и очевидную практическую пользу как для пациентов, так и для врачей. Исследование ASCOT Legacy предоставляет уникальную и ценную возможность изучить эффекты назначенного лечения в течение длительного периода наблюдения у пациентов с АГ и высоким риском развития ССЗ. Длительное наблюдение, рандомизация при распределении стратегии терапии дает этому исследованию преимущество перед аналогичными нерандомизированными наблюдательными исследованиями. Другой его сильной стороной является большая когорта пациентов с АГ, дислипидемией, что дало возможность достоверно исследовать долгосрочное влияние как гиполипидемических, так и антигипертензивных препаратов на смертность, оценить преимущества и недостатки различных терапевтических стратегий, и, несомненно, позволит выдвигать новые гипотезы для будущих исследований.

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

- meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2020;3(2):e1921618. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21618.
23. Kim YH, Her A-Y, Jeong MH, et al. Comparison of clinical outcomes between angiotensin-converting-enzyme inhibitors and ARBs in patients with acute myocardial infarction with dyslipidemia after a successful stent implantation. Anatol. J. Cardiol. 2020; 23(2):86-98. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.60374.
24. Karpov YuA, Deev AD. Uncontrolled arterial hypertension — new opportunities in solving the problem of improving the effectiveness of treatment. Kardiologiya. 2012;2:29-35. (In Russ.) Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертония — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012;2:29-35.
25. Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined hypotensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: the results of a multicenter open study of ADVANTAGE/AGE. Atmosphere. Cardiology news. 2015;3:2-10. (In Russ.) Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE/AGE. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015;3:2-10.
26. Nedogoda SV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Optimization of blood pressure control and angioprotection using a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and high pulse wave propagation velocity. Kardiologiya. 2017;57(3): 31-8. (In Russ.) Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. Кардиология. 2017;57(3):31-8.
27. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. Lancet. 2021;398(10306):1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
28. 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. doi:10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
29. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur. Heart J. 2013;34(38):2940-8. doi:10.1093/eurheartj/ehd295.
30. 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.
31. Jacob S, Weger B. Blood pressure, lipid lowering and self-reported adherence with a fixed-dose combination of Atorvastatin/Perindopril/Amlodipine in primary care: a non-interventional study. Der Internist. 2018;59(1):PS157. doi:10.1097/01.HJH.0000523313.469278F.
32. Simon A, Dezsi CA. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients with the triple fixed combination of atorvastatin, perindopril and amlodipine: the results of the CORAL study. Adv. Ther. 2019;36(8):2010-20. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.
33. Dezsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: a subgroup analysis from the PAPA-CAD study. J. Int. Med. Res. 2018;46(5):1902-9. doi:10.1177/0300060518760158.



ПРЕСС-РЕЛИЗ

26.04.2023

Компания "ЭГИС" вывела на рынок первую и единственную в России комбинацию аторвастатина и эзетимиба в одной капсуле¹

Фармацевтическая компания "ЭГИС" вывела на российский рынок препарат для лечения гиперхолестеринемии с фиксированными дозами аторвастатина и эзетимиба в одной капсуле¹. Новая комбинация, не имеющая аналогов в России, зарегистрирована под торговым наименованием Торвазин® Плюс. Новая фиксированная комбинация позволит повысить приверженность у пациентов, которые принимают аторвастатин и эзетимиб раздельно. Достижению целевых показателей терапии также способствует наличие трех фиксированных дозировок (капсулы, 10 мг + 10 мг; 20 мг + 10 мг; 40 мг + 10 мг)², а однократный прием в сутки значительно упрощает режим медикаментозной терапии.

Болезни системы кровообращения — ведущая причина смертности в мире. Только в России ее процент достигает 56% в структуре общей смертности, оставляющая далеко позади такие причины, как новообразования (16%), болезни органов дыхания (8%) или пищеварения (7%)³. И именно высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вносит основной вклад в низкую продолжительность жизни в Российской Федерации (РФ). Бремя атеросклероза и дислипидемии в РФ чрезвычайно велико. К сожалению, Россия находится в числе лидеров по ССЗ в целом, и по ишемической болезни сердца (ИБС), и по инсультам, в частности.

Убедительные данные разных клинических исследований показывают, что снижение общего холестерина — наиболее мощный фактор влияния на показатели смертности от ИБС⁴. В частности, было установлено, что снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) на каждый 1 ммоль/л приводит к снижению риска инфаркта миокарда (-23%), сердечно-сосудистой смерти (-19%) и общей смерти (-12%)⁵.

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России "Нарушения липидного обмена" от 2023г, препаратами выбора для достижения целевых показателей ХС-ЛНП являются статины⁶. Однако если монотерапия статином не позволяет достичь

цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии статина с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (у лиц очень высокого риска с уровнем ХС-ЛНП >4 ммоль/л рекомендовано начать гиполипидемическую терапию сразу с комбинации статина с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле)⁶.

Комбинация аторвастатина и эзетимиба (Торвазин® Плюс) имеет двойной механизм действия: аторвастатин ингибирует синтез холестерина в печени и тем самым снижает повышенную концентрацию ХС-ЛНП, общего холестерина и триглицеридов². Эзетимиб, в свою очередь, ингибирует всасывание холестерина в кишечнике². Результаты клинических исследований продемонстрировали, что комбинация этих действующих веществ снижает ХС-ЛНП более чем в два раза эффективнее, чем удвоение дозы аторвастатина⁷.

"Мы убеждены, что современные лекарственные средства, особенно в такой сложной сфере, как кардиология, должны работать подобно тончайшему хирургическому инструменту — действовать максимально точно и при этом безопасно для пациента. Первичная гиперхолестеринемия — именно тот тип патологии, когда эффективность терапии в наибольшей степени зависит от правильного подбора препарата, дозировки и приверженности лечению на длинной дистанции. В портфеле "ЭГИС" есть две комбинации статин+эзетимиб в фиксированных дозах: розувастатин+эзетимиб (Розулип® Плюс) и недавно зарегистрированная комбинация аторвастатина и эзетимиба (Торвазин® Плюс). Надеемся, что благодаря нашим разработкам, врачи смогут более индивидуально подходить к назначению дозировок, а у пациентов, в свою очередь, появится больше возможностей для достижения целевых значений ХС-ЛНП и повышения качества жизни", — комментирует Кшиштоф Скуп, генеральный директор ООО "ЭГИС-РУС".

О компании "ЭГИС-РУС"

ООО "ЭГИС-РУС" — дочернее предприятие венгерской компании ЗАО "Фармацевтический завод

ЭГИС" на территории России. Компания "ЭГИС", штаб-квартира располагается в Будапеште, Венгрия, является одним из ведущих производителей дженерических лекарственных средств в регионах Центральной и Восточной Европы и странах СНГ. Деятельность компании охватывает все звенья производственно-сбытовой фармацевтической цепочки: от исследований и разработок, производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой продукции до продаж и маркетинга.

Наибольшую долю в общем обороте компании составляют лекарственные препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной

систем, в т.ч. аллергических и гинекологических заболеваний.

"ЭГИС" поставляет свою продукцию в различных лекарственных формах в 62 странах мира. Компания "ЭГИС", принадлежащая Servier Group, имеет свои иностранные представительства и филиалы в 17 странах мира.

Последовательные инвестиции в развитие производства являются важными шагами к достижению стратегических целей "ЭГИС", направленных на высокотехнологичное развитие производства фармацевтической продукции.

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] (Дата доступа 14.04.2023) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
2. Общая характеристика лекарственного препарата Торвазин® Плюс. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000855)-(РГ-RU).
3. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс] (Дата доступа 14.04.2023) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (Дата доступа 19.04.2023).
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2388-98. doi:10.1056/NEJMsa053935.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
6. Клинические рекомендации 752. Нарушения липидного обмена. Одобрены научно-практическим советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс] (Дата доступа 14.04.2023) cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1.
7. Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1495-501. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.076.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ООО ЭГИС-РУС

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Тел.: +7 (495) 363-39-66



Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации

Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии

Президиум Рабочей группы: Бойцов С. А., Погосова Н. В.

Рабочая группа: Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонova Т. В., Барбараш О. Л., Васюк Ю. А., Гамбарян М. Г., Гендлин Г. Е., Голицын С. П., Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Езов М. В., Ершова А. И., Жиров И. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Концевая А. В., Литвин А. Ю., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Мацкеплишвили С. Т., Метельская В. А., Мешков А. Н., Мишина И. Е., Панченко Е. П., Попова А. Б. *, Сергиенко И. В., Смирнова М. Д., Смирнова М. И., Соколова О. Ю., Стародубова А. В., Сухарева О. Ю., Терновой С. К., Ткачева О. Н., Шальнова С. А., Шестакова М. В.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Рецензенты: Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., Бубнова М. Г., Иванова Г. Е., Конради А. О., Кореннова О. Ю., Кучма В. Р., Мартынов А. И., Недогода С. В., Осипова И. В., Палеев Ф. Н., Поздняков Ю. М., Ротарь О. П., Стародубов В. И., Тутельян В. А., Шляхто Е. В.

Ключевые слова: рекомендации, сердечно-сосудистый риск, здоровый образ жизни, профилактика, хронические неинфекционные заболевания, артериальная гипертензия, психосоциальные факторы, курение, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, питание, физическая активность.

*Автор, ответственный за переписку:

Попова Анна Борисовна — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России (Москва), тел. +7 (495) 414-61-18, e-mail: anna.b.popova@gmail.com

Для цитирования: Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонova Т. В., Барбараш О. Л., Васюк Ю. А., Гамбарян М. Г., Гендлин Г. Е., Голицын С. П., Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Езов М. В., Ершова А. И., Жиров И. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Концевая А. В., Литвин А. Ю., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Мацкеплишвили С. Т., Метельская В. А., Мешков А. Н., Мишина И. Е., Панченко Е. П., Попова А. Б., Сергиенко И. В., Смирнова М. Д., Смирнова М. И., Соколова О. Ю., Стародубова А. В., Сухарева О. Ю., Терновой С. К., Ткачева О. Н., Шальнова С. А., Шестакова М. В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG



Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines

Russian Society of Cardiology, National Society of Preventive Cardiology

Presidium of the Task Force: Boytsov S. A., Pogossova N. V.

Task Force: Ansheles A. A., Badtieva V. A., Balakhonova T. V., Barbarash O. L., Vasyuk Yu. A., Gambaryan M. G., Gendlin G. E., Golitsyn S. P., Drapkina O. M., Drozdova L. Yu., Yezhov M. V., Ershova A. I., Zhiron I. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kontsevaya A. V., Litvin A. Yu., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Matskeplishvili S. T., Metelskaya V. A., Meshkov A. N., Mishina I. E., Panchenko E. P., Popova A. B. *, Sergienko I. V., Smirnova M. D., Smirnova M. I., Sokolova O. Yu., Starodubova A. V., Sukhareva O. Yu., Ternovoy S. K., Tkacheva O. N., Shalnova S. A., Shestakova M. V.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Reviewers: Aronov D. M., Arutyunov G. P., Bubnova M. G., Ivanova G. E., Konradi A. O., Korennova O. Yu., Kuchma V. R., Martynov A. I., Nedogoda S. V., Osipova I. V., Paleev F. N., Pozdnyakov Yu. M., Rotar O. P., Starodubov V. I., Tutelyan V. A., Shlyakhto E. V.

Keywords: guidelines, cardiovascular risk, healthy lifestyle, prevention, chronic non-communicable diseases, arterial hypertension, psychosocial factors, smoking, diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, nutrition, physical activity.

*Corresponding author: anna.b.popova@gmail.com

For citation: Boytsov S. A., Pogossova N. V., Ansheles A. A., Badtieva V. A., Balakhonova T. V., Barbarash O. L., Vasyuk Yu. A., Gambaryan M. G., Gendlin G. E., Golitsyn S. P., Drapkina O. M., Drozdova L. Yu., Yezhov M. V., Ershova A. I., Zhiron I. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kontsevaya A. V., Litvin A. Yu., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Matskeplishvili S. T., Metelskaya V. A., Meshkov A. N., Mishina I. E., Panchenko E. P., Popova A. B., Sergienko I. V., Smirnova M. D., Smirnova M. I., Sokolova O. Yu., Starodubova A. V., Sukhareva O. Yu., Ternovoy S. K., Tkacheva O. N., Shalnova S. A., Shestakova M. V. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	123
1. Введение.....	124
1.1. Актуальность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний	124
1.2. Определение профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний	125
1.3. Экономическая эффективность профилактики	128
2. Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний	128
3. Суммарный сердечно-сосудистый риск: оценка и основные приоритеты	130
3.1. Целевая популяция для оценки сердечно-сосудистого риска	130
3.2. Оценка сердечно-сосудистого риска	130
4. Информирование о сердечно-сосудистом риске	139
4.1. Цели коммуникации врача и пациента	141
4.2. Как улучшить мотивацию?	141
4.3. Коррекция поведенческих факторов риска на индивидуальном уровне	142
4.3.1. Десять принципов профилактического консультирования	142
4.3.2. Роль комплексных (мультимодальных) вмешательств	143
5. Курение.....	143
5.1. Отказ от курения	144
5.2. Вмешательства на популяционном уровне	148
6. Питание.....	149
6.1. Некоторые продукты	152
6.1.1. Мясо	152
6.1.2. Рыба	153
6.1.3. Яйца	153
6.1.4. Орехи	153
6.1.5. Кофе	153
6.2. Модели питания (пищевые паттерны)	153
7. Избыточная масса тела и ожирение	154
7.1. Ожирение и смертность. "Парадокс ожирения"	154
7.2. Состав тела и риск сердечно-сосудистых заболеваний	155
7.3. Категория "Метаболически здоровое ожирение"	155
7.4. Диагностика	155
7.4.1. Критерии ожирения	155
7.4.2. Обследование пациентов с ожирением	156
7.5. Лечение ожирения	156
7.5.1. Питание при ожирении	157
7.5.2. Физические нагрузки	157
7.5.3. Режим сна и бодрствования	157
7.5.4. Мотивация, психологическая поддержка, психотерапия [354]	157
7.5.5. Медикаментозная терапия	157
7.5.6. Бариатрия	158
7.6. План ведения	158
8. Физическая активность	158
8.1. Современные научно-обоснованные рекомендации по физической активности	159
8.2. Виды физической активности	159
8.2.1. Аэробная ФА	159
8.2.2. Силовые/анаэробные тренировки/нагрузки	160
8.2.3. Общие рекомендации по ФА	160
8.2.4. Основные принципы консультирования по ФА	161
8.2.5. Основные принципы построения занятий ФА	161
8.2.6. Безопасность занятий ФА	162
8.3. Рекомендации по физической активности при сердечно-сосудистых заболеваниях	162
8.4. Рекомендации по физической активности для отдельных групп населения	162
8.4.1. Пожилые пациенты	162
8.4.2. Пациенты с избыточной МТ и ожирением	162
8.4.3. Люди с низким доходом	163
9. Артериальная гипертензия	163
9.1. Диагностика и классификация АГ	164
9.1.1. Измерение АД	164
9.1.1.1. Измерение клинического (офисного) АД	164
9.1.1.2. Измерение клинического (офисного) АД в автоматическом режиме без присутствия медицинского персонала	165
9.1.1.3. Внеофисное измерение АД	165
9.1.1.3.1. Амбулаторное СМАД	165
9.1.1.3.2. ДМАД	165
9.1.2. АГ "белого халата" и маскированная АГ	166

9.2. Диагностическое обследование при артериальной гипертензии	166
9.3. Изменения образа жизни для снижения артериального давления и/или уменьшения сердечно-сосудистого риска	166
9.4. Начало медикаментозной терапии	167
9.5. Целевой уровень артериального давления	169
9.6. Антигипертензивная терапия	169
9.7. Резистентная гипертензия	172
9.8. Лечение артериальной гипертензии у женщин	172
9.9. Продолжительность лечения и наблюдение	172
10. Дислипидемия	173
10.1. Липиды	173
10.1.1. Измерение липидов и липопротеидов	173
10.1.1.1. Измерения натошак и не натошак	173
10.1.1.2. Измерение ХС ЛНП	174
10.1.1.3. ХС неЛВП	174
10.1.1.4. Аполипопротеид В	174
10.1.1.5. Лп(а)	174
10.1.2. Определение целевых уровней липидов	175
10.1.2.1. Целевые значения ХС ЛНП	175
10.1.2.2. Липопротеиды, богатые ТГ, и их ремнанты	175
10.1.2.3. ХС ЛВП	175
10.2. Стратегии контроля дислипидемий	175
10.2.1. Стратегии снижения ХС ЛНП	175
10.2.1.1. Модификации питания и образа жизни	175
10.2.1.2. Препараты для лечения дислипидемий	175
10.2.1.2.1. Статины	176
10.2.1.2.2. Ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб)	177
10.2.1.2.3. Ингибиторы PCSK9	177
10.2.2. Стратегии контроля ТГ плазмы крови	177
10.2.2.1. Фибраты	177
10.2.2.2. Омега-3 ПЖК	177
10.3. Коррекция дислипидемии в отдельных группах	177
10.3.1. Женщины	177
10.3.2. Пожилые пациенты (≥70 лет)	178
10.3.3. СД	178
10.3.4. ХБП	178
10.3.5. Вторичная дислипидемия	178
10.3.6. СГХС	178
11. Сахарный диабет	179
11.1. Сердечно-сосудистый риск	180
11.2. Рекомендации по модификации образа жизни у больных сахарным диабетом	180
11.3. Индивидуальные цели терапии: контроль гликемии	181
11.3.1. Сахароснижающая терапия	182
11.3.2. Контроль АД при СД	183
11.3.3. Контроль липидов при СД	184
11.3.4. Антитромбоцитарная терапия при СД	184
12. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и психические расстройства	184
13. Биомаркеры, ассоциированные с развитием атеросклероза	189
14. Генетические факторы	190
15. Методы неинвазивной диагностики субклинического поражения сосудов	191
15.1. Коронарный кальций	191
15.2. Компьютерная томографическая ангиография	192
15.3. Дуплексное сканирование каротидных артерий	193
15.3.1. Ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных и бедренных артерий	193
15.4. Ультразвуковой маркер аневризмы брюшного отдела аорты	194
15.5. Эхокардиографические параметры	195
16. Кардиоваскулярная профилактика у отдельных категорий пациентов	195
16.1. Фибрилляция предсердий	195
16.2. Цереброваскулярные заболевания	196
16.3. Хроническая болезнь почек	198
16.3.1. Алгоритм выявления ХБП у больных с ССЗ	199
16.3.2. Принципы ведения больных с ССЗ и ХБП	199
16.3.3. Профилактика прогрессирования ХБП	200
16.3.4. Ведение пациентов с ХБП с разным риском прогрессирования	200
16.4. Заболевания периферических артерий	200
16.5. Хроническая сердечная недостаточность	202
16.6. Нарушения сна и синдром обструктивного апноэ сна	205
16.7. Хроническая обструктивная болезнь легких	206

16.8. Кардиоваскулярная профилактика при онкологических заболеваниях.....	208
16.9. Неалкогольная жировая болезнь печени.....	210
16.10. Воспалительные заболевания.....	211
16.11. Инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, периодонтит). Вакцинация.....	212
16.12. Мигрень.....	213
16.13. Ишемическая болезнь сердца	213
16.13.1. Немедикаментозное лечение	213
16.13.2. Медикаментозная терапия	214
16.14. Мультиморбидность	215
17. Отдельные группы населения	216
17.1. Кардиоваскулярная профилактика у детей и подростков	216
17.1.1. Эпидемиология ФР у детей и подростков	217
17.1.2. Скрининг ФР у детей и подростков	217
17.1.3. Первичная профилактика у детей и подростков	218
17.1.4. Консультирование детей и подростков по питанию	218
17.1.5. Консультирование детей и подростков по ФА	218
17.1.6. Консультирование детей и подростков по курению	219
17.1.7. Принципы профилактического консультирования детей и подростков	219
17.2. Пол и гендер и их влияние на здоровье	219
17.2.1. Особенности профилактики ССЗ у мужчин	220
17.2.2. Особенности профилактики ССЗ у женщин	220
17.2.2.1. ФР ССЗ, связанные с беременностью	220
17.2.2.2. ФР, не связанные с беременностью	221
17.3. Особенности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста	221
17.3.1. АГ у лиц старших возрастных групп	222
17.3.2. СД у лиц старших возрастных групп	222
17.3.3. Дислипидемия у лиц старших возрастных групп	222
17.3.4. Ожирение у лиц старших возрастных групп	223
18. Антитромботическая терапия	223
18.1. Профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с пороками сердца или протезированными клапанами.....	226
18.2. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоза легочных артерий.....	228
19. Приверженность к лечению	228
20. Влияние окружающей среды и климата	230
20.1. Воздействие окружающей среды.....	230
20.2. Изменение климата.....	230
21. Организационные принципы профилактики ССЗ в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь	231
22. Кардиореабилитация и другие профилактические программы	234
23. Стратегия профилактики на популяционном уровне	237
Приложение 1.....	241
Приложение 2.....	242
Приложение 3.....	244
Приложение 4.....	245
Приложение 5.....	246
Приложение 6.....	246
Приложение 7.....	247
Литература/References	249

Список сокращений и условных обозначений

ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей	ОПП — острое повреждение почек
АБА — аневризма брюшного отдела аорты	ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
АВК — антагонисты витамина К	ОР — отношение рисков
АГ — артериальная гипертензия	ОТ — окружность талии
АГТ — антигипертензивная терапия	ОФВ ₁ — объем форсированного выхода
АД — артериальное давление	ОХС — общий холестерин
АКШ — аортокоронарное шунтирование	ОШ — отношение шансов
Ал/Кр — отношение альбумина к креатинину	ПЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
апоВ — аполипротеиды В	ПОМ — поражение органов-мишеней
арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина	РА — ревматоидный артрит
АСБ — атеросклеротическая бляшка	РФ — Российская Федерация
АСК — ацетилсалициловая кислота	САД — систолическое артериальное давление
АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	СГХС — семейная гиперхолестеринемия
БКК — блокаторы кальциевых каналов	СД — сахарный диабет
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина	СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ВВП — валовый внутренний продукт	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека	СМАД — суточное мониторирование артериального давления
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	СН — сердечная недостаточность
вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок	СНнФВ — сердечная недостаточность со снижением фракции выброса
ГК — гликемический контроль	СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
ДАД — диастолическое артериальное давление	СПВкф — кардио-фemorальная скорость распространения пульсовой волны
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия	СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ДИ — доверительный интервал	СПР — совместное с пациентом принятие решений
ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления	СРБ — С-реактивный белок
ДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа	ССА — синдром старческой астении
ЗПА — заболевания периферических артерий	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ССР — сердечно-сосудистый риск
ИЗ — инфекционные заболевания	ТГ — триглицериды
ИИ — ишемический инсульт	ТИА — транзиторная ишемическая атака
ИЛ — интерлейкин	ТИМ — толщина комплекса интима-медиа
ИМТ — индекс массы тела	ТИ ЖК — транс-изомеры жирных кислот
ИМ — инфаркт миокарда	ТЧ — твердые частицы
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	УДХК — урсодезоксихолевая кислота
ИПМР — индивидуальный план медицинской реабилитации	УЗИ — ультразвуковое исследование
КАГ — коронароангиография	ФА — физическая активность
КИ — кальциевый индекс	ФВ — фракция выброса
КТА — КТ-коронарография	ФП — фибрилляция предсердий
КТ — компьютерная томография	ФР — факторы риска
ЛВП — липопротеиды высокой плотности	ХБП — хроническая болезнь почек
ЛЖ — левый желудочек	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЛНП — липопротеиды низкой плотности	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс	ХС — холестерин
ЛП — лекарственный препарат	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
Лп(а) — липопротеид (а)	ЧСС — частота сердечных сокращений
МЖК — мононенасыщенные жирные кислоты	ШГР — шкала генетического риска
МИ — мозговой инсульт	ЭД — эректильная дисфункция
МНО — международное нормализованное отношение	ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
МТ — масса тела	ЭС — электронные сигареты
МЧСС — максимальная частота сердечных сокращений	COVID-19 — новая коронавирусная инфекция (COVID-19)
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени	PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9
нЛВП — не-липопротеиды высокой плотности	HbA _{1c} — гликированный гемоглобин
НЖК — насыщенные жирные кислоты	TnI — тропонин I
НЗТ — никотинзаместительная терапия	TnT — тропонин T
НИЗ — неинфекционные заболевания	
НСЭС — низкий социально-экономический статус	
ОКС — острый коронарный синдром	
ОНЗ — онкологические заболевания	

Доказательность рекомендаций

При разработке рекомендаций были соблюдены критерии качества, рекомендованные Европейским обществом кардиологов и основанные на определении классов рекомендаций и уровней доказательств (табл. 1 и 2). Такой подход наиболее предпочтителен, но может быть менее удобным для оценки воздействия профилактических стратегий, особенно тех, которые направлены на изменение поведения и популяционные вмешательства.

1. Введение

1.1. Актуальность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, они ответственны ежегодно за почти 18 млн смертей [1]. Только в Европе ССЗ ежегодно уносят >60 млн утраченных потенциальных лет жизни [2], даже несмотря на то, что в некоторых развитых европейских странах в последние годы произошло существенное снижение смертности от ССЗ, и они потеряли свои лидирующие позиции, отчасти уступив место онкологическим заболеваниям (ОНЗ) [3].

В Российской Федерации (РФ) ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. По данным 2018г почти половина всех смертей в стране (46,8%; у мужчин — 44,0%, у женщин — 49,5%) произошла по причине ССЗ [4], это >850 тыс. смертей, причем >80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями. Стандартизованные коэффициенты смертности от ССЗ (Европейский стандарт) в РФ остаются высокими (590,9 у мужчин и 576,3 — у женщин). В то же время, начиная с 2003г, в России отмечается сниже-

ние смертности от ССЗ, которое с 2006г приобрело более устойчивый и выраженный характер, причем как среди мужчин, так и женщин. За 18 лет, с 2003 по 2021гг, общий коэффициент смертности от болезней системы кровообращения (число умерших на 100 тыс. населения) снизился больше чем на 30% (637,3 vs 912,3), хотя он и превышает показатель начала 90-х (509,5 на 100 тыс. населения в 1990г) [5]. Эта благоприятная тенденция сохранялась вплоть до начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая привела к росту сердечно-сосудистой смертности, обусловленному как острыми и долгосрочными сердечно-сосудистыми эффектами COVID-19, так и боязнью пациентов обращаться за медицинской помощью и временным снижением ее доступности [6].

В рамках оценки общенациональных тенденций отмечаются существенные различия между регионами РФ по показателям смертности от ССЗ и их динамике. Так, стандартизованный показатель смертности от ССЗ на 100 тыс. населения составил в 2021г в городе Москве 457,5, тогда как в Псковской области — 1353,3 [5]. Существенно отличаются и темпы снижения смертности в разных регионах страны [7].

Снижение смертности от ССЗ в РФ за последние годы связано, с одной стороны, с экономическим ростом и повышением уровня жизни населения, а с другой — со снижением распространенности факторов риска (ФР) ССЗ, улучшением ранней диагностики ССЗ и повышением доступности эффективной медицинской помощи, в т.ч. и высокотехнологичной [8]. Благодаря программе диспансеризации определенных групп взрослого населения, которая активно проводилась с 2013 по 2019гг, ежегодно у более чем 2,5 млн пациентов диагностировался высокий суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР)

Таблица 1

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные единого рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Таблица 2

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка для использования
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется/показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден	Не рекомендуется

(≥5% по Шкале SCORE), кроме того выявлялись >150 тыс. новых случаев ИБС у людей, которые ранее не знали о наличии у них заболевания [9, 10]. Эти пациенты в дальнейшем подлежат диспансерному наблюдению, что создает дополнительные возможности для профилактики у них сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11, 12]. Параллельно с профилактическими мероприятиями в России значительно увеличилась доступность высокотехнологических вмешательств, в частности, число чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) увеличилось более чем в 20 раз (с 12190 до 254368), число операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) — более чем в 3,5 раза (с 10419 до 40328), что внесло свой вклад в снижение сердечно-сосудистой смертности [13]. При этом продолжается рост доли первичных ЧКВ у больных с инфарктом миокарда (ИМ): 44% случаев с подъемом сегмента ST и 30% — без подъема сегмента ST в 2020г [14]. И хотя вследствие ранней реваскуляризации существенно снижается летальность пациентов с ИМ, у выживших сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых катастроф. По данным регистровых исследований даже в группах очень высокого риска, к которым относятся пациенты с ИБС, остаются неадекватными контроль ФР, частота назначения важнейших классов кардиопротективных препаратов в рекомендуемых дозах, а также приверженность пациентов к терапии [15–17]. При этом в ближайшие годы во всем мире прогнозируется дальнейший рост социально-экономического бремени ССЗ вследствие продолжающейся урбанизации, увеличения продолжительности жизни и старения населения [18]. Важно подчеркнуть, что развитие ССЗ тесно связано с образом жизни людей и такими ФР, как курение, нездоровое питание, недостаточная физическая активность (ФА), избыточное потребление алкоголя, избыточная масса тела (МТ), ожирение, артериальная гипертензия (АГ), психосоциальные факторы. Большинство смертей от ССЗ предотвратимы за счет устранения или коррекции перечисленных ФР.

Анализ причин существенного (более чем 2-кратного) снижения смертности от ССЗ за последние десятилетия во многих развитых странах мира показал, что вклад лечения больных ССЗ в снижение смертности достаточно высок и составляет от 23% до 47%. В этой связи повышению качества оказания медицинской помощи больным ССЗ следует уделять большое внимание. В то же время вклад широкой пропаганды здорового образа жизни и снижения уровней ФР на уровне популяции (всего населения или групп населения) в снижение смертности от ССЗ еще более значим и составляет от 44% до 60% [18]. Профилактика эффективна: соблюдение принципов здорового образа жизни и снижение уровня основных ФР на уровне популяции может предотвратить до 80% преждевременных смертей от ССЗ [19, 20].

В связи с вышеизложенным, проведение активной кардиоваскулярной профилактики на широком популяционном уровне и в ежедневной клинической практике — важнейшее условие дальнейшего снижения смертности в России.

Кардиоваскулярная профилактика должна быть направлена на:

1. Оценку ФР ССЗ, суммарного ССР и его снижение за счет модификации всех имеющихся ФР. Важно сохранить низкого риска у лиц с малой вероятностью развития заболевания.

2. Раннюю диагностику ССЗ. Заболевания, обусловленные атеросклерозом, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов. Больные часто умирают внезапно вследствие несвоевременной диагностики, не получив медицинской помощи.

3. Использование эффективных (доказанных) методов лечения, в т.ч. в рамках диспансерного наблюдения и применения высокотехнологичных методов, для снижения риска осложнений, улучшения прогноза и качества жизни больных. Существующие методы лечения ССЗ (медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические) не приводят к полному излечению. Риск ССО у пациентов остается высоким и должен быть снижен за счет проведения мероприятий по вторичной профилактике ССЗ.

4. Пропаганду здорового образа жизни у населения. Медицинские работники должны играть важную роль в продвижении здорового образа жизни в сотрудничестве со средствами массовой информации и другими задействованными структурами.

5. Создание условий для ведения населением здорового образа жизни за счет согласованных действий на всех уровнях (национальном, региональном и местном) и в целом ряде секторов, таких как здравоохранение, образование, сельское хозяйство, спорт, транспорт, градостроительство, экология, труд, промышленность и торговля, финансы и экономическое развитие.

1.2. Определение профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Профилактика ССЗ представляет собой комплекс скоординированных мероприятий по предупреждению развития и прогрессирования ССЗ, минимизации бремени ССЗ и связанных с ними потерь трудоспособности, которые могут быть направлены на все население в целом (популяционная стратегия) и определенные группы населения (стратегии повышенного риска, высокого риска и очень высокого ССР (в т.ч. у пациентов с установленным диагнозом ССЗ в рамках вторичной профилактики)). В данной версии Рекомендаций по кардиоваскулярной профи-

лактике, как и в предыдущих [21], будут рассматриваться вмешательства в рамках всех четырех стратегий [22, 23].

Развитие ССЗ тесно связано с факторами окружающей среды (включая климат и урбанизацию), с особенностями образа жизни и ФР, которые, взаимодействуя с гендерными и генетическими особенностями, способны ускорять развитие ССЗ.

Результаты крупномасштабного международного исследования INTERHEART показали, что 9 факторов оказывают определяющее влияние на риск развития ИМ [24]. Среди них 6 факторов увеличивают риск (дислипидемия (отношение аполипопротеида В (апоВ) к аполипопротеиду А1), курение, АГ, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы и сахарный диабет (СД)) и 3 фактора его снижают (употребление в достаточном количестве овощей и фруктов, регулярное употребление очень малых доз алкоголя и регулярная ФА). Практически те же факторы, и в первую очередь АГ, по данным еще одного глобального исследования INTERSTROKE, определяют риск развития мозговых инсультов (МИ) [25]. Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность ФР друг с другом и их взаимоусиливающее действие, сформулирована концепция суммарного ССР [26–30].

Распространенность ФР, ответственных за развитие, прогрессирование и преждевременную смертность от ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ), в России продолжает оставаться высокой [10].

Традиционно ФР ССЗ подразделяют на модифицируемые (поддающиеся изменению или коррекции) и немодифицируемые, которые изменить невозможно, но их наличие требует большего внимания к модифицируемым ФР. Кроме того, ФР ССЗ часто подразделяют на поведенческие и биологические или, точнее, кардиометаболические. Большинство перечисленных в данном разделе ФР ССЗ также будут более подробно рассматриваться в соответствующих разделах данного документа.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит к основным поведенческим ФР курение, потребление алкоголя, низкую ФА и нездоровое питание.

Курение

Курение является известным ФР ССЗ. У курильщика с пожизненным стажем вероятность смерти из-за курения составляет 50%, в среднем продолжительность его жизни меньше на 10 лет [31]. Риск ССЗ у курильщиков моложе 50 лет в 5 раз выше, чем у некурящих [32]. Длительное курение более опасно для женщин, чем для мужчин [33]. Пассивное курение, а также использование бездымных табачных систем также связано с повышенным риском ССЗ [34, 35]. В РФ в последние годы наблюдается снижение частоты курения среди мужчин трудоспособного возраста,

не только за счет отказа от курения, но и за счет снижения частоты закуривания. К сожалению, распространенность курения среди женщин постепенно увеличивается. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность курения в РФ составляет 39% среди мужчин и 13,6% среди женщин, курение среди обоих полов — 25,7% [36].

Потребление алкоголя

На данный момент можно считать доказанным, что избыточное потребление алкоголя увеличивает риск ССЗ, а также смертности. В течение многих лет существовало представление о том, что зависимость между ССЗ и потреблением алкоголя является J-образной и что умеренное потребление спиртных напитков обладает кардиопротективным действием. В последнее время это представление все чаще подвергается сомнению [37], в т.ч. и в исследованиях с менделевской рандомизацией [38]. Кроме того, потребление алкоголя может быть триггером различных нарушений ритма, в частности фибрилляции предсердий (ФП), риск которой начинает увеличиваться уже при умеренном уровне потребления [39]. Оценка распространенности избыточного потребления алкоголя затруднительна: многие стесняются говорить правду об употреблении и истинном объеме алкоголя. В этой связи показатели избыточного потребления алкоголя, полученные в эпидемиологических исследованиях, могут быть занижены (по данным ЭССЕ-РФ — 5,9% у мужчин и 2,1% у женщин), при этом хотя бы 1 раз в год потребляет алкоголь 76,8% населения — 79,4% мужчин и 75,9% женщин [40].

Низкая ФА

В настоящее время имеется обширная доказательная база как в отношении полезных эффектов достаточного уровня ФА в течение всей жизни [41, 42], так и, наоборот, в отношении негативных последствий сидячего образа жизни [43]. По данным российских исследований, частота низкого уровня ФА колеблется от 24,2% в Екатеринбурге, Красноярске и Владивостоке [44] до 27,8% и 29,3% среди мужчин и женщин в Москве [45]. В регионах РФ при обследовании лиц 18+ по адаптированной методологии STEPS этот показатель составил 25,3% и 28,2% среди мужчин и женщин [46]. Следует отметить, что этот ФР недооценивается населением и уступает таким ФР, как АГ или чрезмерное употребление алкоголя.

Нездоровое питание

Хорошо известно, что определенный характер питания связан с ССР, и наоборот, здоровые паттерны питания обладают кардиопротективным эффектом [47, 48]. Среди наиболее важных для российской популяции нездоровых привычек питания следует отметить избыточное потребление соли и недостаточное употребление овощей и фруктов. Среднероссийский показатель потребления соли со-

ставляет >11,0 г в день (нормативный <5 г), а овощи и фрукты в недостаточном количестве, по данным различных исследований, потребляет от 41% до 75% людей [44, 45, 49].

Следующие четыре важнейших ФР ССЗ относятся к категории биологических.

АГ

АГ является важнейшим ФР развития целого ряда ССЗ, в т.ч. приводящих к хронической сердечной недостаточности (ХСН). Риск смерти от осложнений ИБС и инсульта линейно растет по мере увеличения значений систолического и диастолического артериального давления (АД) (выше 90 мм рт.ст. и 75 мм рт.ст., соответственно) [50]. Потенциальная польза от снижения АД зависит от значений абсолютного риска, а также от уровня абсолютного снижения АД с учетом безопасности и переносимости низких значений АД. Распространенность АГ, по данным исследования ЭССЕ-РФ2, превышает 44,0% (49,1% у мужчин и 39,9% у женщин) [51]. При этом получают антигипертензивную терапию (АГТ) 41,8 % мужчин и 65,5% женщин, а доля лиц, достигших целевых уровней АД, составляет всего 16,5% среди мужчин и 34,1% — женщин [51]. Особое внимание необходимо уделять тем пациентам, которые лечатся неэффективно, поскольку они находятся в зоне повышенного риска смерти от ССЗ в силу отягощенности по ФР [22].

Гиперхолестеринемия

Важнейшая роль холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и других апоВ-содержащих липопротеидов как причины развития атеросклеротических ССЗ (АССЗ) убедительно доказана в многочисленных генетических, наблюдательных и интервенционных исследованиях [23]. В то же время длительное поддержание уровня ХС ЛНП даже на очень низких значениях (<1,4 ммоль/л) является безопасным способом снижения риска ССО [24]. Уменьшение уровня ХС ЛНП снижает ССР пропорционально исходному уровню риска, поэтому даже небольшое абсолютное снижение уровня ХС ЛНП может принести пользу у пациентов высокого и очень высокого риска [2]. В российской популяции отмечается чрезвычайно высокая распространенность гиперхолестеринемии на протяжении многих десятилетий, в т.ч. в течение последних 20 лет. По данным ЭССЕ-РФ она составляет 8,1% для мужчин и 57,9 % для женщин. При этом следует отметить, что средние уровни ХС практически совпадают с пороговой точкой нормальных значений [26].

Ожирение

За последние десятилетия во всем мире значительно увеличился индекс МТ (ИМТ) населения, как у детей и подростков, так и у взрослых [27]. По данным метаанализа, ИМТ и окружность талии (ОТ) имеют тесную связь с развитием ССЗ атеросклеро-

тического генеза и СД 2 типа [28]. Связь между ИМТ и смертностью имеет линейную форму у некурящих и J-образную форму у курильщиков с пожизненным стажем [29]. У относительно здоровых лиц связь смертности от всех причин с ИМТ имеет J- или U-образную форму с минимальными значениями при ИМТ 20–25 кг/м² [30, 52]. При этом у лиц с ХСН и некоторыми другими хроническими заболеваниями имеются парадоксальные данные о более низком риске смерти у пациентов с более высоким ИМТ. Общемировая проблема не миновала и Россию: за последние 20 лет распространенность ожирения у мужчин выросла в 3 раза. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения по ИМТ составила 26,9% и 30,8% среди мужчин и женщин, абдоминального ожирения — 26,9% и 38,4% (ОТ по критериям ≥102 см у мужчин и ≥88 см для женщин), и 44,0% и 61,8% (по критериям ОТ ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин) [28, 53].

СД

СД (1 и 2 типа, а также предиабет) является независимым ФР ССЗ, увеличивающим риск ССЗ приблизительно в 2 раза [54]. Естественное течение предиабета — трансформация в СД 2 типа — наблюдается в 7–15% случаев. Однако в отличие от СД 2 типа, развитие предиабета имеет обратимый характер, и, понимая все компоненты и механизмы развития ранней гипергликемии, возможно предупредить или значительно отсрочить во времени дебют СД 2 типа [55]. У женщин с СД 2 типа имеется более высокий риск инсульта [56]. Кроме того, у пациентов с СД 2 чаще отмечается наличие других ФР ССЗ (в частности, дислипидемии и АГ). Распространенность СД в РФ, по данным регистра СД, составляет 3,12%. Из 4584575 человек с диабетом 4,24 млн страдают СД 2 типа [57]. По данным ЭССЕ-РФ частота СД 2 типа составила 8,2% [58].

Психосоциальные факторы

Группа психосоциальных ФР стоит несколько особняком. По поводу некоторых факторов этой группы, в частности низкого социально-экономического положения [59], нет общей договоренности, следует ли относить их к модифицируемым или к немодифицируемым ФР.

На данный момент доказано, что ССР повышен у лиц с практически любыми психическими нарушениями, но в особенности — с депрессивными [60–62] и тревожными [63, 64] расстройствами (и даже с их отдельными симптомами), при остром и хроническом стрессе [65, 66], после психотравмирующих событий [67], причем это касается как риска развития ССЗ в общей популяции, так и ухудшения прогноза у пациентов с подтвержденными ССЗ. И наоборот, имеются данные о протективной роли таких индикаторов психологического благополучия, как оптимизм и чувство осмысленности своей жизни [68, 69].

Негативные эффекты этой группы ФР реализуются как за счет поведенческих аспектов (большей распространенности нездоровых привычек, несоблюдения рекомендаций), так и за счет наличия общих с ССЗ патофизиологических механизмов и кардио-метаболических побочных эффектов некоторых психотропных препаратов [60]. В РФ отсутствуют национальные репрезентативные данные о распространенности психосоциальных ФР в общей популяции, однако по данным многоцентровых исследований была установлена значительная частота их обнаружения как в общемедицинской практике, так и среди пациентов с наиболее частыми ССЗ [70, 71].

Среди социально-экономических факторов с заболеваемостью и смертностью от ССЗ ассоциированы уровень образования, уровень дохода, занятость и социально-экономические факторы среды проживания человека [72, 73].

Для российской популяции характерна взаимосвязь общей и сердечно-сосудистой смертности с уровнем образования, особенно это касается мужчин [74]. С уровнем образования ассоциированы курение, низкая ФА, избыточное потребление соли, депрессия у мужчин и женщин, а также недостаточное потребление овощей, фруктов и рыбы у женщин и тревога у мужчин [75]. Кроме того, выявлены социально-экономические градиенты ФР ССЗ.

Механизмы ассоциации неблагоприятных социально-экономических факторов с ССЗ сложные и могут включать наличие у социально неблагополучных категорий граждан более высокого уровня ФР, более низкой доступности медицинской помощи, более низкой восприимчивости к профилактическим мерам, однако часть этой ассоциации является независимой от других факторов [76]. Показано, что низкий социально-экономический статус (НСЭС) пациентов с ССЗ ассоциирован с существенным снижением приверженности к медикаментозной терапии [77], а более низкая доступность процедур по реваскуляризации миокарда — с 34% повышением смертности в течение года после ИМ [78].

1.3. Экономическая эффективность профилактики

Ключевые положения

- Экономический ущерб от ССЗ ("стоимость бездействия") очень высок и достигает 3,2% всего валового внутреннего продукта (ВВП) страны.
- Профилактика ССЗ экономически целесообразна на популяционном уровне, индивидуальном уровне у лиц высокого риска за счет оздоровления образа жизни и/или приема лекарств.

В современных условиях развития медицинской науки и появления новых, эффективных, но зачастую дорогостоящих методик лечения, массовое применение которых может привести к непомерным

бюджетным затратам, важна оценка экономической эффективности вмешательств, направленных на профилактику и лечение ССЗ.

ССЗ ассоциированы со значительным экономическим ущербом. Помимо затрат системы здравоохранения, ССЗ приводят к сокращению трудовых ресурсов из-за преждевременной смертности и инвалидности. Острые сердечно-сосудистые катастрофы, такие как инфаркт или инсульт, существенно сокращают вероятность сохранения трудового статуса и заработка, что ложится значительным экономическим бременем на самих пациентов и их семьи [79].

Экономический ущерб от ССЗ в России в 2016г составил 2,7 трлн рублей, что эквивалентно 3,2% ВВП за этот год. В структуре ущерба прямые затраты (затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности) составили всего лишь 8,1%, потери в экономике, прежде всего от преждевременной смертности, — 91,9% совокупного ущерба. В совокупном ущербе от ССЗ 39,9% составляет ИБС (свыше 1 трлн рублей), пятую часть — cerebrovasкулярные заболевания (560 млрд рублей), 424 млрд рублей и 213,1 млрд рублей — инсульты и инфаркты, соответственно [80].

Продemonстрирован также весомый экономический ущерб сердечно-сосудистых ФР, особенно АГ (869,9 млрд рублей; 1,01% ВВП) и ожирения (605,8 млрд рублей; 0,7% ВВП) [81].

Значительный экономический ущерб ССЗ и их ФР обуславливает экономическую эффективность профилактики ССЗ, особенно популяционной. Согласно исследованиям, 80% инсультов и ИМ развивается у лиц с низким и средним уровнем ССР [82], поэтому эффективная популяционная профилактика, направленная на снижение распространенности ФР, например, меры, направленные на снижение потребления соли или отказ от табака, является наиболее экономически обоснованной с позиции предотвращения затрат системы здравоохранения и сохранения трудовых ресурсов в экономике [83].

Ярким примером экономической целесообразности с точки зрения предотвращения расходов на лечение осложнений является регулярный прием статинов и антигипертензивных препаратов лицами с высоким ССР [84, 85]. И напротив, их низкая приверженность к приему профилактической медикаментозной терапии и недостаточная частота достижения целевых уровней АД и ХС ассоциирована с неблагоприятными исходами и соответствующими экономическими последствиями [21, 86].

2. Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний

ССЗ, являющиеся основными составляющими НИЗ, продолжают быть ведущей причиной смертно-

сти в мире [87]. Современные подходы к предупреждению и лечению ССЗ, как и всех НИЗ, сформулировал G. Rose еще в 1985г [88]. Сегодня механизмы реализации стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля НИЗ учитывают рекомендации ВОЗ, Российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017 [21], которые включают:

- 1) глобальные целевые установки в соответствии с основными стратегическими направлениями, в т.ч. 9 добровольных глобальных целей в соответствии с разработанным ВОЗ Глобальным планом действий по профилактике и контролю НИЗ, а также широкий перечень подцелей;
- 2) основные мероприятия по достижению указанных глобальных целей и подцелей;
- 3) сроки и целевые индикаторы успешности выполнения каждого мероприятия;
- 4) ответственных исполнителей и ресурсную базу выполнения мероприятий.

Согласно современным представлениям, профилактика ССЗ должна проводиться на двух уровнях — популяционном и индивидуальном. Меры, принимаемые в рамках этих двух уровней, должны выполняться взаимосвязано и с учетом принципов экономической целесообразности. Для усиления профилактической направленности здравоохраненных действий, снижения смертности населения и бремени НИЗ необходима одновременная реализация мер стратегии по четырем основным приоритетным направлениям.

Первое направление стратегии — снижение популяционного риска НИЗ в масштабах всего населения за счет уменьшения распространенности поведенческих и корригируемых биологических ФР, что достигается: (1) повышением уровня грамотности населения в вопросах здоровья, в т.ч. информированности о ФР, влияющих на здоровье, а также мотивации к ведению здорового образа жизни, регулярному прохождению профилактических медицинских обследований и вакцинации; (2) обеспечением условий для ведения здорового образа жизни (свободная от табачного дыма среда; доступность продуктов здорового питания; ограничение рекламы, особенно направленной на детей и с участием детей, в отношении не относящихся к здоровому питанию продуктов с высоким содержанием энергии, насыщенных жиров, трансжиров, сахара или соли и способствующих развитию ожирения и НИЗ; доступность повседневной ФА и занятий физической культурой; экологически безопасная среда обитания, чистый воздух, чистая вода и почва; жилищные условия, соответствующие санитарным нормам, включая горячее и холодное водоснабжение, канализацию, электрификацию, газификацию). Важным аспектом популяционной стратегии является тот факт, что она направлена на все население,

включая лиц с низким и умеренным ССР. При этом ~80% взрослого населения в возрасте до 65 лет относятся именно к данной категории (кроме пациентов с диагностированными ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом) [89].

Второе направление стратегии — снижение доли граждан с высоким индивидуальным риском НИЗ, а также доли граждан, имеющих эти заболевания. Особенностью реализации данного направления является снижение рисков на индивидуальном уровне. Главным содержанием действий являются раннее и максимально полное выявление граждан с высоким индивидуальным риском НИЗ и максимально широкий охват их профилактическим консультированием с целью ранней и наиболее полной коррекции выявленных у них поведенческих и биологических ФР в рамках диспансеризации, профилактических медицинских осмотров и в центрах здоровья.

Это стратегическое направление является, по сути, первичной профилактикой, реализуемой в рамках первичного звена здравоохранения.

Третье направление стратегии — комплекс мер по предупреждению развития осложнений у граждан, имеющих НИЗ, в рамках диспансерного наблюдения больных врачами участковой службы в организациях первичной медико-санитарной помощи. Главным содержанием мероприятий является диспансерное наблюдение и эффективный контроль АГ, ИБС, других ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнений, ОНЗ после стандартного хирургического, лучевого и химиотерапевтического вмешательств, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и СД. Это направление является, по сути, вторичной профилактикой, реализуемой в рамках первичного звена здравоохранения.

Четвертое направление стратегии — обеспечение своевременной и эффективной профилактики осложнений и контроль течения НИЗ в рамках оказания специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения. Особая роль в рамках вторичной профилактики ССЗ отводится врачам стационаров, реабилитационных центров, санаторно-курортных учреждений, которые должны актуализировать важность оздоровления образа жизни пациентов и соблюдения врачебных рекомендаций.

Всем пациентам с сердечно-сосудистыми и другими НИЗ с целью достижения безрецидивного течения заболевания и профилактики осложнений должны быть проведены: (1) своевременная консультация врача-специалиста, (2) обследование на наличие показаний к специализированному лечению, (3) специализированное, в т.ч. высокотехнологическое, лечение при наличии показаний к его проведению, (4) профилактическое консультирование и коррекция устранимых ФР в стационаре в процес-

се (до или сразу после) специализированного (высокотехнологичного) вмешательства с участием врача, осуществляющего это вмешательство для повышения мотивации пациента к коррекции выявленных ФР и ведению здорового образа жизни, (5) медицинская реабилитация.

3. Суммарный сердечно-сосудистый риск: оценка и основные приоритеты

3.1. Целевая популяция для оценки сердечно-сосудистого риска

ФР потенцируют друг друга и их влияние на риск развития ССЗ и их осложнений. Выявление всех ФР необходимо для оценки ССР. Чем выше риск, тем активнее должны проводиться профилактические мероприятия (от коррекции образа жизни до медикаментозных). Тем не менее профилактика должна охватывать все слои населения, независимо от категории ССР, принимая во внимание, что Россия относится к группе стран очень высокого ССР. Также следует учитывать, что абсолютное количество смертельных исходов в популяции выше в группах низкого и умеренного риска ввиду их многочисленности.

Для выявления ФР и скрытых ССЗ необходимо проведение скрининга населения. Наиболее оправданны систематический (организованный) или оппортунистический (по возможности) виды скрининга. Последний означает использование возможности обследовать человека, обратившегося по какой-либо причине к врачу общей практики, участковому терапевту или другим специалистам. В РФ систематический скрининг проводится у населения в рамках ежегодных профилактических осмотров и диспансеризации. Учитывая очень высокий ССР российской популяции, данный вид скрининга следует инициировать уже у молодых лиц по достижении ими 18 лет, т.к. именно в России затраты на профилактические мероприятия могут быть экономически оправданными с точки зрения снижения частоты ССО в популяции [90], тогда как в странах невысокого ССР положительного влияния скрининга на исходы не ожидается [91-95]. Определение ССР должно повторяться с определенной периодичностью: от 18 до 39 лет — 1 раз в 3-5 лет, от 40 до 65 лет — 1 раз в год [96]. Организованные национальные программы по выявлению ФР у практически здоровых лиц старше 40 лет показали эффективность в отношении их последующего контроля, но не влияния на исходы [97, 98].

3.2. Оценка сердечно-сосудистого риска

Центральной идеей профилактики АССЗ является выявление пациентов, у которых лечение (устранение или коррекция) ФР принесет прогностическую пользу. Чем выше абсолютный ССР, тем более целесообразно устранение или максимально возможная коррекция ФР, поскольку это в перспективе

позволит уменьшить число пациентов с установленными ССЗ, которым потребуется более интенсивное лечение уже с целью предотвращения ССО [99].

Оценка индивидуального ССР предполагает отнесение пациента к следующим категориям:

- в целом здоровых лиц (с низким и умеренным риском);
- лиц, имеющих АГ без доказанных АССЗ;
- пациентов с установленными АССЗ;
- пациентов с СД 2 типа;
- пациентов со специфическими ФР (хронической болезнью почек (ХБП), семейной гиперхолестеринемией (СГХС)).

Для каждой из этих категорий могут быть реализованы поэтапные, максимально персонифицированные профилактические подходы ведения, основанные на общих принципах профилактики, оценке риска (в т.ч. резидуального риска у пациентов с установленными АССЗ) и информированного обсуждения с пациентом принципов снижения риска.

К категории **в целом здоровых лиц** и лиц, имеющих АГ без доказанных АССЗ, относятся пациенты без установленных АССЗ, СД 2 типа, ХБП, СГХС и тяжелой сопутствующей патологии.

Базовая оценка ССР должна осуществляться с помощью шкалы SCORE для европейских стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности, которая оценивает 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в возрасте 40-70 лет (рис. 1). Принципы использования этой Шкалы подробно изложены в Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2017 [21]. При оценке риска по Шкале SCORE, курящим считается человек, потребляющий табак в любом виде, независимо от количества (даже 1 сигарету в день). Именно на этой Шкале основаны многие алгоритмы профилактических обследований и лечебной тактики, принятые и используемые в РФ.

В последней версии Европейских рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике [102] для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ предлагается использовать обновленную Шкалу SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) (включая модификацию SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) для лиц старше 69 лет (рис. 2)). Шкала SCORE2, так же как и SCORE, не может быть использована у пациентов с АССЗ, СД, ХБП, генетическими нарушениями липидного обмена (например, с СГХС), с вторичной АГ (в т.ч. при первичном гиперальдостеронизме), у беременных женщин.

Интерпретация значений риска в процентах для различных возрастных категорий приведена в таблице 3.

Следует отметить, что практические возможности использования шкал SCORE2 и SCORE2-OP

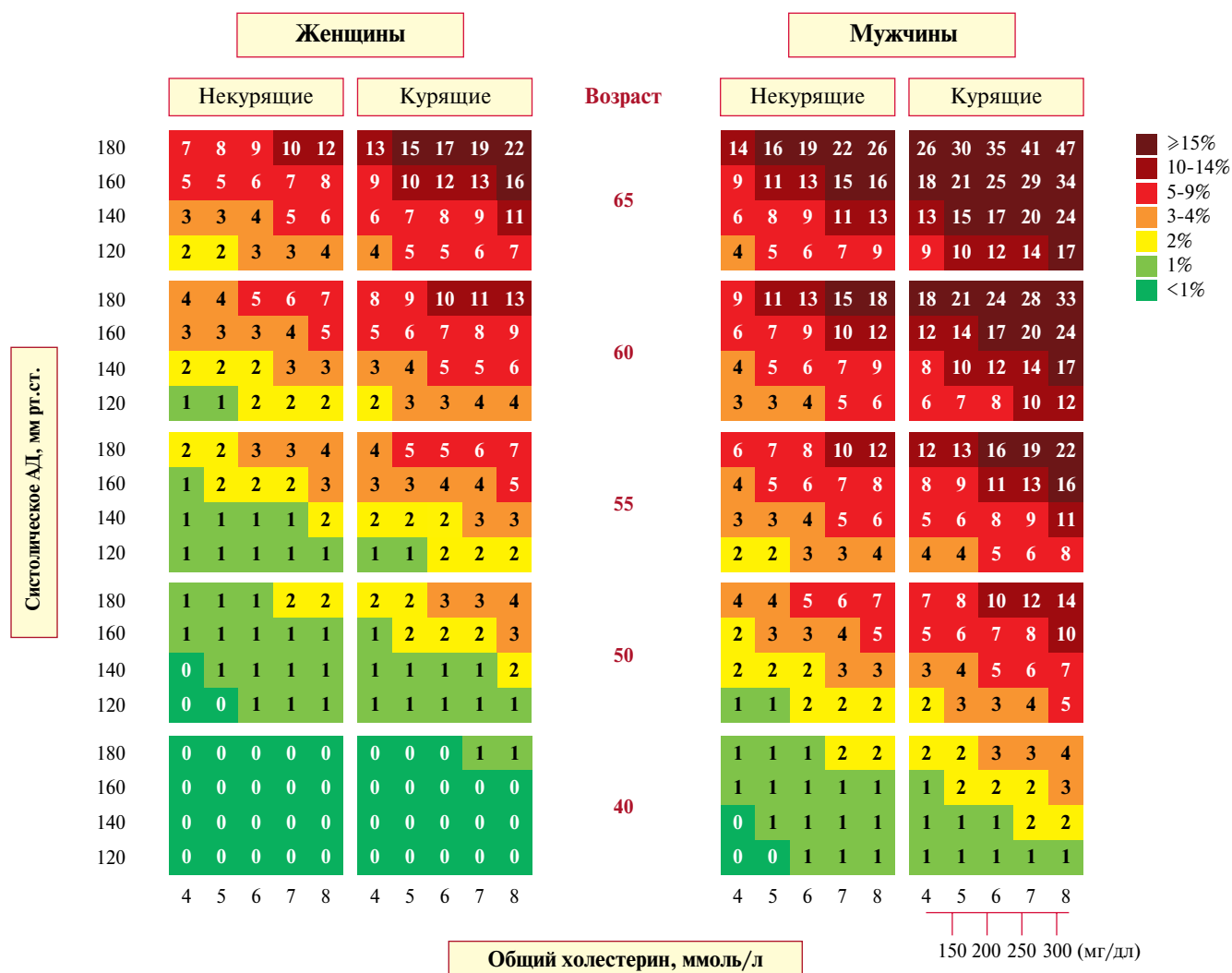


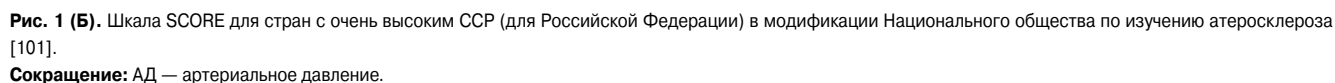
Рис. 1 (А). Шкала SCORE для стран с очень высоким ССР (для Российской Федерации) [100].

Сокращение: АД — артериальное давление.

в Российской Федерации в современных условиях вызывают некоторые сомнения, связанные в первую очередь с отсутствием повсеместной доступности определения ХС, не относящегося к липопротеидам высокой плотности (нЛВП) (или необходимого для его расчета ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП)), и экономической нецелесообразностью определения липидного профиля для массового скрининга населения. Кроме того, многие отечественные нормативные документы в области профилактической медицины и, в частности, новый Приказ по диспансерному наблюдению за взрослыми пациентами [103] предполагают использование именно оригинальной Шкалы SCORE [100]. Наконец, отечественные специалисты привыкли использовать Шкалу SCORE в т.ч. и как инструмент для совместного принятия решений, наглядно показывая, что при успешной коррекции того или иного ФР (например, при отказе от курения) можно перейти в более благоприят-

ную категорию риска. При использовании SCORE2 и SCORE2-OP очень многие достигшие позитивных изменений пациенты останутся в прежней категории риска, особенно в старших возрастных группах. В качестве одного из путей решения этой проблемы в европейских рекомендациях предлагается использовать при информированном обсуждении с пациентом планируемых мер по контролю ФР дополнительные модели, оценивающие пожизненную пользу вмешательства, в частности, модели LIFE-CVD (рис. 3). Однако следует помнить, что в настоящее время данная модель валидирована только для стран с низким и умеренным риском, к которым РФ не относится.

Учитывая все вышеизложенное, представляется разумным параллельное использование обеих шкал оценки риска, когда при наличии возможности для уточнения риска будут использоваться шкалы SCORE2 и SCORE2-OP, однако будет считаться пра-



Пациенты с установленными АССЗ по умолчанию относятся к категории очень высокого риска повторных ССО. В понятие "установленное АССЗ" включа-

ется документально подтвержденное АССЗ на основании клинических данных или четких инструментальных признаков. Документально подтвержденное клиническое АССЗ включает ранее перенесенный острый ИМ, острый коронарный синдром (ОКС).

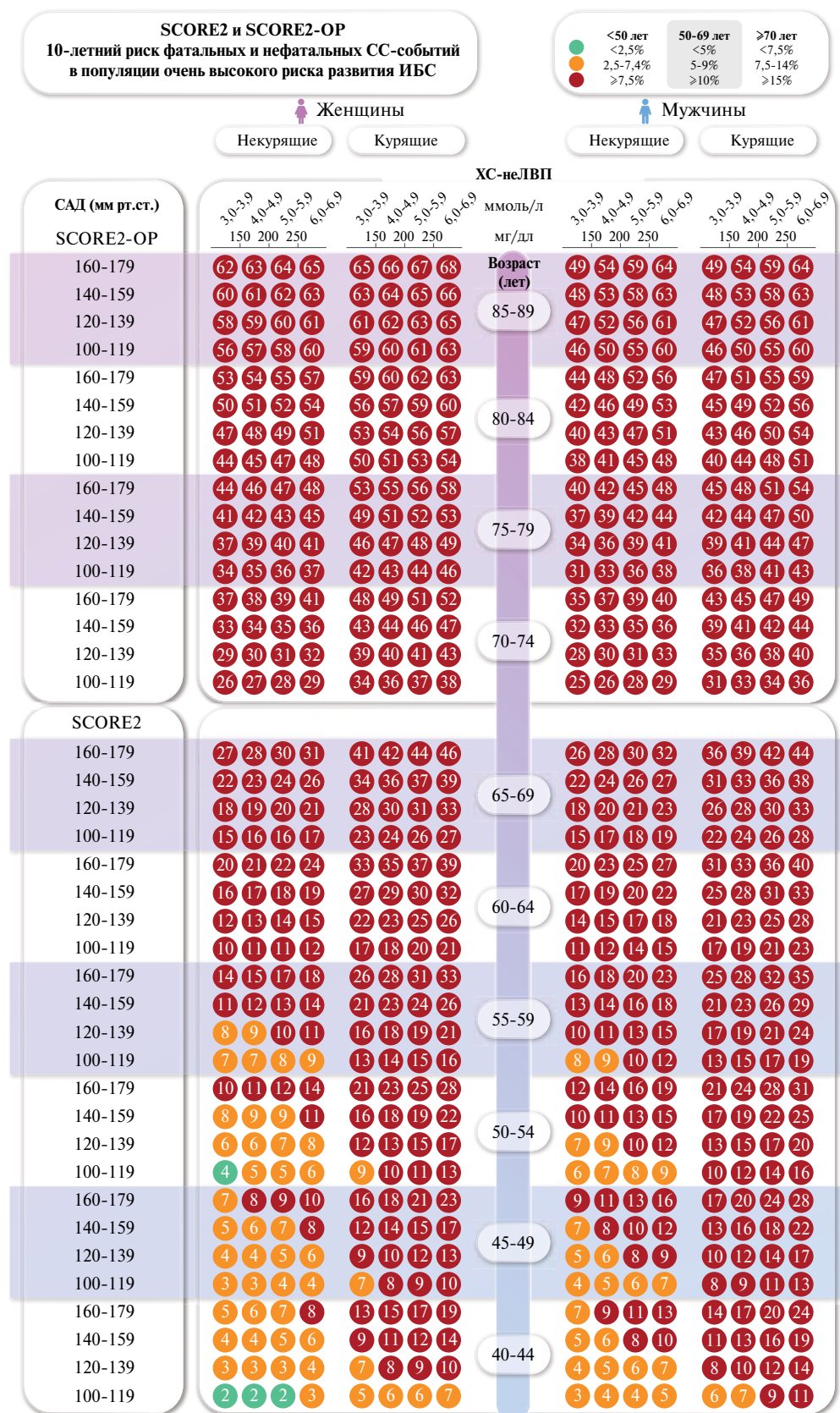


Рис. 2. Шкала систематической оценки риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ SCORE2 и SCORE2-OP (для старших возрастных групп)* [102].

Примечание: * — версия Шкалы для стран с очень высоким ССР (в т.ч. для Российской Федерации).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СС — сердечно-сосудистый, ХС нелВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности.

Таблица 3

**Категории риска ССЗ на основе оценки SCORE2 и SCORE2-OP
у практически здоровых людей в соответствии с возрастом**

Категории риска	<50 лет	50-69 лет	≥70 лет
Низкий или умеренный риск ССЗ: коррекция ФР в целом не рекомендуется	<2,5%	<5%	<7,5%
Высокий риск ССЗ: следует рассмотреть возможность коррекции ФР	2,5 — <7,5%	5 — <10%	7,5 — <15%
Очень высокий риск ССЗ: коррекция ФР в целом рекомендуется (для в целом здоровых людей в возрасте ≥70 лет рекомендация по лечению гиперлипидемическими препаратами относится к классу IIb)	≥7,5%	≥10%	≥15%

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

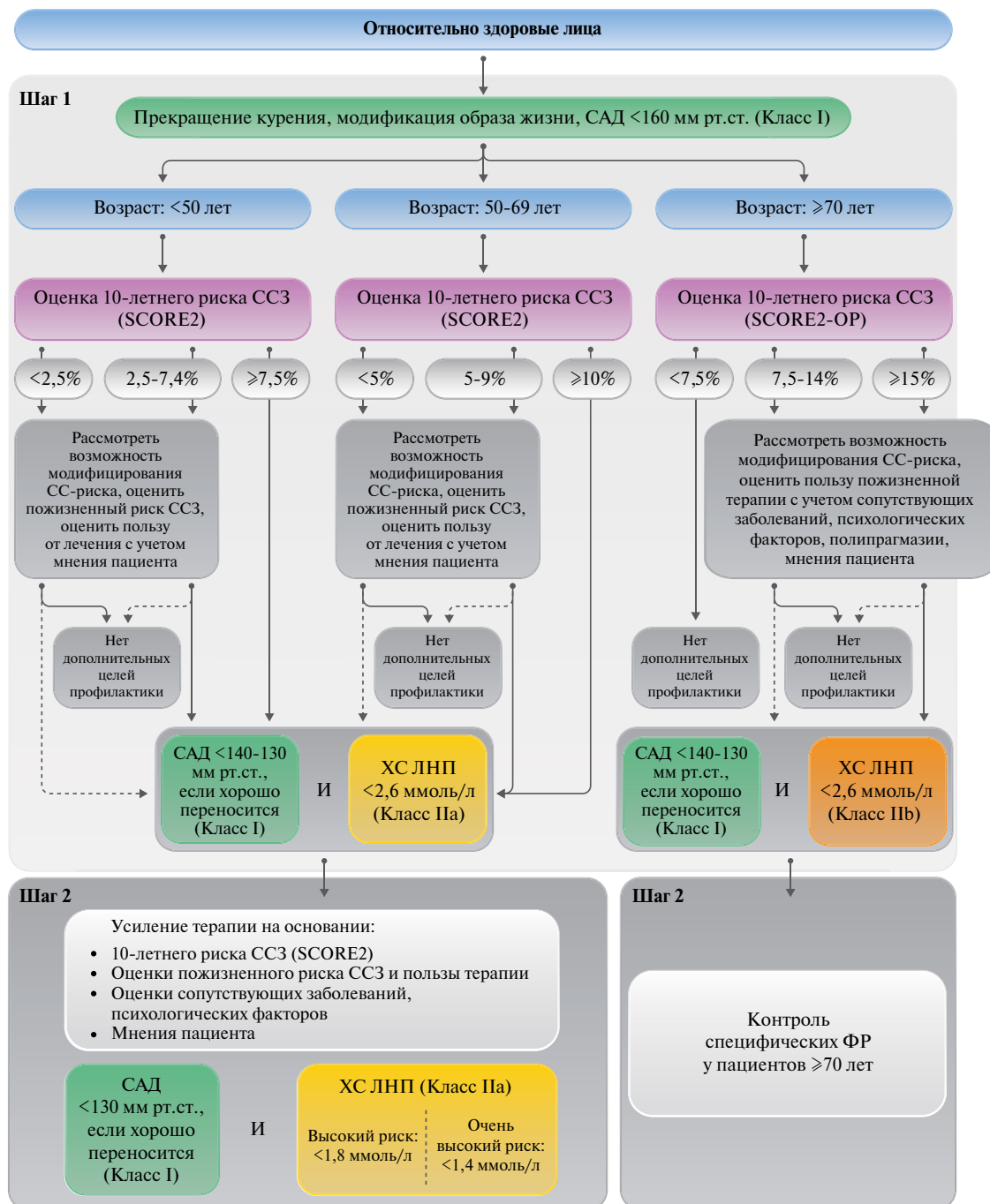


Рис. 3. Алгоритм снижения ССР для категории в целом здоровых лиц [102].

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

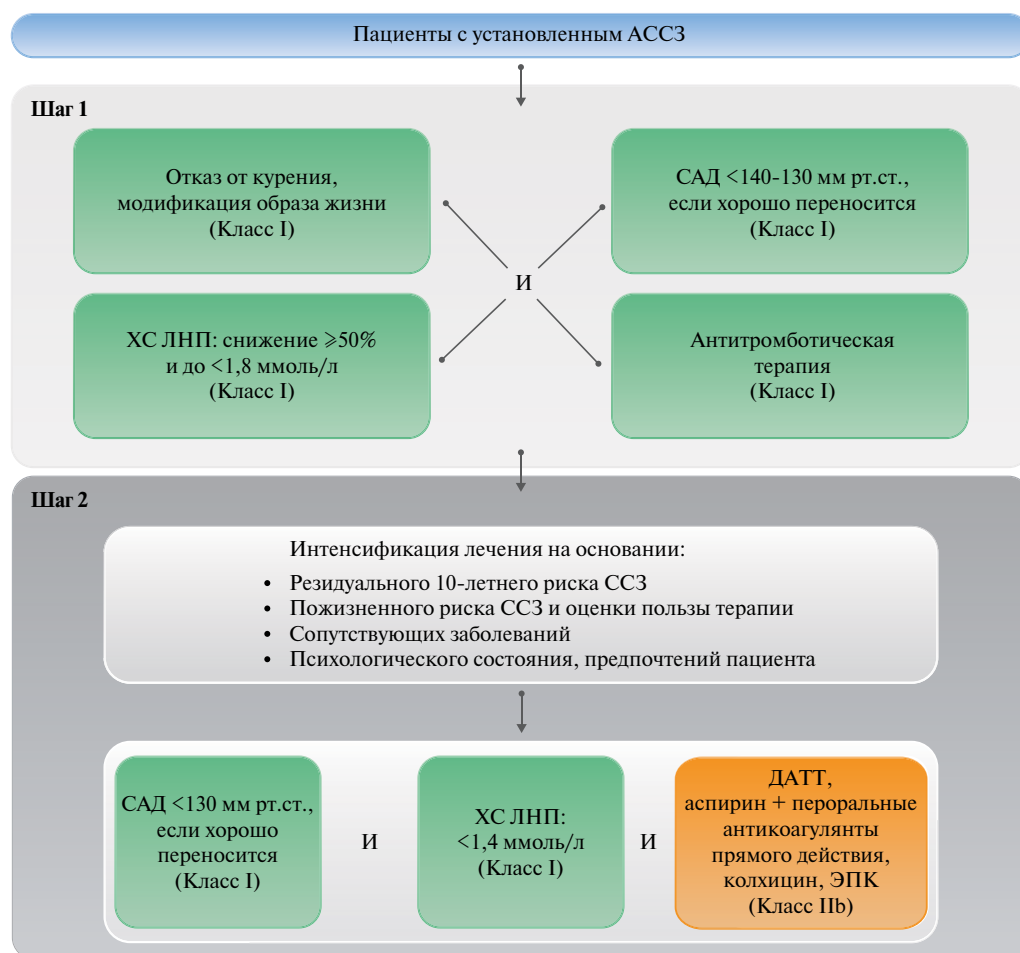


Рис. 4. Алгоритм тактики снижения ССР и контроля ФР у пациентов с установленным АССЗ [102].

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.

коронарную реваскуляризацию и другие процедуры реваскуляризации артерий, инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), аневризму аорты и заболевание периферических артерий (ЗПА). Четкие инструментальные признаки АССЗ включают визуализацию атеросклеротической бляшки (АСБ) по данным коронароангиографии (КАГ), компьютерной ангиографии или ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий (и не основываются на толщине комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии).

Всем пациентам этой категории рекомендуется отказ от курения, соблюдение здорового образа жизни и медикаментозное лечение ФР (шаг 1, рис. 4). Оценка ССР и эффективности его коррекции у пациентов данной категории должна включать оценку резидуального риска ССО при достижении общепринятых целевых показателей ФР (например, 10-летнего риска по Шкале SMART (Secondary Manifestations of Arterial Disease) для пациентов с установленным ССЗ, или 1- или 2-летнего риска по Шкале риска EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events)

для пациентов с ИБС). Дальнейшая интенсификация лечения ФР с целью достижения более низких целевых уровней ФР (шаг 2, рис. 4) является целесообразной для большинства пациентов с учетом 10-летнего ССР, сопутствующих заболеваний, оценки пожизненных рисков ССЗ и пользы от лечения ФР (например, согласно модели SMART-REACH или модели DIAL при наличии СД), хрупкости, общего и психологического состояния пациента и его предпочтений в общем процессе принятия решений (рис. 4).

Резидуальный риск повторных событий у пациентов с установленными АССЗ может варьироваться в очень широких пределах [104]. Известно, что резидуальный риск наиболее высок у пациентов с недавно перенесенным острым ИМ или прогрессирующим сосудистым заболеванием, а также у пациентов с СД и поражением сосудов. Для других категорий пациентов с установленным АССЗ резидуальный риск может быть менее явным и может быть оценен с учетом возраста, модификаторов ФР и специальных калькуляторов риска.

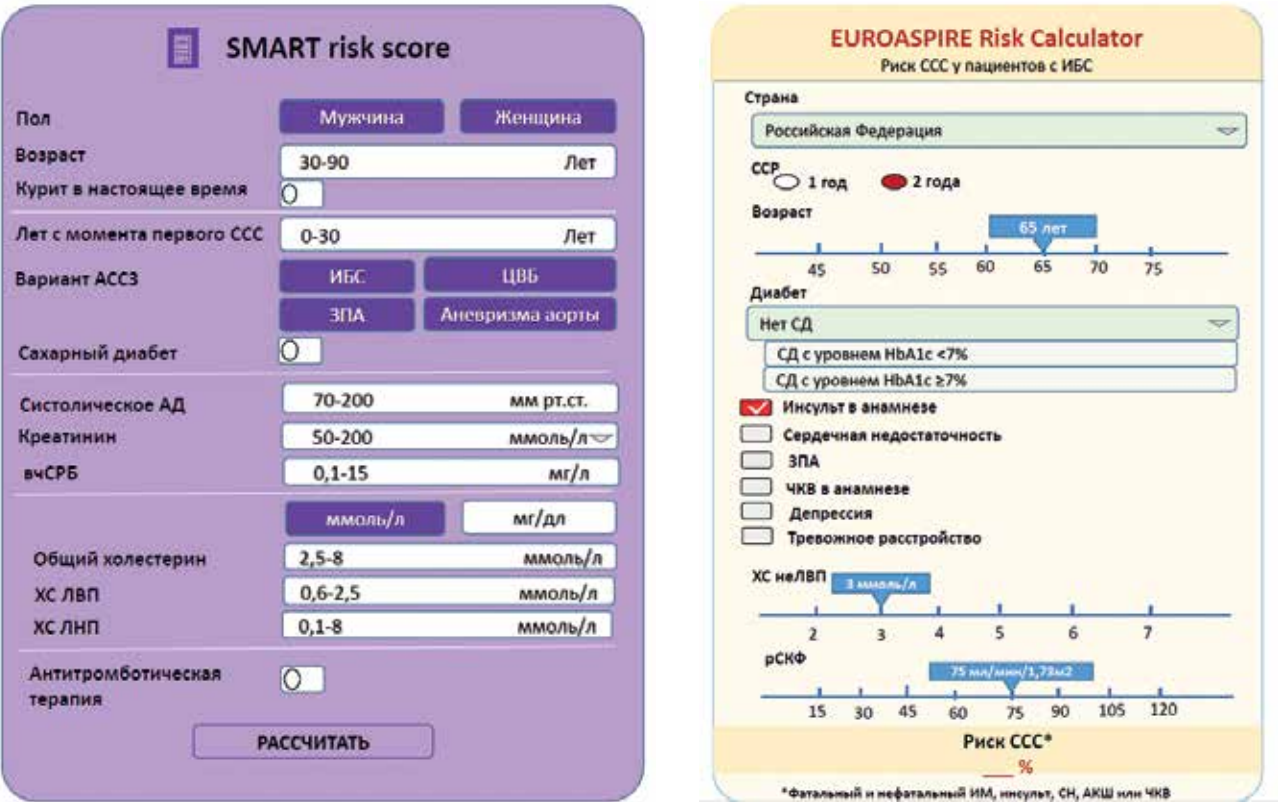


Рис. 5. Калькуляторы для оценки риска в рамках вторичной профилактики — Шкала риска SMART и Шкала риска EUROASPIRE [104, 105].
Сокращения: АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС нелВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 4

Оценка ССР у пациентов с СД [102]

Пациенты с СД 2 типа, а также пациенты с СД 1 типа старше 40 лет	Пациенты с хорошо контролируемым СД при стаже заболевания <10 лет, без признаков ПОМ и без дополнительных факторов АССЗ	Умеренный риск
	Пациенты с СД без АССЗ, без тяжелого ПОМ, не соответствующие критериям умеренного риска	Высокий риск
	Пациенты с СД с установленным АССЗ и/или тяжелым течением ПОМ: — СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² независимо от наличия альбуминурии; — СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ² и наличием микроальбуминурии (отношение альбумин/креатинин 30-300 мг/г); — протеинурия (ОА/К >300 мг/г); — микрососудистое поражение ≥3 различных зон (например, микроальбуминурия + ретинопатия + нейропатия)	Очень высокий риск

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ОА/К — общий белок/креатинин, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

На риск повторных ССО в основном влияют классические ФР, поражение определенных сосудистых бассейнов и функция почек. Существуют калькуляторы для оценки риска в рамках вторичной профилактики — это Шкала риска SMART и шкала риска EUROASPIRE. Шкала риска SMART позволяет оценить 10-летний резидуальный риск у пациентов с АССЗ, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания, периферический атеросклероз (доступ-

на на сайте <https://u-prevent.com/calculators>) [104]. Шкала риска EUROASPIRE используется для оценки 2-летнего риска повторных событий у пациентов со стабильной ИБС (доступно на сайте <https://www.calconic.com/>) [105] (рис. 5).
Если на фоне максимально активной терапевтической тактики сохраняется очень высокий резидуальный риск, можно рассмотреть применение более новых, но менее исследованных профилактических

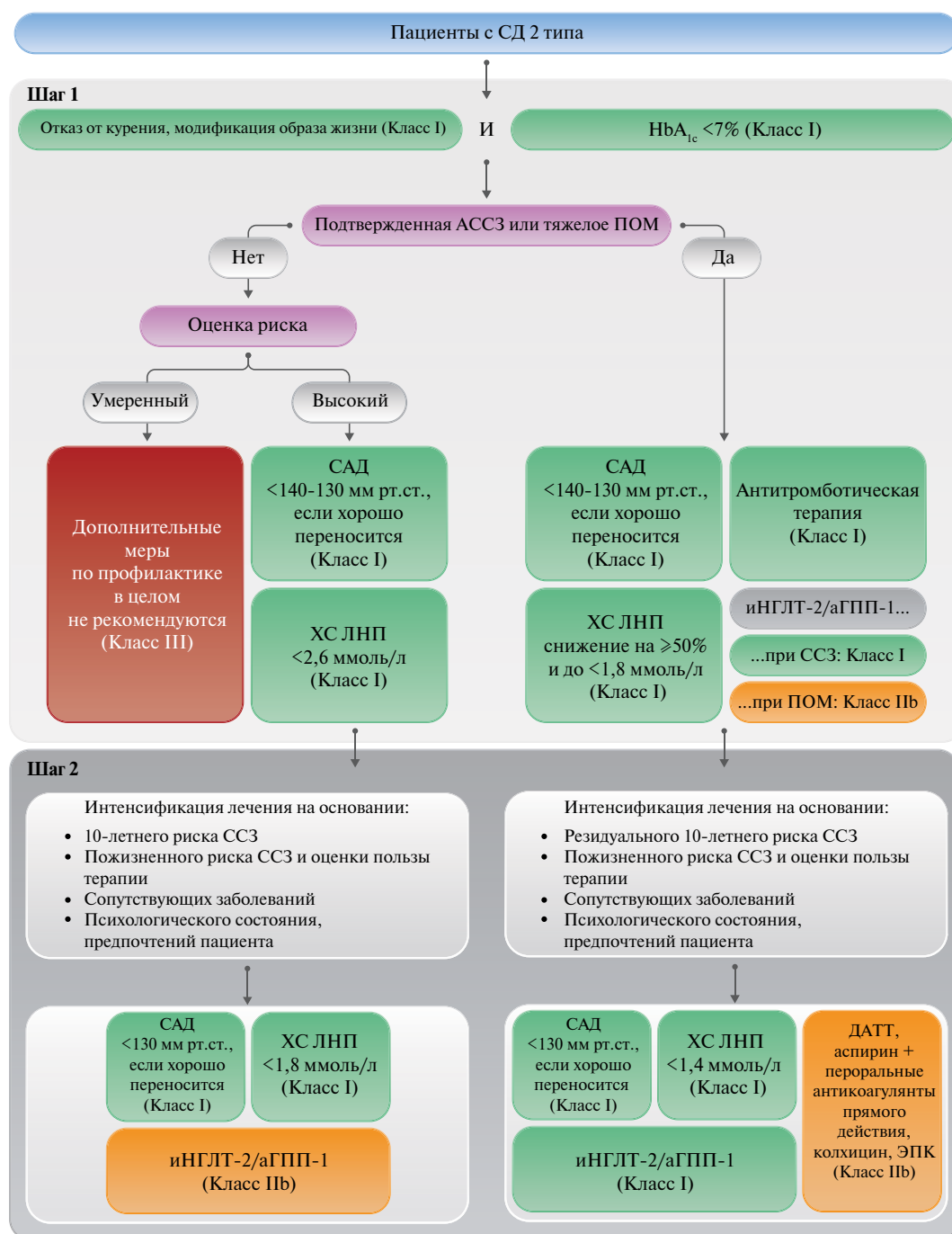


Рис. 6. Алгоритм тактики по снижению ССР и контроля ФР у пациентов с СД [102].

Сокращения: аГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭПК — эйкозопентаеновая кислота.

стратегий, таких как использование двойной анти-тромботической терапии (в т.ч. с использованием перорального антикоагулянта прямого действия (ПОАК)), икозапентэтила и противовоспалительной терапии, в частности, колхицина [106-109].

Большинство пациентов с СД имеют высокий или очень высокий ССР, особенно пациенты среднего

и старшего возраста. СД 2 типа в среднем удваивает риск ССЗ и уменьшает ожидаемую продолжительность жизни на 4-6 лет, при этом абсолютный риск является максимальным у пациентов с поражением органов-мишеней (ПОМ). СД 2 типа также увеличивает риск развития ХСН и/или ХБП. Относительные риски ССЗ выше при дебюте СД в раннем возрас-

Таблица 5

Оценка ССР у пациентов с ХБП [102]

ХБП без СД или АССЗ	Умеренная ХБП СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К <30 мг/г или СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К 30-300 мг/г или СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К >300 мг/г	Высокий риск
	Выраженная ХБП СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² или СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К >30 мг/г	Очень высокий риск

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ОА/К — общий белок/креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

те, несколько в большей мере это касается женщин [110]. ССР у пациентов с СД оценивается согласно критериям, приведенным в таблице 4.

В дополнение к указанным выше категориям риска целесообразно использовать специальные модели расчета риска у пациентов с СД, которые позволяют уточнить категорию риска и оценить влияние терапии. К таковым относятся модели ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), включающие такие параметры, как длительность течения СД, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и наличие ПОМ, однако их следует использовать с осторожностью в связи с давностью их верификации [111]. Прекращение курения, соблюдение здорового образа жизни и лечение ФР рекомендуется всем пациентам с СД 2 типа, в особенности после 40 лет. Ряд исследований продемонстрировали пользу поэтапного подхода к интенсификации лечения в плане частоты достижения целей лечения, меньшего количества побочных эффектов и значительно более высокой удовлетворенности пациентов результатами лечения [112, 113]. Алгоритм тактики по снижению ССР и контроля ФР у пациентов с СД 2 типа приведен на рисунке 6 [102].

У пациентов с СД 1 типа риск ССЗ также повышен, при этом ранняя манифестация заболевания снижает продолжительность жизни у женщин в большей мере, чем у мужчин. Относительный риск ССЗ выше при СД 1 типа, чем при СД 2 типа, в связи со значительно более длительным стажем гипергликемии, при этом влияние традиционных ФР имеет тесную связь с сердечно-сосудистыми исходами [114]. Пожизненный риск ССО и смерти наиболее высок у пациентов с недостаточным контролем уровня глюкозы в крови, пациентов с ранним дебютом СД и лиц с НСЭС. Абсолютный риск ССО и смерти наиболее высок при наличии признаков микрососудистых поражений, особенно почечных осложнений, особенно в контексте более молодого возраста.

У пациентов с ХБП основной причиной смерти являются ССЗ [115]. Даже при компенсации негатив-

ного влияния СД и АГ, риск сердечно-сосудистой смерти у этих пациентов прогрессивно возрастает по мере усугубления ХБП [116]. Пациенты с ХБП также подвержены другим ФР АССЗ, в т.ч. связанным с уреимией, в числе которых воспаление, оксидативный стресс и кальциноз артерий. Риск ССЗ у пациентов с ХБП оценивается согласно критериям, приведенным в таблице 5.

У пациентов с СГХС или у лиц со значительным увеличением уровня общего ХС (ОХС) >8 ммоль/л, ХС ЛНП >4,9 ммоль/л или АД ≥180/110 мм рт.ст. риск оценивается как высокий.

Модификаторы риска. Помимо традиционных ФР ССЗ, необходимо выделить ряд дополнительных факторов, учет которых может несколько изменить рассчитанный риск, а именно: психологические, этнические, генетические, анамнестические, социально-экономические факторы, состав тела, состояние окружающей среды. Это актуально у тех пациентов, у которых рассчитанный риск ССЗ оказался на границе между соседними категориями. Число пациентов, находящихся в этих "серых зонах", достаточно велико, и оценка их риска может оказаться более сложной и дорогостоящей, особенно при необходимости использования методов визуализации.

Определенная роль в модификации риска ССЗ отводится стрессу и общему психологическому состоянию пациентов. Наличие стрессовых ситуаций, в т.ч. острых (критические события в жизни) и долговременных (например, одиночество), увеличивают относительный риск в 1,2-2 раза [117]. К психологическим расстройствам, влияющим на ССР, также относятся такие проявления, как ощущение слабости, утомляемости, психологической уязвимости, замедление общей активности [118]. И наоборот, признаки ментального здоровья (оптимизм, уверенность в себе) сопряжены с меньшим риском [119]. Стресс имеет прямые негативные биологические эффекты, а также сопряжен с социально-экономическими и поведенческими ФР (курение, низкая приверженность к лечению). Наличие психологических факторов может повлиять на выбор терапии. У этих пациентов особую роль приобретает оптимизация обра-

Таблица 6

Модификаторы ССР

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Стресс и психологические факторы являются модификаторами ССР. Оценка влияния этих факторов является целесообразной	IIa	B	[130-132]
Оценка кальциевого индекса коронарных артерий может быть рассмотрена для уточнения категории риска у пациентов, у которых рассчитанные значения риска находятся в пограничных значениях для принятия терапевтических решений. Дуплексное сканирование БЦА является альтернативным методом для визуализации атеросклеротических бляшек, если измерение КИ недоступно	IIb	B	[124, 125]
Целесообразна коррекция вычисленного риска ССЗ для определенных этнических групп	IIa	B	[133]
Рутинная оценка других потенциальных модификаторов риска (генетические шкалы, измерение биомаркеров крови и мочи, сосудистые тесты и другие методы визуализации) не рекомендована	III	B	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БЦА — брахиоцефальные артерии, КИ — кальциевый индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

за жизни, а именно: сбалансированное питание по макро- и микронутриентам, создание условий для физической (тренировочной) и социальной активности [120, 121]. В связи с этим у некоторых категорий пациентов может быть целесообразно использование скрининговых инструментов на наличие стрессовых и других психологических факторов [122, 123].

Результаты визуализации позволяют модифицировать риски ССЗ, в особенности — резидуальный риск у пациентов с установленными АССЗ. Оценка коронарного кальция методом компьютерной томографии (КТ) (кальциевый индекс (КИ)) способна реклассифицировать ССР как в большую, так и в меньшую сторону с учетом традиционных ФР и может быть рекомендована пациентам обоих полов с пограничными значениями ССР [124, 125]. Тем не менее широкое использование этого метода зависит от его доступности и экономической целесообразности в различных регионах. Оценка КИ проводится в сравнении с ожидаемыми значениями у пациентов того же возраста и пола: более высокие значения увеличивают рассчитанный ССР, более низкие значения — снижают. Следует помнить, что КИ не дает прямой информации о распространенности атеросклероза и тяжести стеноза коронарных артерий. Значения КИ могут быть низкими или даже равными 0 у пациентов с мягкими некальцинированными АСБ, в т.ч. нестабильными. КТ-коронарография (КТА) позволяет визуализировать стенозы коронарных артерий, что играет определенную роль при предотвращении ССО [126]. Тем не менее нет данных о более высокой прогностической значимости и улучшении классификации риска ССЗ с помощью КТА по сравнению с результатами только лишь оценки КИ. У пациентов промежуточного риска при недоступности КТ для оценки КИ в качестве модификатора ССР можно использовать данные УЗИ брахиоцефальных артерий [127]. Измерение ТИМ в целях улучшения оценки риска ССЗ не рекомен-

дуется в связи с недостаточной методической стандартизацией и отсутствием дополнительной прогностической ценности данного параметра в плане будущих ССО, в т.ч. у пациентов промежуточного риска [128]. В то же время отсутствие преходящей ишемии миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с физической нагрузкой достоверно определяет пациентов с благоприятным прогнозом (с минимальным риском возникновения ССО) [129]. Использование дополнительных скрининговых методов исследования, таких как оценка артериальной жесткости, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), эхокардиографии, не рекомендуется, поскольку не увеличивает точность оценки ССР.

Некоторые рекомендации касательно модификаторов риска приведены в таблице 6.

4. Информирование о сердечно-сосудистом риске

Ключевые положения

- Информирование о ССР является неотъемлемым компонентом совместного принятия решений. В рамках совместного с пациентом принятия решений (СПР) пациенты должны получить всю необходимую информацию и возможность в желаемой ими степени влиять на принятие клинического решения.

- Модели прогнозирования ССР на протяжении всей жизни позволяют выявлять лиц с высоким риском как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

- Непосредственные терапевтические решения не рекомендуются основывать на относительном риске, поскольку ключевым критерием для начала лечения остается абсолютный риск.

С конца прошлого столетия накоплено достаточно много доказательств того, что от качества коммуникации между врачом и пациентом зависят долгосрочные результаты оказания медицинской помощи, в частности, осведомленность пациентов, их навыки контроля своего состояния, привержен-

Таблица 7
Рекомендации по информированию о ССР

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано информированное обсуждение ССР и преимуществ лечения с учетом потребностей пациента	I	C	[134]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССР — сердечно-сосудистый риск.

ность к лечению и общая удовлетворенность полученной помощью [135–138]. Это справедливо и для профилактической кардиологии: установлена взаимосвязь между качеством коммуникации врач-пациент и более оптимальным контролем ряда ФР [139]. Снижение ССР на индивидуальном уровне начинается с адекватной оценки индивидуально-го риска и эффективного информирования о риске и его ожидаемом снижении за счет коррекции ФР (табл. 7). Взаимодействия между пациентом и врачом сложны, и информирование о риске бывает непростой задачей [134, 140]. Здесь не существует одного единственного "правильного" подхода; скорее, этот разговор будет зависеть от предпочтений человека и его уровня понимания, которые могут различаться в зависимости от уровня образования и навыков работы с данными. На восприятие риска также сильно влияют эмоциональные факторы, такие как страх, оптимизм и т.д. ("пациенты не думают о риске, они чувствуют риск") [134]. При этом на данный момент показана эффективность таких подходов к предоставлению информации, как структурирование информации, визуальные средства поддержки, использование эмоций и различные стратегии убеждения пациентов. Следует отметить, что эффективными могут быть как прямые директивные указания и использование негативного фрейминга (т.е. акцент на вредных последствиях имеющегося ФР), так и коммуникативные стратегии, направленные на увеличение степени вовлеченности пациента, такие как использование открытых вопросов, немедицинских формулировок, выражение эмпатии и внимание к опасениям пациента. Это еще раз подчеркивает необходимость поиска индивидуального подхода к предоставлению информации [141, 142]. При этом результаты интервью с пациентами [143] свидетельствуют о том, что на практике выбранные подходы к информированию нередко бывают далеки от оптимальных и приводят к дополнительной путанице, страхам и отказу от важных профилактических вмешательств.

Важно выяснить, осознают ли пациенты свой риск, ожидаемое снижение риска, а также плюсы и минусы вмешательства, и понять, что для них наиболее важ-

но. Например, для одного пациента в центре внимания может быть возможность обойтись без медикаментозной терапии, тогда как у другого может быть меньше возможностей изменить свой образ жизни. С точки зрения клинических исходов, для одних решающее значение имеет снижение риска смерти, в то время как для других важнее снижение риска ССО, например, инсульта. Некоторых пациентов может мотивировать краткосрочный риск, тогда как для других большее значение будет иметь ожидаемая польза в течение всей жизни. В целом средства визуальной поддержки (графики и т.д.) улучшают понимание риска, при этом снижение абсолютного риска бывает понятнее, чем снижение относительного риска, а наибольшие затруднения обычно вызывает понятие о количестве пациентов, которые должны получить лечение для предотвращения одного события (NNT).

У относительно здоровых людей стандартным подходом является информирование о 10-летнем риске фатальных ССО по данным Шкалы SCORE. Возможно также информирование об абсолютном 10-летнем риске фатальных и нефатальных ССО по данным шкал SCORE2 или SCORE2-OP, которые можно найти в приложении ESC CVD Risk Calculator или на сайтах <http://www.heartscore.org> или <https://www.u-prevent.com>. В определенных ситуациях, например, у молодых или очень старых людей, можно выбрать другие варианты оценки риска помимо абсолютного 10-летнего риска. У молодых людей более информативным может быть пожизненный риск, поскольку 10-летний ССР обычно бывает невысоким даже при наличии ФР. У пожилых людей требуется специфическая оценка риска с учетом возможности смерти от конкурирующих причин, не связанных с ССЗ [144]. Тем не менее непосредственные терапевтические решения не рекомендуются основывать на относительном риске, поскольку ключевым критерием для начала лечения остается абсолютный риск. В любом случае, использование стандартных инструментов для оценки ССР является принципиально важным, поскольку интуитивные оценки риска существенно расходятся с реальностью не только у пациентов, но и у врачей [145].

Еще одним альтернативным способом выражения индивидуального риска является расчет "возраста риска" или "сосудистого возраста" [134]. Возрастом риска у человека с несколькими ФР АССЗ является возраст человека того же пола с таким же уровнем риска, но без ФР. Возраст риска — это интуитивный и хорошо понятный способ иллюстрации вероятного сокращения ожидаемой продолжительности жизни у молодого человека с низким абсолютным, но высоким относительным ССР при отсутствии профилактических мер. Возраст риска можно автоматически рассчитать с использованием веб-сайта HeartScore (<http://www.heartscore.org>) [146–148].

ССР также может быть выражен с помощью пожизненного, а не 10-летнего временного горизонта, например, при помощи калькулятора LIFE-CVD, доступного в приложении ESC CVD Risk Calculation или на сайте <https://www.u-prevent.com> [144]. Модели прогнозирования ССР на протяжении всей жизни позволяют выявлять лиц с высоким риском как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Такие модели учитывают прогнозируемый риск в контексте конкурирующих рисков от других заболеваний в течение оставшейся ожидаемой продолжительности жизни человека. Аналогичный подход, также использующий пожизненную перспективу, заключается в подсчете пожизненной пользы профилактических вмешательств [144]. Пожизненная польза профилактических вмешательств может быть выражена в увеличении продолжительности жизни без ССЗ (в годах), которую легко обсуждать с пациентом и которая может помочь в процессе совместного принятия решений.

Информирование о ССР является неотъемлемым компонентом СПР — одного из ключевых компонентов пациенто-центрического подхода к оказанию медицинской помощи. В рамках СПР пациенты должны получить всю необходимую информацию и возможность в желаемой ими степени влиять на принятие клинического решения. СПР может быть реализовано во всех ситуациях, когда существует более одного оправданного варианта действий, и является результатом эволюции принципа информированного согласия [149]. Несмотря на распространенные опасения в отношении того, что СПР может подходить не всем, существует и противоположная точка зрения, говорящая, что СПР может быть одним из путей преодоления неравенства между различными категориями пациентов [150]. При СПР могут также использоваться специальные инструменты для помощи при принятии решения пациентами. В отличие от обычных образовательных материалов, такие инструменты не просто содержат современную научную информацию об имеющихся ФР, а фокусируются на возможных вариантах действий и вероятности положительных и отрицательных последствий того или иного выбора. По данным Кокрейновского обзора, использование подобных инструментов обеспечивает более высокую информированность и более точное восприятие рисков у пациентов, кроме того, они, вероятно, играют более активную роль в своем лечении [151]. Особенно важными такие инструменты могут быть для социально незащищенных групп пациентов [152].

4.1. Цели коммуникации врача и пациента

Врачи должны предоставлять пациентам персонализированное изложение рекомендаций с целью облегчения понимания, поддержки изменения образа

жизни и приверженности к медикаментозной терапии, но практическая реализация этого сталкивается с различными препятствиями [153]. Способность пациентов к оздоровлению образа жизни зависит от когнитивных и эмоциональных факторов, значимости диагноза или симптомов, социально-экономических факторов, уровня образования и психического здоровья. Осознаваемая предрасположенность к болезни и ожидаемая тяжесть последствий также являются важными составляющими мотивации пациента [154, 155].

4.2. Как улучшить мотивацию?

Полезны коммуникативные стратегии, такие как мотивационное интервью [156]. Консультации могут проводиться с участием члена семьи или друга, особенно для пожилых пациентов. Установление контакта имеет первостепенное значение: перед тем, как поприветствовать пациента, важно закончить или прервать остальные дела, чтобы полностью сосредоточиться на беседе; далее важно внимательно слушать пациента, не забывая поддерживать зрительный контакт; опираться на изложенные пациентом сведения о его личной ситуации, а также активно выявлять его эмоции. В завершение беседы важно достигнуть договоренности о наиболее значимых вещах [157]. Рекомендуется использовать принцип OARS (аббревиатура, означающая "открытые вопросы, подтверждение, рефлексивное слушание и подведение итогов"), который помогает лучше понять и обобщить то, что наиболее важно для пациента, а также принцип SMART (от "конкретный, измеримый, достижимый, реалистичный, с четкими сроками"), который помогает договориться с пациентом о целях по изменению поведения [154, 158]. При этом необходимо учитывать способности пациента, его возможности (физические, социальные или обусловленные окружением) и мотивацию для изменения поведения [159]. Рекомендуются мультидисциплинарные поведенческие подходы, сочетающие знания и навыки различных специалистов [160]. Из дополнительных коммуникативных стратегий повышения мотивации пациентов рекомендуются такие подходы, как обсуждение дополнительных (не связанных с ССЗ) выигрышей от применения профилактических вмешательств, таких как предотвращение других НИЗ, положительное влияние на здоровье близких пациента, возможные финансовые выгоды, а также обсуждение особенностей профилактики ССЗ в уникальной ситуации конкретного пациента. Некоторые пациенты могут найти дополнительную мотивацию в помощи другим людям в аналогичной ситуации, например, в рамках пациентских организаций, путем адвокации проблемы ССЗ и кардиоваскулярной профилактики в социальных сетях и т.д. [161]. Полезным может оказаться так-

Таблица 8

Рекомендации по коррекции поведенческих ФР

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Профилактическое консультирование, основанное на когнитивно-поведенческих методах, рекомендуется для оздоровления образа жизни	I	A	[163]
Рекомендуется мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов (психолог, диетолог и др.)	I	A	[164]
У пациентов с очень высоким ССР и с ССЗ рекомендуются комплексные профилактические программы, включающие обучение, физические нагрузки, консультирование по стрессу и другим психосоциальным ФР	I	A	[165, 166]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

же использование "чек-листов", помогающих ничего не упустить при обсуждении риска [162].

4.3. Коррекция поведенческих факторов риска на индивидуальном уровне

Ключевые положения

- *Коррекция поведенческих ФР должна проводиться у всех лиц с повышенным ССР и наиболее активно у пациентов с высоким ССР и с ССЗ.*

- *Профилактическое консультирование, основанное на когнитивно-поведенческих методах, эффективно в отношении коррекции поведенческих ФР и формирования здорового образа жизни.*

Контроль поведенческих ФР должен начинаться как можно раньше (с детского и подросткового возраста) и проводиться у всех лиц с повышенным ССР (табл. 8). Наиболее активно коррекция поведенческих ФР должна проводиться у пациентов с высоким ССР и с ССЗ. Важнейшая роль в выявлении и контроле поведенческих ФР принадлежит врачам, работающим в системе первичной медико-санитарной помощи, — участковым врачам, врачам общей практики, врачам центров здоровья, врачам отделений/кабинетов медицинской профилактики. Исследования свидетельствуют, что пациенты считают врачей надежным источником информации о своем здоровье и хотят получить от них квалифицированную помощь в отказе от вредных привычек и стереотипов поведения.

Изменить сложившийся годами нездоровый образ жизни пациента — сложная задача. Ее решению могут препятствовать индивидуальные особенности пациента, социальная среда и экологические факторы, а также отсутствие должной поддержки со стороны медицинских работников (включая плохой контакт с пациентом, неясные и запутанные советы).

4.3.1. Десять принципов профилактического консультирования

Для того, чтобы помочь пациенту изменить нездоровый образ жизни, необходимо придерживаться следующих принципов профилактического консультирования:

1. Установить хороший контакт с пациентом и добиться согласия на сотрудничество. Позитивное взаимодействие врач-пациент помогает справляться с заболеванием и облегчает переход к здоровому образу жизни. Пациент должен осознать, что усилий только медицинских работников недостаточно для достижения контроля над его заболеванием, необходима его активная позиция. Принятие решений врачом и пациентом в отношении методов лечения, контроля ФР, изменений образа жизни должно быть совместным, желательно при этом вовлечение семьи и ближайшего окружения пациента;

2. Выяснить мнение пациента о причинах его заболевания. Оно может кардинально отличаться от мнения врача. Необходимо расспросить пациента о его отношении к болезни (внутренняя картина болезни), связанных с ней переживаниях и страхах, обстоятельствах повседневной жизни;

3. Выявить имеющиеся у пациента ФР, оценить ССР и, используя Шкалу SCORE, наглядно показать пациенту степень его ССР, а также возможности ее снижения при достижении контроля каждого ФР;

4. Убедительно разъяснить пациенту связь того или иного ФР (и особенно их сочетания) с развитием ССЗ и их осложнений. Аргументами должны служить не расхожие формулы, вызывающие у пациента раздражение (такие как "никотин — это яд"), а современные научные данные, которые должны быть представлены на понятном пациенту языке. Если пациент не понимает связь между поведенческими ФР и своим заболеванием, добиться изменения образа жизни крайне трудно;

5. Выяснить мотивацию пациента к оздоровлению образа жизни. Если мотивация недостаточная, целесообразна дополнительная индивидуальная беседа. Может быть полезным и групповое профилактическое консультирование;

6. Необходимо составить поэтапный план модификации образа жизни. Например, 1 шаг — отказ от курения (2 мес.), 2 шаг — снижение МТ до надлежащей (6 мес.) и т.д. Поэтапная реализация плана облегчает достижение цели — оздоровление образа жизни в целом. При составлении плана модифика-

ции образа жизни необходимо ставить реалистичные задачи. Например, физически неактивным пациентам борьбу с гиподинамией можно начать с расширения двигательного режима в быту (отказ от пользования лифтом и пр.);

7. Если коррекция одного из ФР невозможна по каким-либо причинам, в т.ч. субъективным, например, пациенту не удается отказаться от курения, необходимо уделить большее внимание контролю других ФР;

8. Необходимо регулярно контролировать процесс модификации образа жизни пациента в ходе последующих визитов к врачу. Небольшие последовательные шаги — ключ к долгосрочному изменению поведения;

9. У пациентов с низкой степенью готовности к изменению образа жизни или неоднократно неудавшимися попытками контроля отдельных ФР (например, контроля курения или употребления алкоголя) целесообразно использовать мультидисциплинарный подход — привлекать к консультированию психологов, психотерапевтов, диетологов, наркологов и др.;

10. Лицам с высоким ССР и пациентам с ССЗ рекомендуется проведение группового профилактического консультирования (например, в Школе здорового питания, Школе по отказу от курения, Школе для больных АГ, Школе для больных СД, Школе для больных ИБС и др.). Обучение в Школах обеспечивает эффективную модификацию ФР, улучшение психологического состояния и качества жизни пациентов, а также повышает приверженность к медикаментозному лечению и реабилитации.

Эффективность любых профилактических мероприятий повышается при вовлечении в них семьи пациента. Показано, что члены семьи, особенно супруги, имеют сходные поведенческие привычки. Наличие семейного анамнеза АГ, СД, как правило, бывает тесно связано с поведенческими традициями семьи, в частности, в отношении питания, ФА и пр.

Мужчины среднего возраста, несмотря на наличие явных ФР, редко расположены к коррекции ФР и изменению образа жизни. Как правило, более расположенными к сотрудничеству являются женщины, что целесообразно использовать для убеждения мужчин в необходимости модификации образа жизни и коррекции ФР. Кроме того, следует иметь в виду, что существуют контингенты лиц, у которых проведение профилактических мероприятий затруднительно. Среди них: социально-неблагополучные группы (лица с низким и очень низким доходом, низким уровнем образования); люди, лишенные социальной поддержки (одиноко проживающие люди, потерявшие близких и пр.); люди, находящиеся в состоянии стресса (дома или на работе), психологической дезадаптации и имеющие тревожные и/или депрессивные состояния.

4.3.2. Роль комплексных (мультимодальных) вмешательств

Комбинация знаний и умений различных медицинских работников (врачей, медицинских сестер, психологов, диетологов, реабилитологов и специалистов по спортивной медицине) позволяет проводить мультимодальные поведенческие вмешательства, которые помогают оптимизировать возможности профилактики (класс I, уровень A) [164, 165, 167].

Мультимодальные поведенческие вмешательства особенно важны для лиц с очень высоким ССР. Они должны включать такие компоненты, как оптимизация питания, физические нагрузки, управление стрессом, например, с помощью обучения релаксации, управление МТ, при необходимости, помощь при отказе от курения и консультирование по психологическим ФР (класс I, уровень A). Подобные программы помогают пациентам справляться с болезнью, улучшают приверженность и клинические исходы [168, 169]. Как уже говорилось выше, психологические ФР могут быть барьерами для благоприятных поведенческих изменений, поэтому подобные программы нередко включают их выявление и коррекцию.

Существуют доказательства того, что более интенсивные или длительные вмешательства дают более выраженные и устойчивые результаты в отношении и поведенческих изменений, и прогноза пациентов. Следует также иметь в виду, что некоторым подгруппам пациентов — например, лицам с низким социально-экономическим положением, пожилым людям и женщинам — могут быть необходимы специальные программы, учитывающие их специфические обстоятельства и потребности с точки зрения как предоставляемой информации, так и эмоциональной поддержки [164, 170, 171].

5. Курение

Ключевые положения

- Доказано, что отказ от курения является самой эффективной малозатратной стратегией профилактики ИМ (в т.ч. повторных) и смерти.

- Существуют эффективные подходы к отказу от курения. Среди них: краткое консультирование по отказу от курения, использование никотинзаместительной терапии (НЗТ), варениклина, цитизина, психотерапии.

Потребление табака — один из ведущих предотвратимых ФР НИЗ, обуславливающих 87% смертности населения в России [172]. Курение — вторая, после повышенного систолического АД (САД), причина преждевременной смертности и инвалидности во всем мире [173]. Согласно отчету ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, ~7 млн смертей ежегодно происходит от болезней, связанных с потреблением табака [174]. Ожидаемая продолжительность жизни курильщиков на 20 лет меньше, чем у некурящих [31].

Распространенность курения среди взрослого населения России остается высокой, несмотря на наметившиеся тенденции к снижению за последние годы, и по данным 2021г составляет 21%: 37,4% среди мужчин и 10,1% среди женщин [175]. Распространенность курения высока и среди больных с ССЗ: 15-25% среди больных АГ и ИБС, в т.ч. перенесших вмешательства по реваскуляризации миокарда [176].

Курение вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ССЗ, включая ИБС, ишемический инсульт (ИИ) и ЗПА [177]. У курящих пациентов риск развития острого ИМ и cerebrovasкулярных заболеваний выше более чем в 2 раза, риск ХСН — в 5 раз, риск смерти от этих болезней — в 2-4 раза. Риск развития и смерти от ССЗ повышается с увеличением интенсивности курения и существенно снижается при отказе от курения в возрасте до 45 лет [178]. У курильщиков моложе 50 лет риск ССЗ в 5 раз выше, чем у некурящих [32]. Женщины более чувствительны к воздействию табачного дыма [33]. Риск преждевременной смерти от ИБС среди курящих мужчин в возрасте 40-59 лет и женщин в возрасте 30-69 лет в 3 раза выше по сравнению с некурящими [179].

Взаимосвязь курения и ССЗ обусловлена множеством взаимозависимых патофизиологических механизмов, включая гемодинамические и вегетативные изменения, окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, тромбоз и гиперлипидемию, способствующих повышению жесткости артериальной стенки и образованию АСБ [180-182]. Эти же механизмы лежат в основе повреждающего воздействия аэрозолей электронных сигарет (ЭС) и продуктов нагревания табака [183]. При определенных фенотипах ССЗ курение табака может способствовать раннему развитию атеросклероза у подростков и молодых людей, повышенному риску острого ИМ, инсульта, ЗПА, аневризмы аорты и внезапной смерти [184].

По данным более чем 1 млн наблюдений установлено, что генетическая приверженность к курению связана с повышенным риском развития АССЗ, при этом наиболее выраженная ассоциация, независимая от других ФР, установлена для ЗПА [185].

Нет "безопасных" доз потребления табака. Результаты крупного метаанализа показали, что при курении даже одной сигареты в день риск развития ИБС повышается у мужчин на 48%, у женщин — на 57%, а риск развития МИ — на 25% и на 31%, соответственно [186]. Курение меньшего количества сигарет в день, но в течение более продолжительного времени более опасно, чем более интенсивное курение за более короткий период времени [187].

Опасно не только активное, но и пассивное курение. Некоторые компоненты вторичного и третичного табачного дыма оказывают выраженное токсическое воздействие: даже небольшой, 30-минутный,

период пассивного вдыхания табачного дыма оказывает пагубное влияние на функцию эндотелия и повышает риск острых коронарных событий и госпитализаций [188]. Показана связь между пассивным курением и риском МИ: увеличение риска на 20-30% с вероятной доза-эффект зависимостью [189].

Курение опасно в любой форме, включая потребление бездымного табака [34] и новых форм потребления никотина и табака, коими являются ЭС, вейпы и продукты нагревания табака, в т.ч. с точки зрения риска развития ССЗ [183, 190, 191].

5.1. Отказ от курения

Отказ от курения — самый затратно-эффективный подход в профилактике и лечении кардиоваскулярных заболеваний. Отказ от курения обеспечивает снижение риска ИБС, острых и повторных ИМ, МИ, других НИЗ. Эта мера приводит к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов [192-195]. Прекращение курения уже на первом году после отказа способствует снижению риска смерти от ССЗ на 50%, в то время как пожизненный прием гипотензивных или гиполипидемических препаратов — только на 25-35% и 25-42%, соответственно [195]. Прекращение курения после перенесенного ИМ — самая эффективная профилактическая мера для благоприятного прогноза заболевания: выживаемость на 64% выше, чем у продолжавших курить (95% доверительный интервал (ДИ) 0,58-0,71) [196]. Риск смерти от ИМ начинает быстро сокращаться после отказа от курения: риск повторного инфаркта снижается уже в течение первых 6 мес. [197]. Прекращение курения в течение 3 нед. после тромболитической терапии, ЧКВ или АКШ приравнивает риск повторного инфаркта к риску никогда не куривших [198].

В отдельных случаях прекращение курения может сопровождаться некоторым увеличением МТ — в пределах 5 кг, но это не должно стать препятствием для отказа от курения, польза от которого во многом превышает потенциальные риски, связанные с набором МТ при прекращении курения [199].

Вмешательства по отказу от курения

Курение — комплексная проблема, сочетающая психическую, физическую зависимость и поведенческие расстройства, поэтому и вмешательства по отказу от курения должны сочетать поведенческую поддержку и лечение табачной зависимости (табл. 9).

Организация помощи курящим пациентам осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 26 февраля 2021г № 140н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по прекращению потребления табака или никотинсодержащей продукции, лечению табачной (никотиновой) зависимости, последствий потребления табака или никотинсодержащей продукции" [205].

Таблица 9

Рекомендации по вмешательствам, направленным на прекращение курения [102]

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Необходим отказ от курения, поскольку курение является значимым и независимым ФР АССЗ	I	A	[193, 194]
Курильщикам рекомендуется лечение табачной зависимости в сочетании с наблюдением и поддержкой. В качестве фармакотерапии рекомендуется* никотинзаместительная терапия, варениклин, изолированно или в сочетании	Ia	A	[200-204]
Отказ от курения рекомендуется независимо от набора МТ, т.к. прибавление МТ не снижает эффективности отказа от курения в отношении ССЗ	I	B	[199]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, * — приведены только препараты, зарегистрированные в РФ в качестве средств для отказа от курения.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, МТ — масса тела, НЗТ — никотинзаместительная терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Таблица 10

Очень краткое консультирование по отказу от курения (3С)

"Очень краткий совет" по отказу от курения — 30-секундное вмешательство, при котором врач выявляет курильщика, дает советы как бросить курить и поддерживает при последующих попытках отказа от курения	
• Спросить	курит пациент или нет и зафиксировать факт курения
• Советовать	отказаться от курения
• Содействовать	предложением помощи по отказу от курения

Таблица 11

Краткое консультирование по отказу от курения (5С) [206]

"Краткий совет" по отказу курению — 5-минутное вмешательство, при котором выявляется факт курения, рекомендуется отказаться от курения и предлагается помощь по отказу от курения с последующей поддержкой	
• Спросить	курит ли пациент/потребляет ЭС, и, если да: 1) сколько выкуривает сигарет в день (≤ 10 — 0 баллов; 11-20 — 1 балл; 21-30 — 2 балла; ≥ 31 — 3 балла) и 2) когда выкуривает первую сигарету утром (позже, чем через 60 мин — 0 баллов; 31-60 мин — 1 балл; 6-30 мин — 2 балла; в течение 5 мин — 3 балла). Сумма баллов определяет индекс интенсивности курения (ИИК*), указывающий на степень никотиновой зависимости: (0-1) низкая зависимость; (2-4) средняя зависимость; (5-6) высокая зависимость
• Советовать	как лучше бросить курить и почему это важно для конкретного пациента
• Сверить	готовность отказаться от курения с помощью линейки, предложив оценить свою готовность по шкале от 0-10
• Содействовать	предложением помощи по отказу от курения: — курящим, с готовностью отказаться от курения 0-3 баллов по линейке, предоставить листовку/буклет с контактами и предложить обратиться/направить в кабинет медицинской помощи по отказу от курения, отделение/кабинет медицинской профилактики, центр здоровья; — курящим, с готовностью отказаться от курения 4-10 баллов, предложить поддержку в виде консультирования и фармакотерапию табачной зависимости (при ИИК* ≥ 2) тем, кто готов назначить дату отказа и начать терапию или — направить в кабинет медицинской помощи по отказу от курения, отделение/кабинет медицинской профилактики, центр здоровья для повышения мотивации и фармакотерапии (при ИИК ≥ 2) тех, кто еще не совсем готов к полному отказу от курения
• Составить расписание	Назначить дату следующего приема. Для курильщиков с низкой готовностью отказаться от курения оставить дату открытой

Примечание: * — индекс интенсивности курения [207].

Сокращения: ИИК — индекс интенсивности курения, ЭС — электронные сигареты.

Очень краткое консультирование

Если врач ограничен во времени, рекомендуется предоставить пациенту **очень краткое консультирование (очень краткий совет)** [102] (табл. 10). Занимает примерно 5 мин, заключается в установлении факта курения, аргументированном совете отказаться от курения с указанием конкретных преимуществ для здоровья конкретного пациента и возможностей это сделать и предложении помощи по отказу от курения: для желающих бросить курить — это согласо-

вание конкретного плана действий и последующих визитов (табл. 10).

Краткое консультирование по отказу от курения проводится по схеме 5 "С": спросить, советовать, сверить, содействовать, составить расписание последующих визитов (табл. 11).

Очень краткое и краткое консультирование по поводу курения/употребления никотинсодержащих продуктов, например, ЭС должно предоставляться медработником на всех этапах оказания медицинской помощи:

Таблица 12

Мотивационное консультирование по отказу от курения

Мотивационное консультирование по отказу от курения — 5П — вмешательство, направленное на повышение мотивации и степени готовности курильщика к отказу от курения	
• Причины курения и отказа от курения	Почему пациент курит, что нравится в табаке/курении: обсудить самые значимые для него причины курения и значимые для него причины отказа от курения
• Последствия курения	Что пациент знает о последствиях курения: обсудить наиболее значимые для него последствия. Как аргумент можно использовать данные истории болезни пациента
• Преимущества отказа	Что пациент получит, бросив курить: обсудить наиболее значимые для пациента преимущества отказа от курения. Как аргумент можно использовать данные истории болезни пациента
• Препятствия для отказа	Что мешает бросить курить: обсудить с пациентом все значимые для него препятствия для отказа от курения
• Повтор попыток	Предложить пациенту взвесить все "за" и "против" и предложить повторно оценить готовность к отказу от курения

Таблица 13

Стратегическое консультирование по отказу от курения [206]

Стратегическое консультирование по отказу от курения — вмешательство, направленное на отказ от курения и лечение табачной зависимости для пациентов, готовых отказаться от курения	
• Визит первый до даты отказа от курения	Убедится в готовности пациента отказаться от курения Уточнить степень никотиновой зависимости Обсудить варианты фармакотерапии Назначить дату отказа Назначить выбранный препарат на 2 нед. Обсудить возможные побочные действия препарата, симптомы отмены и как их побороть Дать советы по питанию, режиму отдыха и досуга, социальной поддержке Обсудить опасность потребления ЭС в качестве средства для отказа от курения и/или альтернативы курению табака Обсудить, как избежать срывов Назначить следующий визит через 2 нед., при необходимости оставить возможность контакта по телефону
• Визит второй в день отказа	Обсудить, как проходит лечение, скорректировать при необходимости Обсудить, есть ли побочные действия препарата и как справляться Обсудить, какие возникают симптомы отмены и как с ними справляться Обсудить возможные трудности и как избежать срывов Обсудить возможность социальной поддержки Обсудить возможные "опасные" ситуации в ближайшее время Назначить лечение до следующего визита и день следующего приема
• Серия визитов в течение 12 нед.	Обсудить лечение и успехи в воздержании от курения Скорректировать лечение при необходимости Похвалить за достижения и предупредить как избежать срыва Назначить лечение до следующего визита и следующий прием Продолжать наблюдения 8-12 нед. Если все хорошо, можно консультировать по телефону
• Финальный визит	Поздравить пациента с успехом в отказе от курения Обсудить тактику предупреждения срывов Предложить поддержку при необходимости Напомнить про необходимость избегать воздействия вторичного табачного дыма и ЭС и потребления ЭС Пожелать удачи

Сокращение: ЭС — электронные сигареты.

доврачебном, врачебном, этапе специализированной помощи, в учреждениях стационарной помощи и в санаторно-курортных учреждениях, как часть лечения и/или профилактики профильного заболевания.

Если специалист готов расширить консультацию по отказу от курения в рамках лечения профильного заболевания до примерно 20 мин (5С+), компонент краткого консультирования "Содействие" может быть расширен за пределы 5 мин:

— у пациентов, не совсем уверенных в своей готовности отказаться от курения, рекомендуется

обсуждение важных для пациентов аргументов за и против курения и отказа от курения (мотивационное консультирование);

— у пациентов, готовых отказаться от курения, рекомендуется назначение фармакотерапии и обсуждение стратегий отказа от курения (стратегическое консультирование) [208].

Консультативная помощь, направленная на отказ от курения в объеме Кратких вмешательств (3С/5С/5С+стратегическое/мотивационное консультирование), должна быть предоставлена всем курящим

Алгоритм кратких вмешательств при консультировании курящего пациента: 3"С", 5"С", 5"С+"

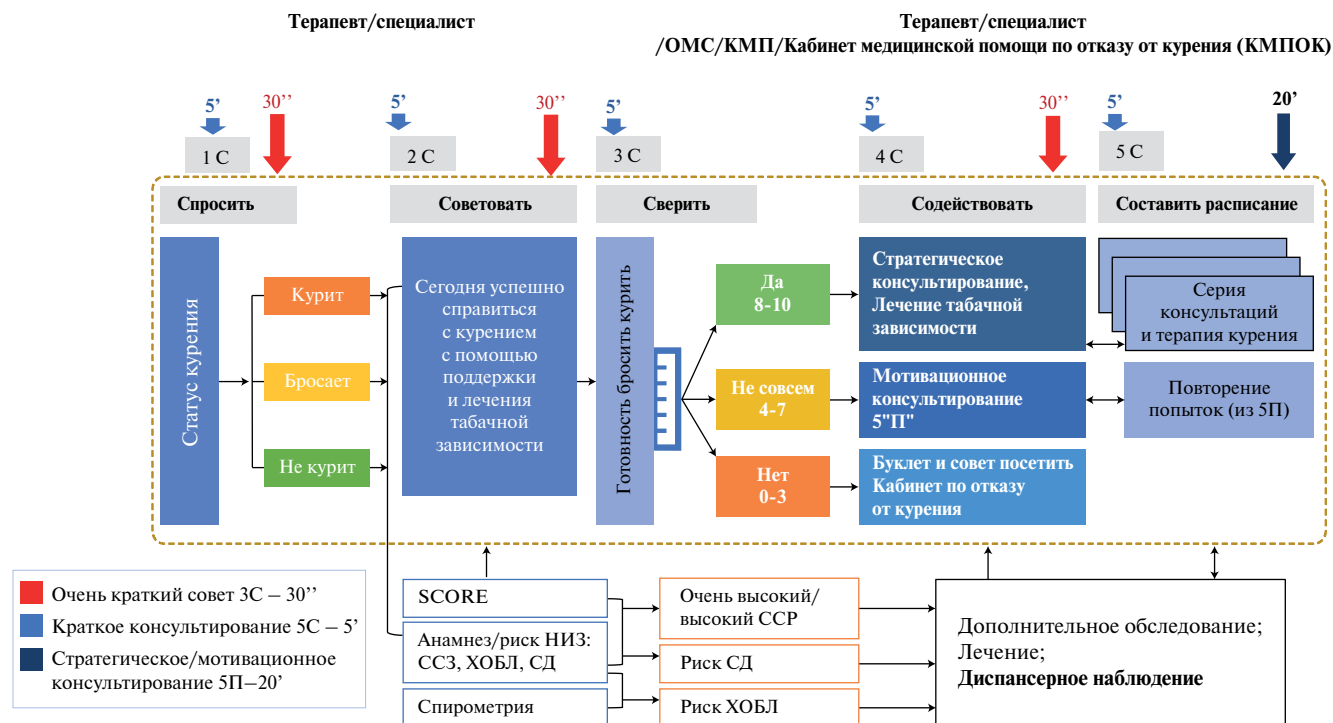


Рис. 7. Схема консультирования курящего пациента.

Сокращения: ОМП — отделение медицинской профилактики, КМП — кабинет медицинской профилактики, НИЗ — неинфекционные заболевания, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

пациентам терапевтом или иным специалистом в рамках лечения профильного заболевания.

Мотивационное консультирование для пациентов, не совсем готовых бросить курить, направлено не на немедленный отказ от курения, а на повышение мотивации и степени готовности пациентов к отказу от курения, на выявление и преодоление амбивалентного отношения пациента к собственной привычке курения, пересмотр своих ценностей и приоритетов, преодоление неуверенности в своих силах отказаться от курения. Мотивационное консультирование проводится по принципу 5 "П": выявление причин, последствий курения, преимуществ, препятствий для отказа от курения и повторение попыток отказаться от курения (табл. 12) [205].

Стратегическое консультирование для пациентов, готовых отказаться от курения, — это профессиональная поддержка, направленная на помощь мотивированным пациентам, поиск наилучшего решения для прекращения курения, преодоления возникающих на пути отказа от курения преград, подбора наиболее подходящей фармакотерапии по отказу от курения и преодоления симптомов отмены при их возникновении в процессе лечения (табл. 13).

Алгоритм консультирования курящего пациента представлен на рисунке 7 [206, 207].

Эффективность краткого и углубленного консультирования по отказу от курения

Проведенные ранее исследования показывают, что применение только краткого консультирования способно обеспечить отказ от курения у 3% пациентов [209], применение углубленного индивидуального консультирования в 1,5 раза эффективнее по сравнению с кратким консультированием [210]. Более интенсивная поддержка увеличивает вероятность отказа от курения [211]. Сочетание консультативной поддержки с фармакотерапией более эффективно с точки зрения увеличения вероятности отказа от курения, по сравнению с кратким советом или обычным приемом специалиста [212]. Оказание консультативной поддержки лично или по телефону лицам, принимающим фармакотерапию от табачной зависимости, имеет весьма важное значение: увеличение количества сеансов и/или интенсивности консультирования может повысить вероятность отказа от курения у этих пациентов от 10 до 15%, как показывают обобщенные результаты 45 исследований [213].

Фармакотерапия табачной зависимости

Лекарственные препараты (ЛП) для лечения табачной зависимости, обладающие доказательной базой, включают НЗТ, варениклин, цитизин и бупропи-

Таблица 14

**Рекомендуемые дневные и курсовые (месячные) дозы препаратов
для лечения никотиновой зависимости**

АТХ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочные дневные дозы	Эквивалентные курсовые дозы
Никотинзаместительная терапия	Никотиновый пластырь (5 мг, 10 мг, 15 мг в саше)	1-2 раза/сут.	20-30 мг	600-900 мг
	Жевательная резинка (2 мг, 4 мг в подушечке)	5-10 раз/сут.	20-30 мг	600-900 мг
	Ингалятор (10 мг в картридже)	2-5 раз/сут.	20-30 мг	600-900 мг
Антиникотиновый препарат	Варениклин таблетки (0,5 мг и 1,0 мг)	1-2 раза/сут. (по схеме)	1-2 мг	80-120 мг
	Цитизин (1,5 мг)	1-6 раз/сут. (по схеме)	1,5-3 мг	151,5-166,5 мг

Сокращение: АТХ группа — анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

он (последний в России не зарегистрирован как препарат для лечения табачной зависимости) [200, 214].

Препараты НЗТ в России представлены в форме трансдермальных никотиновых пластырей, жевательной резинки, подъязычных таблеток и ротового спрея. Все формы эффективны для лечения табачной зависимости. НЗТ удваивает шансы курящих в успешном преодолении курения [215]. Комбинирование разных лекарственных форм НЗТ: например, препаратов медленного и длительного действия (пластыри) с препаратами быстрого и короткого действия (жевательные резинка и таблетки) может увеличить вероятность отказа от курения от 2 до 3 раз по сравнению с теми, кто не получал лекарственной терапии [216], комбинация разных форм НЗТ — более эффективна, чем НЗТ в моноформе [201]. Применение НЗТ не сопровождается побочными эффектами у пациентов с АССЗ [202], но доказательства эффективности НЗТ не во всех исследованиях убедительны [203].

Варениклин — частичный агонист и антагонист никотиновых рецепторов. Увеличивает вероятность успешного отказа от курения в 2-3 раза в течение года [204]. Варениклин в 3 раза более эффективен в сравнении с плацебо, более эффективен по сравнению с НЗТ в моноформе и бупропионом, но имеет одинаковую эффективность по сравнению с комбинацией разных форм НЗТ [216].

Варениклин, бупропион и НЗТ не повышают риск серьезных сердечно-сосудистых побочных эффектов во время или после лечения [217].

Цитизин — частичный агонист с высокой связывающей способностью к альфа-4 бета-2 никотиновым ацетилхолиновым рецепторам [218, 219]. Первый зарегистрированный препарат для лечения табачной зависимости более экономичен, по сравнению с варениклином. У курильщиков ≥ 15 сигарет в день цитизин увеличивает уровень 6-12 месячного продолжительного воздержания от табака на 6% пункта по сравнению с плацебо [218]. По данным метаанализа, эффективность цитизина сравнима с другими фар-

макологическими препаратами, правда, с большими побочными желудочно-кишечными явлениями [220].

Ориентировочные месячные курсовые дозы препаратов представлены в таблице 14.

ЭС

Несмотря на то, что ЭС и электронные системы нагревания табака позиционируются производителями как возможные средства для отказа от курения, нет убедительных данных, что они могут использоваться в этом качестве, в силу их свойства вызывать и поддерживать стойкую никотиновую зависимость. Исследования в этой области, сравнивающие ЭС с НЗТ, недокзательны [221, 222]. Они показали, что тот небольшой процент курящих, кому и удавалось отказаться от курения с помощью ЭС, в дальнейшем от них не отказывались и становились потребителями ЭС. Те, кому не удавалось отказаться от табака, в большинстве своем становились "двойными" курильщиками. Потребление ЭС небезопасно для сердечно-сосудистой системы [223] и легких: приводит к нарастанию симптомов хронического бронхита, более частым обострениям и более стремительному снижению функции легких и не приводит к отказу от курения, как показали исследования [224]. ЭС опасны с точки зрения приобщения детей к процессу курения [225, 226], поэтому их использование с целью отказа от курения не представляется целесообразным.

5.2. Вмешательства на популяционном уровне

Основной популяционной мерой профилактики потребления табака и связанных с ним ССЗ и других НИЗ — является законодательное регулирование табака и иных никотинсодержащих продуктов. Потребление табака в России, также как его производство, оборот и продажи, регулируется Федеральным законом "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции" от 23.02.2013 № 15-ФЗ [227] в последней редакции, в связи с принятием

Таблица 15

Рекомендации по питанию и потреблению алкоголя

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Здоровое питание рекомендуется всем и является основой профилактики ССЗ	I	A	[239, 240]
Рекомендуется использование средиземноморского типа питания или его аналогов для снижения риска ССЗ	I	A	[241, 242]
Рекомендуется замена насыщенных жиров на ненасыщенные с целью снижения риска ССЗ	I	A	[243-247]
Рекомендуется ограничение употребления пищевой соли для снижения АД и риска ССЗ	I	A	[248]
Рекомендуется потребление большего количества растительной пищи, богатой клетчаткой, включая цельнозерновые продукты и крупы, фрукты, овощи, бобовые и орехи	I	B	[249, 250]
Рекомендуется потребление рыбы, преимущественно жирных сортов, как минимум 1 раз в неделю и ограничение потребления (переработанного) мяса	I	B	[94, 251-253]
Рекомендуется ограничить потребление простых углеводов, в особенности сахаросодержащих напитков, потребление простых углеводов не должно превышать 10% от суточной калорийности рациона	I	B	[254, 255]
Рекомендуется ограничить потребление алкоголя, доза алкоголя не должна превышать 100 г в нед.*	I	B	[256-258]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, * — прием алкоголя для профилактики ССЗ не рекомендуется.

Сокращения: АД — артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Федерального закона от 31.07.2020 № 303-ФЗ [228], приравнивающего все никотинсодержащие продукты (ЭС, вейпы, продукты нагревания табака) к обычной табачной продукции по нормативному регулированию. Закон направлен на реализацию задач Концепции "Осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иных никотинсодержащих продуктов до 2035 года и дальнейшую перспективу" и выполнение Плана мероприятий Концепции от 30.04.2021г № 1151-р, который обозначил пакет программных действий, направленных на реализацию новой антитабачной Концепции в РФ [229]. Закон представляет комплекс мер, направленных на снижение спроса на табачную продукцию и сокращение предложений табака, в соответствии с положениями Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе с табаком, включая основные затратно-эффективные меры MPOWER. Эти меры включают:

— *Запрет курения на отдельных территориях, в помещениях и на объектах*, направленный на охрану здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма;

— *Организацию и оказание гражданам медицинской помощи*, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака;

— *Регулирование состава и раскрытия состава табачных изделий*, установление требований к упаковке и маркировке, размещение текстовых и графических предупреждений о вреде табака на пачках сигарет;

— *Просвещение населения и информирование о вреде потребления табака* и вредном воздействии окружающего табачного дыма, целесообразности отказаться от курения;

— *Запрет рекламы и стимулирования* продажи табака, спонсорства табака;

— *Ценовые и налоговые меры*, направленные на сокращение спроса на табачные изделия, снижение доступности табачной продукции.

Обязательны такие меры, как ограничение торговли табачными изделиями, запрет продажи табачных изделий несовершеннолетним и несовершеннолетними.

Эти меры в комплексе и по отдельности могут повлиять на динамику распространенности потребления табака, а также на снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с курением, в частности АССЗ [230-232]. Доказана эффективность реализации законодательных мер по снижению распространенности курения [233] в отношении снижения госпитализаций (по поводу ИМ на 3,5%, стенокардии на 16,6%) и смертности от острых коронарных состояний в России [234, 235]. При этом чем полнее реализация антитабачных законодательных мер в субъектах РФ, тем более выражено снижение распространенности курения в этих субъектах. Из отдельных мер антитабачной политики наиболее значимый вклад в снижение распространенности курения вносят: реализация налогово-ценовых мер ($\beta = -0,485$; $p = 0,011$), информационной политики ($\beta = -2,388$; $p = 0,008$) и оказания медицинской помощи по отказу от курения ($\beta = -0,897$; $p = 0,097$) [233].

6. Питание

Ключевые положения

• *Здоровое питание — это питание, которое отвечает требованиям безопасности и создает условия для физического и интеллектуального развития, жизнедеятельности человека и будущих поколений* [236, 237].

• *Соблюдение принципов здорового питания способствует снижению риска ССЗ, профилактике НИЗ,*

Таблица 16

Характеристики здорового питания

Рекомендуется преимущественно пища растительного, а не животного происхождения
Насыщенные жирные кислоты должны составлять <10% суточной энергетической ценности рациона, они заменяются на ПЖК, МЖК и сложные углеводы цельнозерновых продуктов и круп
По возможности следует свести к минимуму потребление транс-изомеров жирных кислот, полностью исключив их поступление из переработанных пищевых продуктов (пищевых продуктов промышленного происхождения)
<5 г пищевой соли в день
30-45 г пищевых волокон в день, предпочтительно из цельнозерновых продуктов и круп
≥200 г фруктов в день (≥2-3 порции)
≥200 г овощей в день (≥2-3 порций)
Рекомендуется снизить потребление красного мяса до 350-500 г в нед., в особенности потребление переработанного мяса
Рекомендуется употреблять рыбу 1-2 раза в нед., особенно жирную
30 г несоленых орехов в день
Не рекомендуется употреблять алкоголь для профилактики ССЗ. Тем, кто употребляет алкоголь, рекомендуется снизить его потребление.
При употреблении алкогольных напитков доза не должна превышать 100 г в пересчете на этиловый спирт в нед. Безопасных доз алкоголя не существует
Не рекомендуется употреблять сахаросодержащие напитки, безалкогольные сладкие напитки и фруктовые соки

Сокращения: МЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

укреплению здоровья и достижению активного долголетия;

• В целях профилактики ССЗ и других наиболее распространенных НИЗ, связанных с питанием, рекомендуется снижать потребление критически значимых неблагоприятных для здоровья пищевых веществ (пищевой соли, добавленных сахаров, насыщенных жиров, трансизомерных жирных кислот) [238].

• Энергетическая ценность, макро- и микронутриентный состав индивидуального рациона зависят от индивидуальных особенностей человека (возраст, пол, образ жизни и уровень ФА). Другие характеристики рациона, например, набор пищевых продуктов и блюд, могут зависеть от пищевых предпочтений, доступности пищевых продуктов, культурных особенностей, традиций, обычаев (табл. 15).

Питание влияет на риск ССЗ преимущественно опосредованно через ФР ССЗ, такие как повышение уровней атерогенных липидов, АД, МТ и СД [239, 240]. В таблице 16 приведены характеристики здорового питания.

Жирные кислоты

При снижении потребления насыщенных жирных кислот (НЖК) и их замене на полезные макро-нутриенты риск ИБС снижается. Такой же эффект наблюдается при замене в рационе мясных и молочных продуктов [94, 245]. При изокалорийной замене пищевых насыщенных жиров на полиненасыщенные жирные кислоты (ПЖК), мононенасыщенные жирные кислоты (МЖК) и, в меньшей степени, на сложные углеводы из цельнозерновых продуктов и круп наблюдается уменьшение риска ИБС (на 25%, 15% и 9%, соответственно) [246, 247].

Снижение потребления НЖК до уровня <10% от суточной энергетической ценности рациона способ-

ствует снижению ССР [243]. Однако снижение уровня ХС ЛНП при замене в рационе насыщенных на полиненасыщенные жиры у людей с ожирением может быть менее выраженным (на 5,3%), чем у людей с нормальной МТ (на 9,7%) [259].

Транс-изомеры жирных кислот (ТИ ЖК) наиболее атерогенны. Они негативно влияют на уровни липидов: повышают уровни ОХС, ХС ЛНП и снижают уровни ХС ЛВП, являются ФР ожирения, СД, воспалительных процессов в организме и болезни Альцгеймера [21, 260]. В среднем, увеличение потребления ТИ ЖК на 2% от суточной энергетической ценности рациона приводит к повышению риска ИБС на 23% [261]. ТИ ЖК присутствуют в основном в продуктах, содержащих промышленно переработанные, гидрогенизированные масла (твердые сорта маргарина, чипсы, кексы, бисквиты и др.). Потребление ТИ ЖК не должно превышать 1% от суточной энергетической ценности рациона [238]. Соблюдение рекомендаций по сокращению потребления насыщенных жиров сопровождается уменьшением потребления ХС с пищей.

НЖК содержатся в основном в животных жирах, пальмовом и кокосовом маслах, ненасыщенные жирные кислоты — в растительных маслах: МЖК — в оливковом, рапсовом и соевом маслах, а ПЖК — в кукурузном, подсолнечном и льняном маслах. В зависимости от конформационной структуры молекулы и места нахождения двойной связи ПЖК подразделяются на 2 основных семейства — омега-3 и омега-6. Важнейшие не синтезируемые организмом ПЖК — это α-линоленовая (омега-3), линолевая и арахидоновая (омега-6) кислоты. Омега-3 жирные кислоты: эйкозапентаеновая и докозагексаеновая содержатся в рыбьем жире и жирной рыбе,

α -линоленовая в льняном масле. ПЖК являются эссенциальными нутриентами, для баланса гормональных, обменных и клеточных процессов необходимо одновременное поступление в организм ПЖК обоого типа в определенном соотношении. Физиологическая потребность для взрослых составляет 5-8% от калорийности суточного рациона для омега-6 и 1-2% — для омега-3. Оптимальное соотношение в суточном рационе омега-6:омега-3 жирных кислот должно составлять 5-10:1. Высокое потребление ПЖК, особенно омега-3, улучшает функциональное состояние оболочек клеток и их субклеточных структур, способствует меньшей агрегации тромбоцитов, большей пластичности эритроцитов и миграционной способности лейкоцитов, высокой инсулиночувствительности печеночных и мышечных клеток, лучшему восприятию импульсов кардиомиоцитами. В этой связи омега-3 жирные кислоты обладают антитромботическим, гиполипидемическим, антиаритмогенным и противовоспалительным действием [21].

Рекомендуется 1-2 раза в нед. потреблять рыбу, желательно жирных сортов.

В клинических и эпидемиологических исследованиях установлено, что соблюдение средиземноморского типа питания с большим содержанием МЖК (оливковое масло), омега-3 жирных кислот (морские продукты), овощей и фруктов способствует снижению уровня ХС, показателей коагуляции крови (фактора VII и ингибитора активатора плазминогена тип 1), а также ССР и показателей смертности [21, 241, 262, 263].

Натрий, калий, витамины

Сокращение потребления натрия может способствовать снижению САД в среднем на 5,8 мм рт.ст. у пациентов с АГ и на 1,9 мм рт.ст. у пациентов с нормальным АД [248].

При изучении диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) показана дозозависимая взаимосвязь между сокращением потребления пищевой соли и снижением уровня АД [264]. По данным метаанализа, сокращение потребления пищевой соли на 2,5 г/сут. привело к снижению риска атеросклеротических ССО на 20% (ОР 0,8) [248]. Ведутся споры вокруг того, что кривая зависимости между низким потреблением соли и частотой АССЗ может иметь U- или J-образную форму [265]. Наличие сопутствующих заболеваний и недостаточности питания (недоедания) могут являться причинами как низкого потребления пищи и пищевой соли, так и повышения частоты АССЗ [248, 266, 267]. В целом данные свидетельствуют о целесообразности снижения потребления пищевой соли для профилактики ИБС и инсульта. Обсуждается возможность замены пищевой соли на пищевую соль с пониженным содержанием натрия (в т.ч. содержащую калий и магний) с целью

снижения АД, а также с целью снижения сердечно-сосудистых катастроф в популяции высокого риска [268-270].

В большинстве западных стран потребление пищевой соли высокое (~9-10 г/сут.), так же, как и в РФ (~8-11 г/сут.) [271], тогда как рекомендуемый максимальный уровень не превышает 5 г/сут., а оптимальный — 3 г/сут. Уменьшение потребления соли может быть достигнуто как за счет выбора пищевых продуктов и блюд при формировании рациона (например, за счет сокращения потребления переработанных пищевых продуктов, готовых блюд и полуфабрикатов), так и за счет изменения рецептуры пищевых продуктов и блюд со снижением содержания в них пищевой соли и натрия. Пациентам следует рекомендовать не досаливать пищу при ее приготовлении и в процессе еды.

Сахар и сладкие напитки

Регулярное употребление сладких напитков (2 порции в день по сравнению с 1 порцией в мес.) ассоциировано с повышением риска ИБС на 35% у женщин (Nurses' Health Study), тогда как напитки, содержащие заменители сахара, не влияют на частоту ИБС. В когорте EPIC (Европейское проспективное исследование рака и питания) потребление как сахаросодержащих, так и искусственно подслащенных безалкогольных напитков было связано с повышением общей смертности, при этом последние были также связаны с повышением частоты ССЗ [254]. Согласно рекомендациям ВОЗ, потребление углеводов (моно- и дисахаридов) не должно превышать 10% суточной энергетической ценности рациона, включая добавленные сахара и сахара, имеющиеся во фруктах и фруктовых соках [255]. Избыток простых углеводов (простых сахаров) повышает калорийность рациона, что чревато накоплением избыточного жира, тем более, что раздражая β -клетки поджелудочной железы, сахара стимулируют выработку инсулина, который не только повышает аппетит, но и способствует превращению сахаров в жиры и их накоплению. Простые углеводы имеют высокий гликемический индекс (показатель влияния продуктов питания после их употребления на уровень глюкозы в крови). Существенное потребление углеводов с высоким гликемическим индексом (≥ 50) вызывает повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение ХС ЛВП, а также является ФР ожирения, СД и ИБС [21, 272].

Пищевые волокна. Овощи, фрукты, бобовые

Метаанализ исследований, проведенных в 8 странах Европы (EPIC-Heart study), показал, что дополнительный прием каждой порции фруктов (77 г) и овощей (80 г) в день снижал риск ИБС на 4% и МИ на 5% [273], в то же время не наблюдалось дальнейшего снижения общей смертности при приеме >5 порций овощей и фруктов в день [274]. В другом метаанализе установлено уменьшение риска инсульта

на 11% при употреблении 3-5 порций фруктов и овощей в день и на 26% при употреблении более чем 5 порций (по сравнению с употреблением <3 порций) [275, 276]. Одна порция зернобобовых в день уменьшает уровень ХС ЛНП (на 0,2 ммоль/л) и снижает риск ИБС [277, 278].

В овощах и фруктах содержатся витамины группы В, С и минералы: магний, калий и кальций, влияющие на обмен веществ и сосудистую стенку, а также станола и стеролы, которые конкурируют с ХС в процессе всасывания из кишечника. Рекомендуемая суточная норма станолов и стеролов 300 мг, со специализированными пищевыми продуктами — до 2 г. Овощи и фрукты являются основными поставщиками растительных пищевых волокон: до 2 г на 100 г продукта, в ягодах чуть больше — 3-5 г на 100 г продукта, в сухофруктах — 5-7 г на 100 г продукта. Особенно много пищевых волокон, как растворимых, так и нерастворимых, в бобовых, например, фасоли (10 г на 100 г продукта) [279, 280]. Растворимые пищевые волокна (пектин, камедь) тормозят всасывание и выводят из организма ХС и токсические вещества. А нерастворимая клетчатка (целлюлоза, гемицеллюлоза), содержащаяся в отрубях, снижает постпрандиальную гипергликемию. Пищевые волокна поступают и из зерновых продуктов — хлеба и каш [21, 281, 282].

Каждое увеличение потребления пищевых волокон на 7 г/сут. приводит к снижению риска ИБС на 9% (отношение рисков (ОР) 0,91) [283]. Увеличение потребления пищевых волокон на 10 г в день связано с уменьшением риска МИ на 16% (ОР 0,84) и риска СД 2 типа на 6% (ОР 0,94) [284, 285]. Высокий уровень потребления пищевых волокон может способствовать уменьшению постпрандиальной гипергликемии после приема пищи с высоким содержанием углеводов, а также к снижению уровня ТГ [285].

Потребление калия, например, в составе фруктов и овощей, благоприятно влияет на уровни АД и снижает риск инсульта (ОР 0,76) [286].

В обсервационных исследованиях показано, что риск АССЗ снижается при приеме витаминов А и Е. Однако интервенционные исследования не подтвердили эти данные. Кроме того, по результатам клинических исследований, назначение витаминов группы В (В₆, фолиевая кислота и В₁₂), С и D не оказывало положительного влияния [287, 288].

За счет содержания пищевых волокон в виде нерастворимой целлюлозы и гемицеллюлозы цельнозерновые продукты обладают низким гликемическим индексом и не повышают резко уровень глюкозы в крови. Пищевые волокна (особенно водорастворимые δ -глюканы овса и ячменя) уменьшают всасывание ХС, кроме того, за счет усиления моторики желудочно-кишечного тракта и желчегонного эффекта, они способствуют выведению ХС из организ-

ма. Цельнозерновые продукты являются источником необходимых организму растительных белков, а также сложных углеводов за счет содержащегося в них крахмала. Богатые витаминами клеточные оболочки цельных зерен снабжают организм витаминами группы В, которые играют важную роль в обменных процессах и функционировании сердечно-сосудистой и нервной систем [21].

Алкоголь

Не рекомендуется употреблять алкогольные напитки для профилактики ССЗ. Безопасных доз алкоголя не существует. Употребляющим алкоголь людям рекомендуется снизить его потребление.

Потребление спиртных напитков не должно превышать 100 г в пересчете на этиловый спирт в нед. Этот уровень одинаков для мужчин и для женщин [256]. Употребление алкоголя в дозах, превышающих этот уровень, сопровождается сокращением продолжительности жизни.

Пересчет этилового спирта в количество порций алкогольных напитков зависит от их вида и размера порции. Стандартные порции в разных странах отличаются, но, как правило, в одной порции содержится от 8 до 14 г этилового спирта (12 г (18 мл) этанола приблизительно соответствует 330 мл пива (содержащего ~5% этанола) или 150 мл вина (~12% этанола), или 45 мл крепких напитков (~40% этанола)).

Согласно результатам эпидемиологических исследований, более высокое потребление алкоголя почти линейно связано с повышением риска всех подтипов МИ, ИБС, сердечной недостаточности (СН) и нескольких менее распространенных подтипов ССЗ и почти логарифмически связано с более низким риском развития ИМ [256]. Более того, исследования с менделевской рандомизацией не подтверждают возможную протективную роль умеренных доз алкоголя в отношении АССЗ по сравнению с полным отказом от алкоголя, подтверждая, что самый низкий риск сердечно-сосудистых исходов наблюдается у лиц, не употребляющих алкоголь, и что любое количество алкоголя способствует повышению АД и ИМТ [257, 258]. Эти данные ставят под сомнение концепцию об обязательном снижении риска ССЗ на фоне умеренного потребления алкогольных напитков.

6.1. Некоторые продукты

6.1.1. Мясо

Как с точки зрения здоровья, так и с экологической точки зрения рекомендуется ограничение потребления мяса, особенно переработанного [249]. Сокращение потребления красного мяса может оказывать незначительное влияние или вообще не влиять на основные кардиометаболические исходы [251]. Однако замена красного мяса высококачественной растительной пищей (например, орехами,

соей и бобовыми) действительно позволяет снизить уровни ХС ЛНП [94]. Недавний анализ показал, что более высокое потребление красного мяса связано с повышением риска АССЗ (на 7% для переработанного мяса и на 3% для непереработанного мяса) [252].

При ограничении потребления переработанного мяса уменьшается потребление пищевой соли. Рекомендуется в течение недели периодическая замена красного мяса на белое мясо птиц, рыбу или бобовые (фасоль, чечевицу, сою и др.). Потребление колбас и других гастрономических мясных изделий лучше свести к минимуму.

6.1.2. Рыба

Исследования показывают, что употребление в пищу рыбы, особенно богатой ПЖК, хотя бы 1 раз в нед. снижает риск ИБС на 16% [253], а употребление рыбы 2-4 раза в нед. уменьшает риск инсульта на 6% [289]. Наибольший риск наблюдался при отсутствии рыбы в рационе или очень низком ее потреблении. По результатам нескольких метаанализов и недавнего Кокрановского обзора не было подтверждено положительное влияние рыбьего жира (в виде биологически активных добавок) на сердечно-сосудистые исходы и/или смертность, однако наблюдалось снижение риска ССО на 7% [290, 291]. Метаанализ 13 исследований включал результаты исследований VITAL (исследование витамин D и омега-3), ASCEND (исследование ССО при СД) и REDUCE-IT (уменьшение ССО при приеме эйкозапентаэтила, интервенционное исследование) [292]. По результатам данного анализа, при исключении данных исследования REDUCE-IT, прием рыбьего жира сопровождался снижением общей смертности от АССЗ (ОР 0,97) и смертности от ССЗ (ОР 0,92) [292]. Включение данных REDUCE-IT (в исследование включались участники с высоким уровнем ТГ, сравнивались очень высокие дозы эйкозапентаэновой кислоты и минеральное масло в качестве плацебо) усилило результаты [292]. Однако это единственное исследование, в котором изучалась высокая доза эйкозапентаэтила, и также подвергается сомнению корректность выбора плацебо в данном исследовании. Недавнее исследование STRENGTH (исследование долгосрочных результатов оценки резидуального риска на фоне применения статинов с эйкозапентаэновой и докозагексаэновой кислотами у пациентов с высоким ССР и гипертриглицеридемией) не смогло продемонстрировать преимуществ комбинированного препарата эйкозапентаэновой и докозагексаэновой кислот [293].

6.1.3. Яйца

В отношении яиц нет единого мнения, данные систематических обзоров и метаанализов противоре-

чивы. Так, метаанализ показал, что потребление яиц ассоциировано со снижением риска ИМ и отсутствием влияния на риск ИБС [294]. Наблюдение за 21275 участниками Physicians' Health Study в течение 20 лет выявило, что потребление 1-2 и более яиц в день (≥ 7 в нед.) повышает риск развития ХСН в 1,28 и 1,64 раза, соответственно (по сравнению с потреблением <1 яйца в нед.) [295]. В то же время в более позднем метаанализе был показан менее выраженный риск развития ХСН (ОР 1,25; ДИ 1,12-1,39, $p=0,00$) при потреблении ≥ 1 яйца в день [296].

Известно, что люди имеют различную чувствительность к ХС, содержащемуся в пище, и уровень ХС в крови по-разному реагирует на поступление пищевого ХС. Более того, яйца помимо ХС (186 мг в 1 яйце) содержат фосфолипиды, которые стимулируют синтез антиатерогенных apoA гликопротеинов из проатерогенных apoB гликопротеинов и повышают уровень ХС ЛВП, а также витамины и антиоксиданты — лютеин и зеаксантин, особенно необходимые для лиц с заболеваниями сетчатки глаза и хрусталика [126]. Рекомендации по потреблению яиц должны быть дифференцированы для разных групп пациентов и учитывать соотношение польза/риск.

Лицам с гиперхолестеринемией и ССЗ рекомендуется потреблять до 2-3 яиц (яичных желтков) в нед.

6.1.4. Орехи

Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что употребление разных орехов в количестве 30 г/сут. снижает риск АССЗ приблизительно на 30% [277]. И бобовые, и орехи содержат пищевые волокна и другие биологически активные вещества [278].

Рекомендуется ежедневно потреблять 30 г различных видов орехов.

6.1.5. Кофе

Нефильтрованный кофе содержит кафестол и кавеол, которые способствуют повышению уровня ХС ЛНП. Потребление ≥ 9 порций нефильтрованного кофе в день может быть связано с повышением риска смертности от АССЗ на 25% [297].

Умеренное потребление кофе (3-4 чашки в день) скорее всего не представляет опасности, и, вероятно, даже может оказывать благоприятное влияние на здоровье [298].

6.2. Модели питания (пищевые паттерны)

В настоящее время считается, что наиболее эффективным с точки зрения профилактики является изменение модели питания в целом на постоянной основе. Наиболее известная модель питания с доказанной эффективностью — это средиземноморская диета. Средиземноморская диета включает потребление большого количества фруктов, овощей, бобовых,

цельнозерновых продуктов, рыбы и оливкового масла, умеренное потребление алкоголя и низкое потребление красного мяса, молочных продуктов и НЖК. Приверженность средиземноморской диете связана с сокращением риска ССЗ и сердечно-сосудистой смертности на 10% и снижением смертности от всех причин на 8% [241]. Применение средиземноморской диеты, обогащенной орехами, в течение 5 лет снижало риск АССЗ на 28%, а средиземноморской диеты, обогащенной оливковым маслом первого отжима, — на 31% [242].

Кроме того, переход от рациона питания с высоким содержанием пищевых продуктов животного происхождения к преимущественно растительному рациону может снизить риск АССЗ [249].

7. Избыточная масса тела и ожирение

Ключевые положения

- Избыточная МТ и ожирение повышают общую и сердечно-сосудистую смертность.

- Оптимальная МТ у лиц в возрасте до 60 лет соответствует ИМТ 20–25 кг/м², при котором отмечаются наиболее низкие показатели общей смертности. Для лиц старше 65 лет оптимальны более высокие значения ИМТ, чем для лиц молодого и среднего возраста.

- Коррекция избыточной МТ и поддержание оптимальной МТ оказывают благоприятный эффект на кардиометаболические ФР и ССР.

Ожирение является ФР ССЗ [299] и ассоциировано с повышением общей смертности [300]. Абдоминальное ожирение повышает риск развития ССЗ [301]. ССЗ являются ведущей причиной сокращения продолжительности здоровой жизни DALY (количество потерянных лет здоровой жизни) у людей с высокими значениями ИМТ (≥ 25 кг/м²) [302].

В РФ отмечается рост распространенности ожирения, повышение общей и первичной заболеваемости ожирением во всех возрастных группах [303, 304]. По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения составляет 29,7% в общей популяции [305]: 30,8% среди женщин и 26,9% — мужчин; распространенность абдоминального ожирения — 38,4% и 24,3%, соответственно [53, 54, 306]. Распространенность ожирения и абдоминального ожирения в возрастной группе 25–64 лет повышается с возрастом [307]. По сравнению с 1993г распространенность ожирения среди женщин увеличилась на 3%, а среди мужчин — более чем в 3 раза [308]. По данным исследования EUROASPIRE IV, в российской когорте госпитальной ветви (пациенты с ИБС, перенесшие ОКС или реваскуляризацию миокарда) у 93% участников был ИМТ ≥ 25 кг/м², при этом у 51% было диагностировано ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), а у 63% — абдоминальное ожирение [309]. В ветви первичного звена (лица с высоким ССР, но без клинических проявле-

ний атеросклероза) избыточная МТ, ИМТ ≥ 30 кг/м² и абдоминальное ожирение отмечались, соответственно, у 86,6%, 56,5% и 63,1% российских участников [310]. При наличии ожирения риск ССЗ повышается как за счет ассоциации с основными традиционными ФР, так и за счет других механизмов [102].

Рост ожирения среди населения сопровождается увеличением распространенности ассоциированных с ним осложнений и заболеваний, таких как АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), ИБС, остеоартроз, желчнокаменная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и жировое повреждение поджелудочной железы, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), сексуальная дисфункция и низкий уровень тестостерона, тромбофлебит, глубокие венозные тромбозы, мочекаменная болезнь и подагра [21].

Для ожирения характерны системное воспаление и протромботические состояния, к его последствиям также относят микроальбуминурию, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развитие ССО, ХСН и ФП [21, 102].

7.1. Ожирение и смертность. "Парадокс ожирения"

За последние десятилетия во всем мире у детей, подростков и взрослых значительно увеличился ИМТ — показатель, рассчитываемый как МТ (в кг), разделенная на рост (в м²) [27]. На основании исследований с менделевской рандомизацией установлено наличие линейной зависимости между значениями ИМТ и смертностью у некурящих и J-образной — у постоянных курильщиков [29], кроме того описано, что в ряде случаев нелинейная зависимость может быть U-образной (в общей группе, при коротком периоде наблюдения, и др.) [52]. По данным метаанализов, минимальные значения общей смертности наблюдаются при значениях ИМТ от 20 до 25 кг/м² [30, 52, 311]. В российских исследованиях отмечен более низкий уровень общей смертности среди лиц 37–74 лет, имеющих ИМТ 24,0–26,9 кг/м² [312].

Если в популяционных исследованиях избыточная МТ и ожирение определенно связаны с более высокими показателями общей и сердечно-сосудистой смертности, то при анализе смертности в некоторых группах пациентов картина выглядит противоречивой. Так, в ряде исследований показано, что высокие значения ИМТ ассоциированы с более низкой смертностью у больных с ИБС, в т.ч. перенесших ИМ [313], другие ОКС и вмешательства по реваскуляризации миокарда, у больных с периферическим атеросклерозом [314–317], ХСН [30, 300, 318], СД [319–321]. По данным систематических обзоров,

Таблица 17

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997г с дополнением)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²) Для европеоидной популяции	ИМТ (кг/м ²) Для азиатской популяции	Риск сопутствующих заболеваний
Нормальная масса тела	18,5-24,9	18,5-22,9	средний для популяции
Избыточная масса тела	25,0-29,9	23,0-27,4	повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	27,5-32,4	высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	32,5-37,4	очень высокий
Ожирение III степени	>40,0	>37,5	чрезвычайно высокий

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

для пациентов с ОКС и ХСН предложен термин "парадокс ожирения", в соответствии с которым ожирение играет защитную роль [315, 317]. Этот "парадокс" характерен в основном для пациентов пожилого возраста с тяжелыми заболеваниями и связанным с ним пониженным питанием. У данной категории пациентов более высокие показатели ИМТ могут обладать защитным эффектом. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, из-за двухсторонних причинно-следственных связей и других систематических ошибок анализа [322].

7.2. Состав тела и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Антропометрические параметры, МТ и ОТ, являются важными критериями оценки риска развития ССЗ и их осложнений. Существует сильная взаимосвязь между показателями МТ и уровнем ССР, а также частотой выявления СД 2 типа [28]. В российской популяции отмечена сильная взаимосвязь показателей ИМТ и ОТ с развитием СД 2 типа и АГ [323]. Избыток висцеральной жировой ткани и жировой ткани других экстраабдоминальных депо ассоциированы с более высоким ССР, чем избыточные количества подкожной жировой ткани [324].

Поддержание оптимальной МТ и коррекция избыточной МТ оказывают благоприятный эффект на сердечно-сосудистые и метаболические ФР [325]. Снижение МТ и ОТ у пациентов с ожирением способствует снижению риска развития АГ [167], уровней АД и повышает эффективность АГТ у пациентов с сопутствующей АГ, что позволяет снизить медикаментозную нагрузку на пациента [325, 326].

7.3. Категория "Метаболически здоровое ожирение"

Обсуждается существование фенотипа "метаболически здорового ожирения", определяемого как наличие ожирения при отсутствии сердечно-сосудистых и метаболических ФР (дислипидемии, СД, АГ или их медикаментозного лечения), инсулинорезистентности, ССЗ. "Метаболически здоровое ожирение" не является редким состоянием, по различным данным, его распространенность, в зависимости от

возраста и пола, может варьировать от 10% до 30%. Однако результаты долгосрочных наблюдений свидетельствуют в пользу того, что, как правило, метаболически здоровое ожирение — это переходная фаза на пути к формированию сердечно-сосудистых и метаболических ФР, нарушений обмена веществ, а не отдельное состояние или самостоятельное заболевание [309, 327]. Преждевременная общая смертность у лиц с "метаболически здоровым ожирением" выше, чем у лиц без ожирения [300, 314]. В настоящее время существуют единичные данные о распространенности фенотипа "метаболически здорового ожирения" в российской популяции (причем только у лиц активного трудоспособного возраста 25-64 года) [328].

7.4. Диагностика

7.4.1. Критерии ожирения

Существует различные концепции оценки критериев ожирения [329]. Наиболее простым методом диагностики ожирения является расчет ИМТ (табл. 17), диагностики абдоминального ожирения — измерение ОТ. При оценке МТ используются данные антропометрии — рост и МТ, расчетный ИМТ (табл. 17 [330]), определяемый по формуле $МТ (кг)/рост (м^2)$.

При наличии висцерального или экстраабдоминального отложения жировой ткани риск ССЗ выше, чем при подкожном отложении жира. Наиболее простым методом для диагностики абдоминального ожирения является измерение ОТ. ОТ измеряется металлической сантиметровой лентой на половине расстояния от нижнего края последнего ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя. При оценке ОТ и диагностике абдоминального ожирения в некоторых случаях необходимо учитывать этнические особенности, поскольку пороговые значения антропометрических измерений могут различаться. Диагностические критерии абдоминального ожирения для представителей европеоидной расы представлены в таблице 18.

Учитывая многоэтнический состав и разнообразие соматотипов [331] населения РФ, в настоящих рекомендациях в качестве предикторов ССР используются оба критерия ожирения — ИМТ и ОТ.

Таблица 18

Диагностические критерии абдоминального ожирения

		Абдоминальное ожирение	Повышенный риск
Окружность талии, см	Мужчины	>94 см	>102 см
	Женщины	>80 см	>88 см
Рекомендации		Контроль массы тела, профилактика повышения массы тела	Снижение массы тела

Таблица 19

Рекомендации по контролю МТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Лицам с оптимальной МТ рекомендуется ее сохранять.	I	A	[21, 334, 335]
Лицам с избыточной МТ и ожирением рекомендуется снижать МТ с целью снижения уровня АД, дислипидемии, риска СД 2 типа и улучшения профиля ССР	I	A	[336, 337]
Людям с избыточной МТ и лицам с ожирением рекомендуется снижение МТ для улучшения контроля АД, дислипидемии и риска СД 2 типа, и, таким образом, улучшения профиля ССР	I	A	[338, 339]
Несмотря на то, что множество различных диет позволяет эффективно снижать МТ, с точки зрения улучшения профиля ССР рекомендуется в течение длительного периода придерживаться принципов здорового питания	I	A	[340-342]
Следует рассмотреть возможность бариатрической хирургии у лиц с ожирением и высоким риском при отсутствии снижения и удержания МТ на фоне изменения образа жизни	Ila	B	[340-342]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, МТ — масса тела, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск.

7.4.2. Обследование пациентов с ожирением

У лиц с ожирением необходима комплексная оценка ССР.

Диагностические процедуры при ожирении включают оценку жалоб, сбор анамнеза, проведение физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. Их целью являются установка диагноза, выявление возможных причин ожирения, включая исключение вторичных форм ожирения, осложнений и сопутствующих заболеваний, определение показаний и противопоказаний к лечению, оценка эффективности терапии.

Рекомендуемый объем обследования при лечении ожирения включает [28, 30, 309, 332, 333]:

1. **Лабораторную диагностику:** общий анализ крови и мочи; липидный спектр крови (ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ); глюкоза в крови натощак, оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ) у лиц без установленного диагноза СД 2 типа, HbA_{1c}, по показаниям определение уровней инсулина натощак и/или С-пептида с последующим расчетом индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, Саго), стимулированных уровней С-пептида; аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, мочевиная кислота; креатинин, мочевиная; тиреотропный гормон; общий и ионизированный кальций, 25-гидроксивитамин D; оценка суточной экскреции кортизола с мочой или оценка уровня кортизола в слюне, по показаниям ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона.

2. **Инструментальные обследования:** измерение АД, электрокардиография (ЭКГ); УЗИ органов брюшной

полости (печени и желчного пузыря); рентгенологическое исследование органов грудной клетки; по показаниям: суточное мониторирование АД (СМАД); холтеровское мониторирование ЭКГ; доплер-эхокардиография с исследованием характеристик трансмитрального потока крови и оценкой локальной кинетики миокарда; кардиореспираторные нагрузочные пробы; дуплексное сканирование артерий и/или вен нижних конечностей; ночная пульсоксиметрия, полисомнография; рентгеновская костная денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра.

3. Для персонализированной диетотерапии возможно назначение *дополнительных методов обследования*, которые могут включать: оценку фактического питания (частотные методы, анализ дневников питания); оценку витаминного статуса; генетическое скринирование; оценку композиционного состава тела (биоимпедансометрия, денситометрия, непрямая калориметрия).

7.5. Лечение ожирения

Целью лечения ожирения являются снижение и стабилизация МТ на уровне, при котором достигаются максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением (табл. 19) [21].

Хотя основными направлениями лечения ожирения являются диета, физические нагрузки и изменение образа жизни [332, 343, 344], зачастую этого недостаточно для достижения долгосрочных результатов. Поддержание даже умеренной потери МТ (на 5-10% от исходного уровня) благотворно влияет на контроль

АД, липидов и глюкозы [345–347], а также влияет на преждевременную смертность от всех причин [348]. В группе пациентов пожилого и старческого возраста приоритетной целью является поддержание мышечной массы и стабилизация МТ (за счет соблюдения принципов здорового питания), а не снижение МТ, в связи с более высокими показателями смертности у лиц с низкой МТ ("парадокс ожирения") [328].

Снижение МТ требует мультидисциплинарного подхода. При этом в базовые принципы лечения ожирения входят [167, 343, 347]:

1. Коррекция питания;
2. Регулярные физические нагрузки;
3. Нормализация режима сна и бодрствования;
4. Мотивационное консультирование и/или психотерапия (включая коррекцию особенностей пищевого поведения);
5. Медикаментозная терапия (включая медикаментозную коррекцию метаболических нарушений, снижение усвояемости критически значимых макронутриентов, воздействие на систему регуляции "голод-насыщение" и пр.);
6. Бариатрическая хирургия.

Курильщикам должна быть предложена поддержка в прекращении курения.

Коррекция образа жизни, приводящая к снижению МТ на 5% и более, снижает микро- и макрососудистые риски, а также смертность в долгосрочной перспективе [349], при этом достигнутые результаты могут не сохраняться ввиду снижения приверженности пациента и необходимости длительного поддержания высокой степени самоконтроля. Медикаментозное лечение и бариатрическая хирургия могут использоваться дополнительно к рекомендациям по изменению образа жизни для усиления терапии и достижения стойкого снижения и стабилизации МТ.

Абсолютными противопоказаниями к редукции МТ являются: беременность, период лактации, анемия любого генеза; относительными — остеопороз, желчнокаменная болезнь, панкреатит, хронические заболевания в стадии обострения и психические заболевания, сопровождающиеся неадекватностью восприятия пациентом слов врача.

7.5.1. Питание при ожирении

Информация представлена в Разделе 7.6.

7.5.2. Физические нагрузки

Повышение ФА рекомендуется как неотъемлемая часть лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения МТ [21, 344, 350–352] (класс I, уровень А).

Пациентам с избыточной МТ и ожирением рекомендованы аэробные физические нагрузки. Рекомендовано постепенное повышение объема и интенсивности тренировок. Целевым уровнем ФА является

3–5 тренировок в нед., суммарной продолжительностью ≥ 150 мин (класс I, уровень А).

Для сохранения мышечной массы могут быть назначены дополнительные тренировки с отягощением 2–3 раза в нед. (класс I, уровень А).

Также рекомендуется расширение общей ФА, не связанной с физическими тренировками (класс I, уровень А).

Индивидуальные рекомендации должны учитывать возможности, предпочтения и ограничения (противопоказания), связанные с состоянием здоровья (класс IV, уровень С).

7.5.3. Режим сна и бодрствования

В связи с возможной взаимосвязью между снижением продолжительности сна и повышением МТ, пациентам с избыточной МТ и ожирением может быть рекомендовано соблюдение режима сна и бодрствования с продолжительностью ночного сна не менее 8 часов (класс IV, уровень С) [353].

7.5.4. Мотивация, психологическая поддержка, психотерапия [354]

Обучение пациента, психологическое сопровождение, психотерапевтическое консультирование и лечение рекомендованы пациентам с избыточной МТ или ожирением для повышения мотивации, приверженности назначенной терапии (класс I, уровень А).

Клинические психологи, психотерапевты, психиатры ведут пациентов с расстройствами пищевого поведения, депрессией, повышенной тревожностью, психозами и другими психическими заболеваниями или психологическими проблемами, которые могут снизить эффективность программ изменения образа жизни (класс II, уровень В).

Наиболее эффективным считается ведение пациентов членами мультидисциплинарной команды, в которую входят диетологи, медсестры, преподаватели, инструкторы по ФА или тренеры, а также клинические психологи (уровень С, класс IV, повышен в связи с высокой актуальностью).

7.5.5. Медикаментозная терапия

Назначение фармакологических препаратов для лечения ожирения рекомендуется при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27–29,9 кг/м² [330, 333, 355, 356] (класс I, уровень А).

Медикаментозная терапия назначается только в рамках комплексных программ лечения, включающих диетотерапию, повышение ФА, психологическую поддержку и другие вмешательства. В настоящее время на территории РФ зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, лираглутид, сибутрамин (в ряде стран запрещен к применению).

7.5.6. Бариатрия

Показаниями к хирургическому лечению ожирения являются ИМТ ≥ 40 кг/м² или ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии заболеваний, на течение которых влияет снижение МТ [355, 356]. Бариатрические операции показаны пациентам в возрасте от 18 до 60 лет. Подготовка и ведение пациентов проводится согласно клиническим рекомендациям [330, 357]. Важным аспектом бариатрической хирургии является мультидисциплинарный подход к послеоперационной реабилитации пациента [358] и дальнейшей тактике его ведения для предотвращения повторного набора МТ в долгосрочной перспективе [359, 360].

7.6. План ведения

Оказание первичной медико-санитарной помощи лицам с ожирением осуществляется согласно Приказу Минздрава России от 9 ноября 2012г № 752н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ожирении". Пациенты с избыточной МТ и ожирением могут получить углубленное профилактическое консультирование по коррекции МТ, обратившись в центр здоровья, отделение/кабинет медицинской профилактики территориальной поликлиники.

План ведения пациентов с ожирением

Этап 1. Оценка реалистичности поставленных целей. Возможно снижение МТ на 5-15% от исходного значения в течение 6 мес. Более выраженная редукция МТ на 20% и более возможна при более высоком ИМТ ≥ 35 кг/м². Снижение калорийности рациона питания на 500-600 ккал в сут. от расчетного уровня приводит к уменьшению МТ в среднем на 0,5-1,0 кг в нед., с сохранением такого темпа в течение 6-9 мес.

В дальнейшем умеренное снижение МТ приводит к уменьшению энергозатрат в среднем на 16 ккал на кг потерянной МТ за счет уменьшения объема тощей массы, в результате общее снижение МТ приостанавливается [361].

Этап 2. Оценка пищевых привычек. Для оценки характера питания используется запись 3-х, 7-ми дневного дневника питания или опрос пациента с применением частотного метода полуколичественной оценки. При сборе пищевого анамнеза анализируются: вкусовые или диетологические ограничения, режим питания, наличие пищевой аллергии и переносимость продуктов питания, прием витаминных и минеральных комплексов.

Этап 3. Подбор терапии. Расчет энергетической ценности рациона питания. В случае невозможности проведения непрямой калориметрии производят расчет основного обмена (наименьший уровень энергозатрат, необходимых для поддержания жизнедеятельности организма) с использованием разработанных уравнений. Расчетная величина отражает уровень основного обмена. Для расчета величины общих суточных энергозатрат необходимо произвести

умножение полученной величины основного обмена на коэффициент ФА. Для создания энергетического дефицита в питании, необходимого для редукции МТ, из расчетной величины общей энергетической суточной ценности рациона питания следует вычесть 500-600 ккал, что и обеспечит умеренное снижение МТ. В среднем редуцированный рацион питания для женщин составляет 1200-1500 ккал в сут., для мужчин — 1500-1800 ккал в сут. Построение рациона питания осуществляется по классическим принципам с обеспечением сбалансированности и полноценности.

Увеличение двигательной и ФА. Всем пациентам с ожирением в стадии редукции МТ назначается ежедневный прием поливитаминно-минерального комплекса в дозе, не превышающей суточную потребность. При выявлении дефицита или недостаточности витамина D проводится медикаментозная коррекция [362].

Этап 4. Контроль МТ и эффективность редукции МТ. Контроль МТ и ОТ достаточно осуществлять 1 раз в нед. с внесением записи в дневник самоконтроля. Эффективность вмешательства оценивается через 12 нед. При снижении МТ на $\geq 5\%$ от исходного значения целесообразно продолжить редукционный подход, при меньшей эффективности — следует пересмотреть программу ведения пациента и терапии.

Этап 5. Фармакотерапия при ожирении используется при неэффективности немедикаментозных методов коррекции МТ или дополнительно к модификации рациона питания у пациентов с ожирением (при ИМТ ≥ 30 кг/м²) и у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии заболевания/осложнения, ассоциированного с ожирением.

Терапевтические цели и методы при коррекции ожирения. Редукции МТ на 5-10% и удержание ее на достигнутых значениях в большинстве случаев достаточно для снижения ССР. Ввиду низкой приверженности пациентов к длительной диетотерапии, в лечении ожирения могут быть использованы медикаментозные и хирургические методы.

8. Физическая активность

Ключевые положения

- Низкий уровень ФА является значимым ФР ССЗ и их осложнений.

- Регулярная ФА — один из основных компонентов кардиоваскулярной профилактики, обеспечивающий снижение общей смертности и смертности от ССЗ.

- Лицам с низким уровнем ФА на начальном этапе следует рекомендовать аэробные физические нагрузки невысокой интенсивности (табл. 20).

Существуют убедительные доказательства, что отсутствие ФА увеличивает риск многих неблагоприятных состояний здоровья, включая серьезные НИЗ, такие как ИБС, СД 2 типа, рак груди и толстой киш-

Таблица 20

Рекомендации по ФА

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Взрослым любого возраста рекомендуется заниматься аэробной ФА умеренной интенсивности не менее 150-300 мин в нед. или ФА высокой интенсивности не менее 75-150 мин в нед. или их комбинацией с эквивалентной нагрузкой с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности	I	A	[363, 364]
Взрослые, которые не могут заниматься ФА умеренной интенсивности 150 мин в нед., должны оставаться настолько активными, насколько позволяют их возможности и состояние здоровья	I	B	[365, 366]
Рекомендуется сократить время сидячего образа жизни и заниматься хотя бы легкой ФА в течение дня с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности	I	B	[367-369]
В дополнение к аэробной активности рекомендуется выполнять силовые нагрузки ≥ 2 дней в нед. с целью снижения общей смертности	I	B	[370, 371]
Для увеличения ФА следует рассмотреть такие изменения образа жизни, как групповое или индивидуальное обучение, поведенческие вмешательства, консультации по телефону и использование носимых устройств отслеживания активности (трекеры активности)	Ia	B	[372-374]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФА — физическая активность.

ки, а также сокращает продолжительность жизни [41, 363–366, 375–381].

В условиях пандемии COVID-19 пациенты с COVID-19, не имеющие постоянной ФА, имели больший риск госпитализации, пребывания в отделении интенсивной терапии и смертность, чем пациенты, которые соблюдали рекомендации по ФА [382, 383].

У здоровых лиц, регулярно занимающихся ФА, общая и сердечно-сосудистая смертность ниже на 20–30%, причем наблюдается дозозависимый эффект [384]. Зависимость между частотой, скоростью, длительностью бега и смертностью имеет U-образный характер: при легких и средних нагрузках смертность ниже, чем при сидячем образе жизни, при высоких нагрузках она уже существенно не различается [385]. Показано, что даже одна тренировка в неделю или активное проведение досуга может снизить смертность у пациентов ИБС [386, 387].

8.1. Современные научно-обоснованные рекомендации по физической активности

ФА определяется как любое движение тела, производимое скелетными мышцами, которое приводит к расходу энергии сверх уровня состояния покоя. Общая польза для здоровья может быть получена от занятий ФА на любом уровне. ВОЗ рекомендует использовать в качестве одного из наиболее надежных показателей физической работоспособности человека величину максимального потребления кислорода (МПК или VO_2Max), которая является интегральным показателем аэробной производительности организма. В основу положен расчет расхода затрачиваемой энергии (в килокалориях) на 1 кг МТ в мин. 1 МЕТ определяется как количество энергии, которое расходуется в покое в сидячем положении: для взрослого человека с МТ 70 кг он составляет приблизительно 1,2 ккал/мин и соответствует потреблению 3,5 мл/кг

кислорода в мин. Умеренные нагрузки соответствуют 3,0–5,9 МЕТ (быстрая ходьба).

Вместе с тем данный показатель ФА не учитывает индивидуальные факторы, такие как МТ, пол и уровень физической подготовки [388]. Для разработки индивидуальных рекомендаций необходимо определение так называемой относительной интенсивности ФА, которая определяется с учетом процента от максимальной (пиковой) частоты сердечных сокращений (ЧСС) (%ЧСС макс) и/или с помощью Шкалы субъективной оценки физической нагрузки Борга (Приложение 1).

Классификация интенсивности физических нагрузок и примеры абсолютного и относительного уровней интенсивности представлены в таблице 21. В соответствии с данными, указанными в таблицах, возможен индивидуальный подбор режима тренировок [389].

При разработке конкретных рекомендаций по ФА необходимо учитывать тип нагрузки, время, частоту и интенсивность назначаемых упражнений. Очень важно поощрять ФА, от которой люди получают удовольствие и/или могут включать в свой распорядок дня. Такие занятия, скорее всего, будут постоянными. Использование носимого трекера активности также может помочь увеличить ФА [374].

8.2. Виды физической активности

8.2.1. Аэробная ФА

Аэробная ФА — продолжительная ритмическая активность, вовлекающая большие группы мышц. Это наиболее изученная и рекомендуемая форма ФА с доказанным положительным эффектом на прогноз ССЗ [376, 391]. Аэробная ФА может быть частью повседневной деятельности. Существует большое число разновидностей аэробной ФА — ходьба пешком, езда на велосипеде, работа по дому и на садовом участке, скандинавская ходьба, танцы, ходьба на лы-

Таблица 21

**Классификация интенсивности физических нагрузок
и примеры абсолютного и относительного уровней интенсивности**

Абсолютная интенсивность			Относительная интенсивность		
Интенсивность	MET	Примеры	% ЧСС макс	СВН (Шкала Борга)	Разговорный тест
Легкая	1,1-2,9	ходьба <4,7 км/ч, легкая работа по дому	57-63	10-11	
Умеренная	3-5,9	ходьба в умеренном или быстром темпе (4,8-6,5 км/ч), медленная езда на велосипеде (15 км/ч), малярные работы/декорирование, работа пылесосом, садоводство (кошение газона), гольф, теннис (парный), бальные танцы, аквааэробика	64-76	12-13	дыхание учащенное, но пациент может говорить полными предложениями
Интенсивная	≥6	быстрая ходьба на беговой дорожке, бег трусцой или обычный бег, езда на велосипеде >15 км/ч, интенсивное садоводство (копание земли, работа мотыгой), плавание по дорожкам, теннис (одиночный)	77-95	14-17	дыхание очень тяжелое, пациенту некомфортно говорить

Примечание: MET оценивается как энергопотребление данной деятельности, деленное на энергопотребление покоя: 1 MET соответствует 3,5 мл кислорода $\text{кг}^{-1}\text{мин}^{-1} \text{VO}_2$. VO_2 — потребление кислорода. Адаптировано из [390].

Сокращения: СВН — субъективно воспринимаемая напряженность (20-балльная шкала Борга), %ЧСС макс — процент от измеренной или предполагаемой максимальной частоты сердечных сокращений (220 - возраст), MET — метаболический эквивалент.

жах, катание на коньках, гребля или плавание. Чем больше ФА, там больше дополнительных преимуществ она дает. Даже накопленная ФА из нескольких подходов в течение дня длительностью <10 мин ассоциируется с благоприятными исходами, включая снижение смертности [363, 392].

Пациентам следует рекомендовать любой комфортный для них вид ФА.

8.2.2. Силовые/анаэробные тренировки/нагрузки

Силовые тренировки, проводимые в дополнение к аэробной ФА, уменьшают риск сердечно-сосудистых событий и общей смертности [370, 371, 392-394]. Силовые/анаэробные нагрузки стимулируют костеобразование и уменьшают потери костной ткани, сохраняют и увеличивают мышечную массу, силу, мощность и функциональные возможности. Установлен их эффект в отношении контроля липидов и АД, а также повышения чувствительности к инсулину, особенно при сочетании с аэробной ФА [395, 396]. Силовые/анаэробные нагрузки должны быть ориентированы на основные группы мышц (агонисты и антагонисты) и включать сложные или составные движения через полный диапазон движения суставов.

8.2.3. Общие рекомендации по ФА

Все взрослые должны избегать малоподвижного образа жизни. Небольшая ФА лучше, чем ее полное отсутствие. Взрослые, которые хотя бы сколько-нибудь физически активны, получают пользу для своего здоровья. В то же время существует понятие минимального уровня ФА, которым необходимо заниматься, чтобы обеспечить значимую пользу для здоровья.

Взрослым любого возраста рекомендовано заниматься не менее 150-300 мин в нед. аэробной ФА умеренной интенсивности или не менее 75-150 мин в нед. ФА высокой интенсивности или их комбинацией с эквивалентной нагрузкой [363, 364].

Взрослые, которые не могут заниматься ФА умеренной интенсивности 150 мин в нед., должны оставаться настолько активными, насколько позволяют их возможности и состояние здоровья [365, 366].

Малоподвижный образ жизни ассоциирован с большим риском нескольких основных хронических заболеваний и смерти [363, 364, 367-369, 397-400]. Рекомендуются сократить время сидячего образа жизни, чтобы в течение дня иметь хотя бы легкую ФА. Физически малоподвижным взрослым людям принесет пользу даже 15 мин в день легкой ФА.

Для увеличения ФА следует рассмотреть такие изменения образа жизни, как групповое или индивидуальное обучение, поведенческие вмешательства, консультации по телефону и использование трекеров для измерения активности [372-374].

Рекомендуемая частота занятий аэробной ФА — 4-5 раз в нед., лучше ежедневно. Общее время занятий может быть суммировано в течение дня, но длительность одного занятия ФА должна быть не менее 10 мин, т.к. существует пороговая доза, минимальная по времени и интенсивности, необходимая для получения эффекта оздоровления. В то же время у наиболее детренированных лиц начальная длительность ФА может быть <10 мин, с постепенным увеличением времени нагрузки [401].

В дополнение к аэробной активности рекомендуется выполнять силовые нагрузки ≥2 дней в нед. [370, 371]. Во время каждой тренировки силовой направленности предлагается 1-3 подхода по 8-12 повторе-

Таблица 22

ЧСС при умеренной или интенсивной ФА для пациентов различных возрастных групп

Возраст (годы)	МЧСС	Умеренная ФА 55-70% МЧСС		Интенсивная ФА 70-85% МЧСС	
		Уд./мин	15 сек	Уд./мин	15 сек
30	190	105-133	26-33	133-162	33-41
40	180	99-126	25-32	126-153	32-38
50	170	94-119	24-30	119-145	30-36
60	160	88-112	22-28	112-136	28-34
70	150	83-105	21-26	105-128	26-32
80	140	77-98	19-25	98-119	25-30

Сокращения: МЧСС — максимальная частота сердечных сокращений, ФА — физическая активность.

ний при интенсивности 60-80% от индивидуального максимума в первой попытке, с частотой не менее 2 дней в нед. в виде 8-10 различных упражнений с участием всех основных групп мышц. Пожилым людям или нетренированным лицам рекомендуется начинать с одного подхода из 10-15 повторений с 40-50% от максимума в первой попытке. Кроме того, пожилым людям рекомендуется выполнять многокомпонентную ФА, сочетающую аэробные нагрузки, упражнение на укрепление мышц и улучшение баланса для снижения риска падений [396].

Рекомендации по основным принципам построения занятий по ФА, безопасности занятий, рекомендации по ФА для отдельных лиц населения представлены ниже [21, 402].

8.2.4. Основные принципы консультирования по ФА

Медицинские работники должны использовать следующие основные принципы консультирования пациентов по ФА:

- Необходимо оценить исходный уровень ФА пациента, включая длительность занятий ФА (сколько мин в день и дней в нед.) и их интенсивность;
- Проинформировать пациента о пользе ФА для здоровья, необходимости повышения ФА в повседневной жизни и различных вариантах такой реализации (отказ от пользования лифтом дома/на работе и эскалаторами в метро, несколько упражнений через каждые 2 ч сидячей работы, использование велосипеда как транспортного средства и т.д.);
- Поставить совместно с пациентом реалистичную цель по увеличению уровня ФА. Начинать занятия ФА необходимо медленно и постепенно. Наиболее подходящий начальный уровень — умеренная аэробная ФА. Необходимо составить план и постепенно наращивать длительность и интенсивность занятий, добавляя по несколько мин в день, до тех пор, пока не будет достигнута поставленная цель;
- Когда первоначально планируемый уровень ФА достигнут и стал привычным для пациента, посте-

пенно наращивать длительность занятий или их интенсивность, или то и другое.

8.2.5. Основные принципы построения занятий ФА

При выработке рекомендаций необходимо учитывать состояние здоровья пациента в настоящий момент, его образ жизни, все компоненты физической тренированности, такие как тренированность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гибкость, мышечная сила и выносливость, а также желаемые цели при занятиях ФА. Следует рекомендовать пациенту тот вид ФА, который приносит ему удовольствие и доступен для него.

Рекомендуемая частота занятий — 4-5 раз в нед., лучше ежедневно. Общая продолжительность занятия — 20-60 мин. Структура занятия включает разминку (разогрев), активный период и период остывания.

Разминка (разогрев). Обычно длится от 5 до 10 мин. Разминка может состоять из легких потягиваний, гимнастических упражнений или физических упражнений низкой интенсивности (например, ходьбы или небыстрой езды на велосипеде). Это важная переходная фаза, позволяющая скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной системам подготовиться к физической нагрузке.

Активная фаза. Это фаза сердечно-сосудистая или аэробная. Длится 20-60 мин. На пике нагрузки предпочтительно увеличение ЧСС на 60-75% от максимальной, которую определяют по формуле: максимальная ЧСС (МЧСС) = 220 - возраст для лиц без АССЗ, а для лиц с АССЗ — по результатам нагрузочного тестирования. Интенсивность нагрузки оценивается на основании достигнутой ЧСС: умеренная (50-70% МЧСС); интенсивная (>70% МЧСС) (табл. 22).

Период остывания. Обычно длится от 5 до 10 мин и так же, как и при разминке, в этой фазе могут использоваться упражнения низкой интенсивности, такие как ходьба или потягивания, а также упражнения на растяжку. Этот период важен для предотвра-

щения снижения давления при резком прерывании физической нагрузки.

Удобный способ управлять интенсивностью ФА: если физическая нагрузка позволяет участникам занятия комфортно беседовать, то такая нагрузка является умеренной.

8.2.6. Безопасность занятий ФА

Врачи часто не рекомендуют ФА своим пациентам из-за опасения навредить их здоровью. Внезапная смерть от ССЗ во время ФА случается редко даже у профессиональных спортсменов [387], и чаще всего она бывает связана с очень интенсивными физическими нагрузками. Имеются многочисленные доказательства безопасности тренировок у пациентов с диагностированными ССЗ. Смертность среди мужчин, занимающихся ФА, на 40% ниже по сравнению с их малоподвижными сверстниками [396]. Многих лиц, находящихся в группе риска, можно выявить посредством опроса и знакомства с медицинской картой пациента. Существуют специальные опросники для оценки риска, связанного с ФА. Большинству пациентов нет необходимости заниматься интенсивной ФА. Польза для здоровья может быть получена от физических нагрузок низкого и умеренного уровней. Важно помнить: даже если у пациента имеется несколько ФР ССЗ, он может безопасно начинать занятия умеренной ФА. Люди умирают от ИБС, а не от занятий ФА. Начало занятий не должно быть слишком резким. Нужно учитывать исходное состояние опорно-двигательного аппарата (кости, связки, суставы). В большинстве случаев ФА не является причиной возникновения артритов или угрозой для повреждения суставов. Бегуны, занимающиеся бегом на протяжении многих лет, имеют не больше проблем с суставами, чем люди того же возраста, ведущие малоподвижный образ жизни [403]. Занятия ФА противопоказаны лишь в период обострений артритов. В период же ремиссии рекомендована ФА, не связанная с подъемом тяжестей, например, плавание.

Рекомендации заниматься интенсивной ФА без дополнительного обследования могут быть даны практически здоровым пациентам, за исключением некоторых групп, перечисленных ниже. Пациентам с ССЗ, лицам, имеющим ≥ 2 ФР ССЗ, курящим необходимо дополнительное медицинское обследование перед началом занятий интенсивной ФА.

8.3. Рекомендации по физической активности при сердечно-сосудистых заболеваниях

ФА необходима больным, страдающим ИБС, перенесшим ИМ, операции на сосудах сердца и др. Пациентам с ССЗ перед началом тренировок желательно проведение пробы с физической нагрузкой

для определения пороговой ЧСС (ЧСС, при которой появляются признаки ишемии миокарда во время нагрузочной пробы) и безопасного тренировочного пульса. При невозможности проведения нагрузочной пробы пороговую ЧСС определяют исходя из максимальной возрастной ЧСС (220 уд./мин - возраст) по общепринятой формуле. Рекомендуются нагрузки с тренировочным пульсом 50-75% от пороговой ЧСС. Большинству пациентов с ССЗ показаны программы кардиореабилитации, имеющие в составе курс контролируемых физических тренировок. Если пациенты занимаются тренировками в домашних условиях (например, на домашнем велотренажере), им необходимо дать рекомендации относительно интенсивности и длительности нагрузок.

8.4. Рекомендации по физической активности для отдельных групп населения

8.4.1. Пожилые пациенты

При работе с пациентами пожилого возраста важно подчеркивать, что:

- ФА способствует увеличению независимости в ежедневных делах, развивает гибкость, снижает вероятность травм и падений;
- ФА замедляет процесс старения. С помощью ФА люди старшего возраста могут достигнуть уровня тренированности людей, которые моложе их на 15-20 лет;
- Начинать занятия надо с разминки. Когда пациенты начинают занятия ФА, 5-10 мин разминка может составлять целое занятие;
- Надо постепенно увеличивать занятия до 30 мин в день. Если до этого пациенты вели малоподвижный образ жизни, этот период должен продолжаться минимум 3 нед.;
- Пользу от занятий ФА пожилые начинают получать, как только встают со своего кресла.

8.4.2. Пациенты с избыточной МТ и ожирением

У лиц с избыточной МТ и ожирением рекомендуются более длительные нагрузки — 40-60-90 мин ФА в день [404]. Предпочтительна ФА низкой и умеренной интенсивности: ходьба, езда на велосипеде, гребля, плавание и др. Большинство людей с ожирением, как и другие люди, ранее ведущие неподвижный образ жизни, получают удовольствие от ходьбы. Если снижение МТ является основной целью программы, следует поощрять ежедневную аэробную активность: утилизация 3500 калорий сжигает примерно 450 г жира. Длительные занятия (>30 мин) приводят к использованию жира как источника энергии. Таким образом, акцент делается на увеличении продолжительности занятий, а не на интенсивности.

Занятия ФА помогают отказаться от курения курильщикам, которые до этого вели малоподвижный образ жизни, а также способствуют поддержанию МТ при отказе от курения.

Таблица 23

Определение и классификация уровней АД*

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ I степени	140-159	и/или	90-99
АГ II степени	160-179	и/или	100-109
АГ III степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ**	≥140	и/или	<90

Примечание: * — уровень АД до начала лечения; ** — изолированная систолическая артериальная гипертензия классифицируется на 1, 2, 3 степени по уровню систолического АД.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 24

Пороговые уровни АД для диагностики АГ по данным различных методов измерения

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Клиническое или офисное АД	≥140	и/или	≥90
СМАД			
Дневное АД	≥135	и/или	≥85
Ночное АД	≥120	и/или	≥70
Среднесуточное АД (24-ч среднее)	≥130	и/или	≥80
Домашнее АД	≥135	и/или	≥85

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

8.4.3. Люди с низким доходом

Занятия ФА, полезные для здоровья, не требуют больших расходов. Заниматься ФА можно в парках, во дворах, группах здоровья для взрослых или центрах здоровья, можно использовать программы телевидения или записи видеокассет в домашних условиях, существующие бесплатные тренажеры на свежем воздухе, а также заниматься ходьбой.

9. Артериальная гипертензия

Ключевые положения

- Повышенное АД является одним из наиболее важных ФР инсультов, ИБС, СН, ХБП, ФП и ЗПА.
- Решение о начале АГТ определяется уровнем АД, имеющимися у пациента ФР, наличием ПОМ и клинически манифестными ССЗ.
- Эффективность лечения АГ зависит в основном от степени снижения АД (достижения целевых уровней), а не от типа ЛП. Большинству пациентов с АГ необходимо комбинированное лечение.

Повышенное АД — это ведущий ФР ССЗ, который вносит наибольший вклад в структуру преждевременной смертности населения во всем мире и в России [405, 406]. Распространенность повышенного АД, классифицируемого как АГ при уровне АД ≥140/90 мм рт.ст., среди взрослого населения разных стран составляет 30-45% [407], в России — 43% [408]. За период с 2003 по 2013гг распространенность АГ в РФ среди женщин снизилась с 42,1% до 39,6%,

тогда как среди мужчин, напротив, существенно возросла с 36,7% до 47,3%, что, вероятно, связано с ростом распространенности у них ожирения [408].

Повышенное АД является одним из наиболее важных ФР МИ и других цереброваскулярных заболеваний, ИБС, ХСН, ХБП, ФП и ЗПА [102]. Риск смерти или инсульта линейно повышается от уровней АД ≥90 мм рт.ст. для систолического и ≥75 мм рт.ст. — для диастолического [50].

АГ часто сочетается с другими кардиоваскулярными ФР, такими как курение, низкая ФА, избыточная МТ, ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Их сочетание приводит к существенному повышению суммарного риска фатальных ССО. В то же время эффективный контроль АГ, особенно у лиц с высоким ССР, признан в качестве одной из наиболее эффективных профилактических стратегий, в т.ч. с экономической точки зрения [406]. Тем не менее эффективность контроля АГ остается недостаточной в абсолютном большинстве стран, в т.ч. и в России [406, 409-411].

Абсолютные преимущества снижения САД зависят от абсолютного риска и конкретной степени снижения САД, при условии, что более низкие уровни САД переносимы и безопасны. Выбор тактики определяется категорией АГ (оптимальное, нормальное, высокое нормальное, степени от 1 до 3, а также изолированная систолическая АГ), определенной по уровню клинического (офисного) АД в положе-

Таблица 25

Рекомендации по измерению клинического (офисного) АД

До начала измерения АД пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 мин
Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1-2 мин, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на >10 мм рт.ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений
Дополнительные измерения АД могут потребоваться у пациентов с нестабильными значениями АД вследствие нарушений ритма, например, при наличии ФП. В этих случаях следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у больных с ФП
У большинства больных следует использовать стандартную манжету (12-13 см шириной и 35 см длиной), однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров, которые рекомендуется использовать у более полных (окружность плеча >32 см) и худых пациентов (окружность плеча <26 мм)
Манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента для того, чтобы избежать мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД
Для определения систолического и диастолического АД аускультативным методом следует использовать фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова, соответственно
При первом посещении измерьте АД на обеих руках, чтобы выявить возможные различия между руками. Используйте руку пациента с более высоким значением
У всех пациентов при первом посещении оцените АД через 1 и 3 мин после вставания из положения сидя, чтобы исключить ортостатическую гипотензию
Измерения АД в положении лежа и стоя также следует учитывать при последующих посещениях у пожилых людей, пациентов с СД и при других состояниях, при которых часто может возникать ортостатическая гипотензия. Начальная ортостатическая гипотензия может возникнуть менее чем через 1 мин после вставания и ее может быть трудно обнаружить с помощью обычных методов измерения
Для исключения аритмии следует оценить частоту сердечных сокращений и пропальпировать пульс пациента

Сокращения: АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий.

нии сидя, амбулаторному СМАД или средним значениям АД в домашних условиях. Динамика АД на протяжении жизни у женщин отличается от таковой у мужчин, что потенциально может привести к повышению риска ССЗ при более низких пороговых значениях АД [412, 413]. Алгоритм SCORE2 не может быть использован у пациентов с вторичными и более редкими формами АГ, такими как первичный гиперальдостеронизм.

9.1. Диагностика и классификация АГ

Скрининг и диагностика АГ должны осуществляться в медицинских учреждениях. АД классифицируется в соответствии с клиническими (офисными) измерениями (табл. 23), которые приблизительно соответствуют значениям, полученным в ходе СМАД или при домашнем мониторинге АД (ДМАД) пациентом в домашних условиях (табл. 24). АГ диагностируют, если уровень клинического (офисного) АД пациента на 2-х и более визитах при 2-кратном измерении $\geq 140/90$ мм рт.ст. О наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствует среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях — АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. (табл. 24).

9.1.1. Измерение АД

9.1.1.1. Измерение клинического (офисного) АД

Клиническое (офисное) АД следует измерять в стандартных условиях с использованием аускультативных, полуавтоматических и автоматических сфигмоманометров, которые должны быть сертифицированы, калиброваны и должны проверяться каждые 6 мес. Автоматические сфигмоманометры не сле-

дует использовать у пациентов с ФП. АД измеряется в покое после 5-мин отдыха (или 30-мин, если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая/эмоциональная нагрузка, курение, потребление кофеинсодержащих напитков или прием пищи). Пациент должен сидеть в удобной позе, рука должна находиться на уровне сердца — на столе под углом 45° к туловищу. АД измеряют в области плеча манжетой, соответствующей обхвату плеча пациента. Измерение АД манжетой, не соответствующей размеру плеча пациента, приводит к существенному искажению результатов. Манжета накладывается на плечо так, чтобы ее нижний край был на 2 см выше локтевого сгиба. Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить 3 измерения с интервалом 1-2 мин. Существуют разные точки зрения в отношении необходимого количества измерений. Действующие в настоящее время рекомендации РКО и ESC по АГ предлагают рутинно делать 2 измерения и добавлять третье при разнице между первыми значениями АД >10 мм рт.ст. [354, 414]; в более новом документе Европейского общества по артериальной гипертензии рекомендуется делать 3 измерения, но если оба первых значения соответствуют нормальному диапазону, третье измерение можно опустить [415]. За конечное (регистрируемое) значение принимается среднее арифметическое от двух последних измерений (табл. 25). Если АД у пациента повышается незначительно или эпизодически, необходимо проводить повторные измерения АД в течение нескольких мес. для более точной диагностики и принятия решения о начале терапии.

Определение и классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице 24. Если зна-

чения САД и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории [414]. Изолированная систолическая АГ имеет степени 1, 2 или 3 в соответствии со значениями САД в указанных диапазонах.

9.1.1.2. Измерение клинического (офисного) АД в автоматическом режиме без присутствия медицинского персонала

Повторные автоматизированные измерения АД в кабинете врача могут улучшить воспроизводимость. Если пациент находится в кабинете один без наблюдения, автоматическое измерение АД может уменьшить или устранить эффект "белого халата". Значения АД оказываются при этом ниже, чем во время обычного измерения в кабинете врача, и примерно схожи с результатами, получаемыми при дневном амбулаторном мониторинге АД или при домашнем измерении [354].

9.1.1.3. Внеофисное измерение АД

АД вне лечебного учреждения оценивается с помощью СМАД или ДМАД самим пациентом. Оно обычно ниже, чем офисное АД [415]. Для качественного ДМАД следует подробно разъяснить пациенту правила измерения АД, которые подробно описаны выше. Методики внеофисного мониторинга АД (СМАД и ДМАД) должны рассматриваться как взаимно дополняющие, а не альтернативные методы, т.к. предоставляют разную информацию о профиле АД и риске пациента. Внеофисные измерения АД важны для оценки эффективности лечения АГ и повышения приверженности пациентов к терапии.

Значения, полученные при СМАД и ДМАД, тесно связаны с прогнозом заболевания, при этом наиболее сильным предиктором считают уровень АД в ночное время [416].

9.1.1.3.1. Амбулаторное СМАД

СМАД — это среднее значение повторных автоматических измерений АД в дневное и ночное время в течение 24 ч и более. СМАД является более точным предиктором ПОМ и клинических исходов, чем клиническое (офисное) АД, выявляет АГ "белого халата" и маскированную АГ. Диагностические пороговые уровни АГ при СМАД ниже, чем при измерении клинического (офисного) АД (табл. 24) [354].

9.1.1.3.2. ДМАД

Домашнее измерение АД считается наиболее предпочтительным методом для долгосрочного мониторинга пациентов на АГТ. Среди преимуществ этого подхода следует назвать его широкую доступность и дешевизну, возможность выявления скрытой АГ и АГ "белого халата", недостаточного контроля или,

наоборот, избыточного снижения АД на фоне терапии, улучшения приверженности и, соответственно, контроля АД. В то же время домашнее измерение не дает информации об АД во сне и во время работы, у некоторых пациентов может быть причиной тревожности, а также увеличивает риск самостоятельного изменения пациентом схемы лечения.

В наиболее свежей версии европейских рекомендаций по измерению АД [415] предлагается следующая методика домашнего мониторинга АД:

- Следует использовать валидизированные электронные (осциллометрические) тонометры с манжетой на плечо. При выборе прибора следует отдавать предпочтение моделям с возможностью автоматического сохранения и усреднения результатов множественных измерений или с возможностью передачи данных через интернет или на другие устройства. Приборы для измерения АД на запястье или пальце, а также устройства для измерения без манжеты не имеют достаточной точности и не рекомендуются, хотя в исключительных случаях при невозможности использования обычной манжеты (у людей с очень большой окружностью плеча) допускается использование валидизированных моделей с манжетой на запястье. Механические тонометры, использующие аускультативный метод, также не рекомендуются для самоконтроля. Следует выбрать адекватный размер манжеты, исходя из инструкции к конкретному прибору;

- Рекомендации по условиям измерения АД и положению пациента аналогичны таковым для офисного измерения;

- С диагностической целью и перед каждым визитом к врачу рекомендуется производить измерения утром и вечером в течение 7 дней (минимум — 3 дня, в течение которых должно быть сделано не менее 12 измерений). Измерения следует делать до еды; если пациент находится на АГТ — то также до приема таблеток. Каждый раз следует производить 2 измерения с интервалом в 1 мин;

- Следует отбросить все значения первого дня и подсчитать среднее арифметическое от всех оставшихся измерений. Как следует из таблицы 25, значение среднего домашнего АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. указывает на наличие АГ, напротив, диагностическая ценность отдельных значений очень мала;

- В рамках долгосрочного наблюдения пациентов на медикаментозной АГТ рекомендуется делать двукратные самостоятельные измерения не реже 1-2 раз в мес. и не чаще 1-2 раз в нед. Клинические показания к амбулаторному или домашнему мониторингу приведены в таблице 26.

Если АГ заподозрена, диагноз должен быть подтвержден с помощью повторных измерений клинического (офисного) АД или с помощью СМАД или ДМАД (рис. 8).

Таблица 26

Показания для домашнего или амбулаторного мониторингирования АД

Состояния, при которых наиболее часто встречается АГ "белого халата", в т.ч.:

- АГ 1 степени по данным клинических (офисных) измерений АД
- Выраженное повышение клинического (офисного) АД без признаков поражения органов-мишеней

Состояния, при которых наиболее часто встречается маскированная АГ, в т.ч.:

- Высокое нормальное клиническое (офисное) АД
- Нормальное клиническое (офисное) АД у пациентов с поражением органов-мишеней и высоким ССР

Постуральная и постприанальная гипотензия у больных, получающих или не получающих лечение

Обследование по поводу резистентной АГ

Оценка контроля АД, особенно при лечении больных высокого риска

Чрезмерное повышение АД при физической нагрузке

Значимая вариабельность клинического (офисного) АД

Оценка симптомов возможной гипотензии на фоне лечения

Специальные показания для выбора СМАД вместо домашнего мониторингирования АД:

- Оценка показателей АД в ночное время и степень его снижения (например, подозрение на наличие ночной АГ при синдроме ночного апноэ, ХБП, СД, АГ при эндокринной патологии или автономной дисфункции)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

9.1.2. АГ "белого халата" и маскированная АГ

При АГ "белого халата" регистрируются повышенное АД во время визита к врачу и нормальные значения АД по данным СМАД или ДМАД. Она встречается у 30-40% пациентов. Риск, связанный с АГ "белого халата", ниже, чем при устойчивой гипертензии, но может быть выше, чем у пациентов с нормальным давлением. Людям с АГ "белого халата" следует рекомендовать изменение образа жизни, чтобы снизить ССР, а также измерение АД не реже 1 раза в 2 года с помощью СМАД или ДМАД из-за большой частоты перехода к устойчивой гипертензии. Рутинное медикаментозное лечение АГ "белого халата" не показано.

Маскированная АГ диагностируется у пациента, не получающего лечение, у которого регистрируется нормальное клиническое (офисное) АД и повышенные значения по данным СМАД или ДМАД. Эти пациенты часто имеют ПОМ и ССР, соответствующий риску у пациентов с устойчивой АГ. Такой вариант чаще встречается у молодых людей и у лиц с высоким нормальным клиническим (офисным) АД. При маскированной АГ рекомендуется изменение образа жизни и решение вопроса о медикаментозном лечении для контроля АД "вне офиса" с периодическим мониторингом АД, обычно с помощью ДМАД.

9.2. Диагностическое обследование при артериальной гипертензии

Алгоритм рутинного обследования пациентов с АГ должен включать определение следующих показателей: гемоглобин и/или гематокрит, уровень глюкозы натощак и/или HbA_{1c} , уровень липидов крови: ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ; уровень калия и натрия в крови; уровень мочевого кислоты в крови;

уровень креатинина в крови и подсчет СКФ; показатели функции печени. Анализ мочи должен включать общий анализ мочи (осадок мочи, протеинурия) и определение отношения альбумин/креатинин.

Наряду с осмотром это обследование направлено на:

- Оценку ФР ССЗ, сердечной, сосудистой или почечной патологии;
- Выявление признаков ПОМ, например, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), патологии почек или ретинопатии;
- Оценку потенциальных вторичных причин АГ, например, гиперальдостеронизма или феохромоцитомы (табл. 27). Также такими причинами могут быть употребление психоактивных веществ (например, кокаина), препаратов, которые могут повышать АД (циклоsporин, симпатомиметики, препараты лакрицы и пр.) [354].

Эхокардиография показана пациентам с изменениями на ЭКГ и целесообразна в тех случаях, когда результат может повлиять на принятие клинического решения. Осмотр глазного дна рекомендуется при АГ 2-3 степени и всем пациентам с СД. Для рестратификации ССР возможно дополнительно использование методик визуализации сосудов.

9.3. Изменения образа жизни для снижения артериального давления и/или уменьшения сердечно-сосудистого риска

Оздоровление образа жизни показано всем пациентам с высоким нормальным АД или АГ, поскольку оно может отсрочить необходимость медикаментозного лечения и усилить эффективность АГТ. Важно отметить, что оздоровление образа жизни не только способствует снижению АД, но и обеспечивает дополнительные медицинские преимущества.

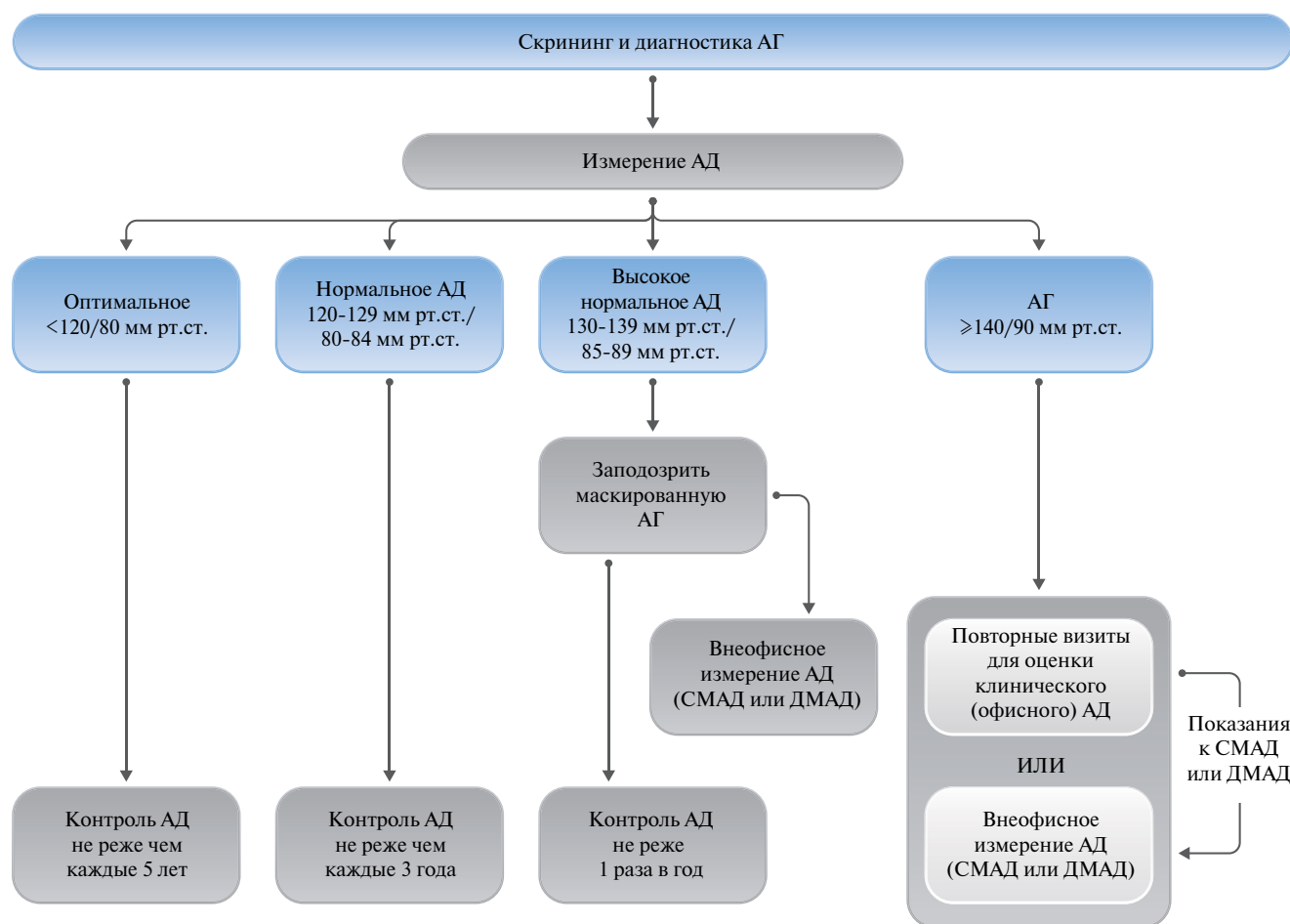


Рис. 8. Скрининг и диагностика АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Таблица 27

Характеристики, повышающие вероятность наличия вторичной АГ

Развитие АГ 2 степени в молодом возрасте (<40 лет) или любой степени в детском возрасте
Внезапное повышение АД у пациентов с ранее подтвержденной длительной нормотензией
Резистентная АГ (неконтролируемая АГ, несмотря на терапию оптимальными или максимально переносимыми дозами трех и более препаратов, включая диуретик, и подтвержденная ДМАД или СМАД)
Тяжелая (3 степени) АГ или неотложные состояния, связанные с АГ
Наличие значимого поражения органов-мишеней
Клинические или биохимические признаки наличия эндокринной причины АГ или ХБП
Клинические признаки обструктивного апноэ во сне
Симптомы возможной феохромоцитомы или семейный анамнез феохромоцитомы

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ХБП — хроническая болезнь почек.

9.4. Начало медикаментозной терапии

Решение вопроса о начале терапии для профилактики ССЗ основывается на абсолютном ССР, модификаторах риска, оценке пользы от лечения, наличии старческой астении и предпочтениях пациента. Это же относится и к АГ. Медикаментозное лечение АГ 1 степени (САД 140-159 мм рт.ст.) имеет доказательства уровня А в снижении ССР. Однако у более

молодых пациентов абсолютный 10-летний ССР часто невелик, тогда как абсолютный выигрыш от снижения САД на 10 мм рт.ст. на протяжении всей жизни может быть достаточно заметным (рис. 9 (пожизненная польза снижения САД на 10 мм рт.ст. на основе модели LIFE-CVD)). В этой связи следует учитывать пользу от лечения на протяжении всей жизни и обсуждать ее перед началом лечения. При

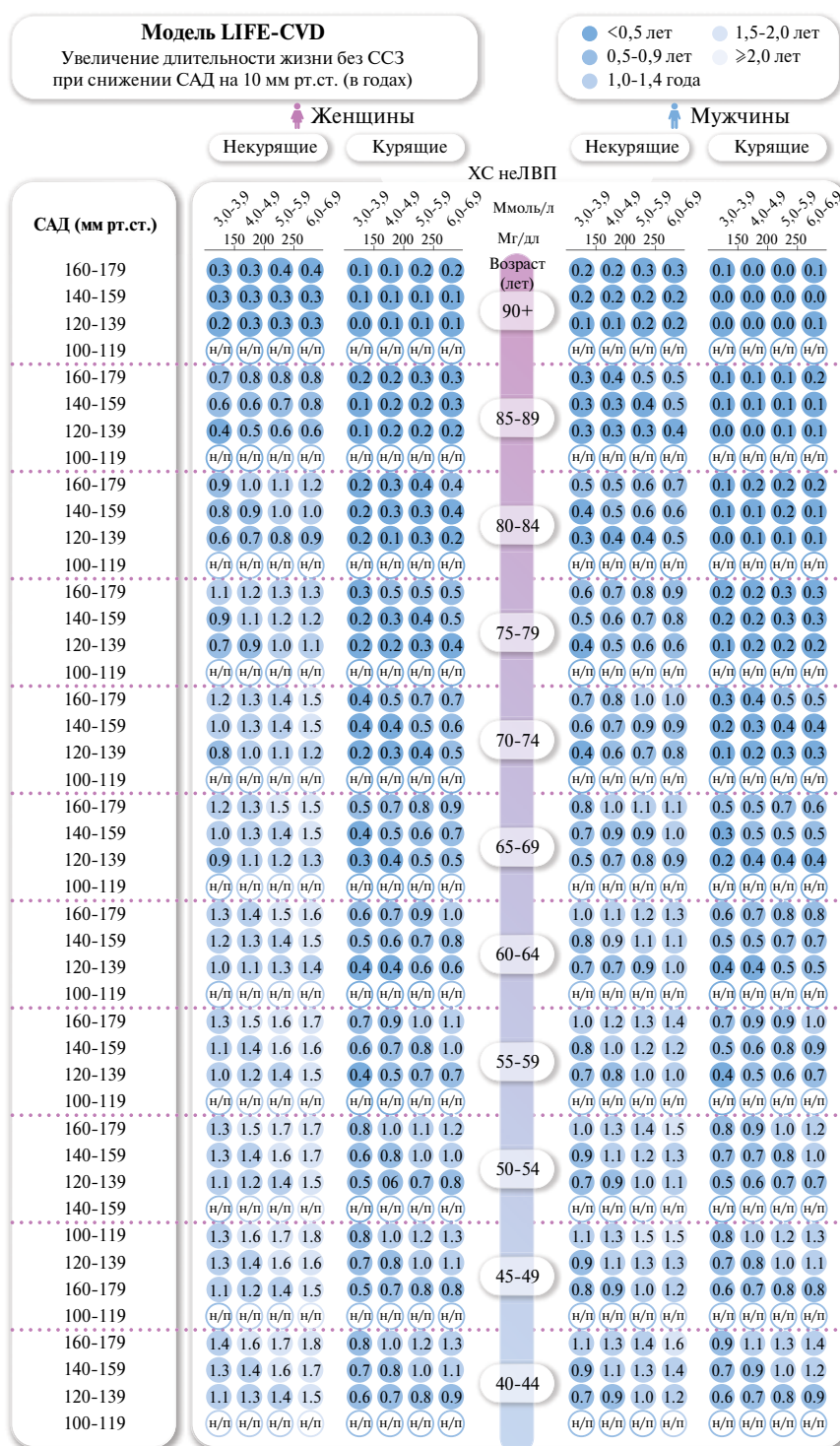


Рис. 9. Польза в отношении продолжительности жизни от снижения АД на 10 мм рт.ст. у практически здоровых людей на основании следующих ФР: курение в настоящее время, пол, возраст, САД, ХС неЛВП.

Примечание: модель в настоящее время валидизирована для стран с низким и умеренным риском. Польза выражается в виде медианы лет ожидаемой продолжительности жизни без ИМ или МИ, увеличенной вследствие снижения САД на 10 мм рт.ст.; рассчитывается путем оценки пожизненного ССР с помощью модели LIFE-CVD, умноженного на отношение рисков (0,8), взятого из метаанализа эффективности снижения АД. При снижении АД на 20 мм рт.ст. эффект будет приблизительно в 2 раза больше и т.д.

Для индивидуальной оценки пожизненной пользы можно использовать эту таблицу или электронную версию LIFE-CVD через приложение ESC CVD risk.app или <https://u-prevent.com/>.

ХС неЛВП — рассчитывается путем вычитания ХС ЛВП из общего холестерина.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, н/п — не применимо, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС неЛВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности, LIFE-CVD — LIFETIME-perspective CardioVascular Disease.

Таблица 28

Рекомендуемые целевые значения АД

Возраст	Целевые значения офисного САД (мм рт.ст.)				
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+инсульт/ТИА
18-69 лет	120-130	120-130	120-130*	120-130	120-130
	Более низкие значения САД допустимы при переносимости				
≥70 лет	<140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости				
	Более низкие значения САД допустимы при переносимости				
Целевое значение ДАД (мм рт.ст.)	70-80 для всех пациентов на терапии				

Примечание: * — [419, 420].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

использовании модели LIFE-CVD следует иметь в виду, что на данный момент она валидизирована для стран с низким и умеренным риском и должна недооценивать пользу, которую получают пациенты из стран с очень высоким риском, к которым относится РФ. Наличие ПОМ также является основанием для инициации терапии при 1 степени АГ. При АГ 2 степени или выше (САД >160 мм рт.ст.) терапия должна быть рекомендована не только потому, что пожизненная польза от снижения АД у таких пациентов практически всегда высока, но и потому что она снижает риск развития ПОМ, которое является основой коморбидности — ХБП, геморрагического инсульта или ХСН.

9.5. Целевой уровень артериального давления

При лечении больных АГ важнейшей задачей является достижение целевого уровня АД. Следует обратить внимание на то, что целевой уровень АД отличается у разных категорий пациентов.

В качестве первого шага у всех пациентов рекомендовано достижение целевого САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. [354, 414]. У пациентов 18-69 лет целевыми уровнями САД является 120-130 мм рт.ст., хотя ряд пациентов может достигать более низких значений и в таких случаях при нормальной переносимости коррекции терапии не требуется. У пациентов >70 лет целевое значение САД составляет <140 мм рт.ст. со снижением до 130 мм рт.ст. при хорошей переносимости. Достижение этих целевых показателей лечения безопасно у большинства пожилых пациентов и ассоциируется со значительным снижением риска МИ, ХСН и смерти от ССЗ [417]. Более низкое САД в группе интенсивного лечения в исследовании SPRINT (в среднем 124 мм рт.ст.), вероятно, отражает обычный диапазон клинического (офисного) САД 130-139 мм рт.ст. [418]. Однако очевидно, что для очень пожилых людей (>80 лет) и пациентов с астенией доказательства целесообразности более строгих целевых значений менее убедительны.

Кроме того, в этих группах пациентов может быть трудно достичь рекомендованных целевых значений АД из-за плохой переносимости или побочных эффектов [417]. Рекомендуемые целевые значения АД в разных категориях пациентов представлены в таблице 28. Первым шагом во всех группах является снижение АД <140 мм рт.ст. Следующие оптимальные уровни перечислены ниже.

В связи с тем, что на данный момент отсутствуют исследования с клиническими конечными точками, в которых в качестве контроля терапии использовались бы СМАД или ДМАД, целевые значения АД по СМАД и ДМАД экстраполируются из данных наблюдательных исследований. Уровень клинического (офисного) САД 130 мм рт.ст. на фоне лечения, вероятно, соответствует САД 125 мм рт.ст. при 24-ч СМАД и САД <130 мм рт.ст. при ДМАД [354].

9.6. Антигипертензивная терапия

Самым важным фактором получения пользы является степень снижения АД (табл. 29). Терапия одним ЛП редко обеспечивает оптимальный контроль АД.

Начальную терапию комбинацией двух препаратов следует рассматривать в качестве стандарта лечения АГ [421-423]. Единственным исключением являются пациенты с исходным АД, близким к рекомендуемому целевому уровню, которые могут достичь этого показателя с помощью одного препарата, или очень старые (>80 лет), а также ослабленные пациенты, которые лучше перенесут более мягкое снижение АД. Начальная комбинированная терапия, даже если это комбинация низких доз препаратов, более эффективна для снижения АД, чем монотерапия, быстрее снижает АД и уменьшает гетерогенность ответа. Более того, начальная комбинированная терапия не увеличивает риск побочных эффектов [422]. Начало лечения с двух препаратов также помогает преодолеть инерцию терапии, когда пациенты в течение длительного времени остаются на одном препарате, несмотря на неадекватный контроль АД [421].

Таблица 29

Рекомендации по лечению АГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Классификация АД			
Рекомендуется классифицировать АД на оптимальное, нормальное, высокое нормальное и АГ 1-3 степени в соответствии с клиническим (офисным) АД	I	C	[354]
Диагностика АГ			
Для определения степени и стабильности повышения уровня АД рекомендовано проводить измерения АД в медицинском учреждении у всех пациентов с повышением АД	I	B	[437-439]
Рекомендуется проводить измерения АД в медицинском учреждении на обеих руках, по крайней мере, во время первого визита пациента для выявления возможного поражения артерий (в первую очередь атеросклеротического), ассоциированного с более высоким ССР	I	A	[440]
Проведение методов измерения АД вне медицинского учреждения (СМАД и ДМАД) рекомендуется в отдельных клинических ситуациях: при выявлении гипертонии "белого халата" и маскированной АГ с целью оценки эффективности лечения и выявления возможных побочных эффектов	I	A	[430, 438, 441]
Оценка ПОМ			
Для выявления ПОМ всем пациентам рекомендуется исследование креатинина сыворотки, СКФ, электролитов, мочевой кислоты сыворотки и АКС, а также ЭКГ в 12 отведениях. При наличии на ЭКГ признаков дисфункции ЛЖ рекомендуется ЭхоКГ. Оценка глазного дна или визуализация сетчатки рекомендуется пациентам со 2 и 3 степенью АГ и всем пациентам с АГ и СД	I	B	[442-445]
Пороговые значения для инициации лекарственной терапии АГ			
Больным АГ 1 степени рекомендуется начинать терапию на основании абсолютного ССР, оценки пользы в отношении продолжительности жизни от снижения АД и наличия ПОМ	I	C	[446, 447]
Для пациентов с АГ 2 степени и выше при любом уровне ССР рекомендуется незамедлительное начало антигипертензивной лекарственной терапии	I	A	[167, 446]
Целевые уровни клинического (офисного) АД			
Всем пациентам с АГ, получающим лечение, независимо от возраста и степени риска, рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений <140/90 мм рт.ст., а при условии хорошей переносимости — до целевого уровня 130/80 мм рт.ст. или ниже, в связи с доказанными преимуществами в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений	I	A	[446, 448]
Целевое значение САД для большинства пациентов 18-69 лет, получающих терапию, составляет 120-130 мм рт.ст.	I	A	[418, 446, 448, 449]
Целевое значение САД у пациентов ≥70 лет, получающих терапию, 130-139 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости	I	A	[446, 448, 450]
У всех пациентов, получающих терапию, рекомендовано снижение ДАД до целевых значений 70-79 мм рт.ст.	I	A	[418, 451, 452]
Лечение АГ: изменение образа жизни			
Оздоровление образа жизни рекомендовано всем лицам с высоким нормальным АД и выше	I	A	
Лечение АГ: медикаментозная терапия			
Всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС и дигидропиридиновый БКК или диуретик	I	B	[421, 422, 453-457]
Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, блокатора РААС с БКК и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации	I	A	[422, 458, 459]
Если АД не контролируется комбинацией из трех препаратов, терапию следует усилить добавлением спиронолактона или, при непереносимости, других диуретиков, таких как амилорид или прочих диуретиков в высоких дозировках, альфа-блокаторов или бета-блокаторов, или препаратов центрального действия	I	B	[418, 434, 460]
Не рекомендуется комбинация из двух блокаторов РААС	III	A	[461, 462]
Контроль ССР у пациентов с АГ			
Терапия статинами рекомендуется многим пациентам с АГ	См. соответствующие Разделы		
Дезагрегантная терапия у пациентов с АГ показана для вторичной профилактики	См. соответствующие Разделы		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертония, АКС — альбумин-креатининовое соотношение, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ЛЖ — левый желудочек, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

ЦЕЛЬ:

Каждый шаг терапии 2-4 нед. для достижения целевого АД за 3 мес.



Примечание: * — на этом шаге возможна замена иАПФ/БРА на АРНИ для усиления гипотензивного эффекта.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АБ — адrenoблокатор, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ББ — бета-адrenoблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ФП — фибрилляция предсердий.

Низкая приверженность к приему препаратов, снижающих АД, является основной причиной плохого контроля АД и напрямую зависит от количества таблеток [423]. Комбинированная терапия с применением одной таблетки (если таковая имеется) является предпочтительной стратегией. Эта стратегия позволяет достичь контроля АД у большинства пациентов [412, 422].

Рекомендуемый алгоритм медикаментозного лечения: 5 основных классов лекарственной терапии, снижающих АД, показали эффективность в уменьшении сердечно-сосудистых событий; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы ре-

цепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные или тиазидоподобные диуретики.

На основании результатов многоцентровых рандомизированных исследований сделан вывод о том, что ни один из основных классов антигипертензивных препаратов не имеет существенного преимущества в плане снижения АД [354].

Рекомендуемый алгоритм лечения, основанный на данных доказательной медицины и практических соображениях (например, наличии комбинированных препаратов), а также патофизиологическом обосновании, изображен на рисунке 10 [354]. Предпочтительной стартовой терапией для большинства пациентов с АГ является комбинация иАПФ или

БРА с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Для тех, у кого требуется усиление терапии до трех препаратов, следует использовать комбинацию иАПФ или БРА с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [422]. Бета-блокаторы следует использовать при наличии особых показаний (например, стенокардия, ИМ в анамнезе, нарушения ритма, ХСН или как альтернативу иАПФ или БРА у женщин детородного возраста).

Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина (АРНИ) — представитель класса — валсартан/сакубитрил. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при одновременной активации системы деградации натрийуретических пептидов обеспечивает дополнительное снижение АД на любом шаге АГТ и может оказывать дополнительные органопротективные свойства. В соответствии с инструкцией, препарат можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме иАПФ и БРА. Однако он не является полным эквивалентом монотерапии, поскольку имеет двойной механизм действия и превосходит по силе эффекта блокаторы рецепторов к ангиотензину II. В то же время препарат не может рассматриваться и как стандартная фиксированная комбинация, поскольку представляет собой надмолекулярный комплекс [424]. Препарат может быть успешно использован в ситуации, когда БРА недостаточно эффективны. Валсартан/сакубитрил может применяться как альтернатива блокаторам РААС у больных с резистентной АГ, когда стандартные подходы в виде сочетания блокады РААС, БКК и диуретиков с добавлением спиронолактона исчерпаны [425]. АРНИ рекомендованы в качестве АГТ у пациентов с АГ и СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ для снижения риска сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по причине СН [426, 427]. Инициация терапии АРНИ вместо иАПФ/БРА рекомендуется у пациентов с АГ и СН со сниженной ФВ ЛЖ, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [427]. При назначении АРНИ для лечения АГ необходимо учитывать его экономическую доступность для пациентов/системы здравоохранения и ограниченный опыт применения в условиях реальной клинической практики в РФ.

Комбинация иАПФ и БРА и АРНИ с иАПФ или БРА не рекомендуются из-за отсутствия дополнительных преимуществ и повышенного риска осложнений [428].

Рекомендуется специфическая модификация лечебного алгоритма у пациентов с АГ и ИБС, ХБП, ХСН и ФП [354].

9.7. Резистентная гипертензия

Резистентной считается АГ, при которой назначенное лечение — изменение образа жизни и рациональная комбинированная АГТ с применением адекватных доз не менее 3-х препаратов, включая диуретик (но не антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР)), не приводит к достижению целевого уровня АД, с подтверждением при помощи СМАД или ДМАД. Резистентная АГ отмечается приблизительно у 1 из 10 пациентов с АГ. Эти люди имеют особенно высокий риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Всем пациентам с резистентной АГ рекомендовано усиление мероприятий по изменению образа жизни, особенно ограничение употребления соли с целью достижения целевого уровня АД [429], оптимизация терапии диуретиками [429-432], добавление к проводимой терапии спиронолактона в дозах 25-50 мг/сут. для достижения целевого уровня АД [432, 433].

Спиронолактон — наиболее эффективный препарат для снижения АД при резистентной АГ при добавлении к существующему лечению, однако следует учитывать риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП и СКФ <45 мл/мин/м² и уровнем калия в крови >4,5 ммоль/л. Возможным подходом к снижению риска гиперкалиемии являются калий-связывающие препараты [434], однако на данный момент они не доступны в РФ.

При непереносимости спиронолактона рекомендовано добавление других диуретиков, включающих более высокие дозы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, или петлевые диуретики, добавление биспролола или доксазозина [432, 435], или препаратов центрального действия. Применение спиронолактона противопоказано пациентам с СКФ ≤30 мл/мин и концентрацией калия в плазме ≥5 ммоль/л из-за риска гиперкалиемии. Петлевые диуретики следует использовать вместо тиазидных/тиазидоподобных при СКФ <30 мл/мин.

9.8. Лечение артериальной гипертензии у женщин

Диагностика и лечение АГ у женщин аналогичны таковым у мужчин, за исключением женщин детородного возраста или во время беременности, из-за возможных побочных эффектов некоторых лекарств на плод, особенно в первом триместре. Кроме того, следует учитывать влияние пероральных контрацептивов на риск развития или утяжеления течения АГ [354].

9.9. Продолжительность лечения и наблюдение

Лечение АГ не имеет ограничений по сроку, поскольку прекращение терапии приводит к возвра-

ту АД на прежние уровни. У некоторых пациентов, успешно изменивших образ жизни, возможно постепенное снижение количества препаратов и их дозировок. После того как АД стабилизировалось и контролируется, визиты ко врачу необходимо проводить не реже одного раза в год с целью контроля других ФР ССЗ, функции почек и ПОМ. При ухудшении контроля АД у пациента с прежде хорошим контролем следует учитывать возможные проблемы с приверженностью. Самостоятельное измерение АД с помощью ДМАД помогает вовлечь пациента и может улучшить контроль АД. ДМАД необходимо для мониторинга контроля АД у пациентов с эффектом "белого халата" или маскированной АГ. В настоящее время все активнее для контроля АД используются дистанционные технологии, включая телемедицинские консультации и различные приложения для пациентов [436].

10. Дислипидемия

Ключевые положения

- *Повышенный уровень ХС ЛНП в плазме крови является одним из основных ФР развития атеросклероза.*
- *Снижение уровня ХС ЛНП на каждый 1,0 ммоль/л сопровождается 20-25% снижением риска нефатального ИМ и смерти от ССЗ.*
- *Низкий уровень ХС ЛВП ассоциируется с повышенным ССР, однако мероприятия, направленные на повышение ХС ЛВП, не приводят к снижению риска.*
- *Интенсивность вмешательств по коррекции липидного профиля зависит от уровня ССР.*
- *В целях скрининга и общей оценки риска уровни липидов можно определять в крови, взятой не натощак.*
- *Уровни ХС неЛВП и апоВ можно рассматривать в качестве приоритетных мишеней терапии у больных с СД и лиц с гипертриглицеридемией.*

Транспорт липидов в организме, прежде всего ХС и ТГ, носит направленный характер и осуществляется белково-липидными комплексами, называемыми липопротеидами. ЛНП (апоВ-содержащие) транспортируют липиды из мест их синтеза и/или всасывания (печень/кишечник) в клетки, где есть потребность в этих веществах, осуществляя так называемый прямой транспорт липидов, в частности ХС. ЛВП (апоА1-содержащие) осуществляют обратный транспорт ХС, удаляя его избыток из клеток и транспортируя в печень для выведения из организма в составе желчных кислот.

Основным переносчиком ХС в плазме крови являются ЛНП, которые считаются потенциально атерогенными. Роль ТГ-богатых липопротеидов, к которым относятся хиломикроны, крупные липопротеиды очень низкой плотности и их ремнанты, а также липопротеид (а) (Лп(а)) в настоящее

время привлекает пристальное внимание исследователей.

Причинно-следственная связь ХС ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеидов с ССЗ продемонстрирована в генетических, наблюдательных и интервенционных исследованиях [23]. Длительное снижение ХС ЛНП ассоциировалось со снижением риска ССЗ [23], независимо от типа гиполипидемической терапии [24]. ХС неЛВП включает все атерогенные (апоВ-содержащие) липопротеиды и рассчитывается по формуле: $\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$. Связь ХС неЛВП с ССЗ и ССР сопоставима с таковой для ХС ЛНП и апоВ [24, 25, 463, 464]. ХС неЛВП используется в обновленных Шкалах SCORE2 и SCORE2-OP.

ХС ЛВП имеет U-образную связь с риском ССЗ и смертностью. Исследования с менделевской рандомизацией и интервенционные клинические исследования не доказали уменьшение ССР в ответ на повышение уровня ХС ЛВП плазмы [465-468]. Однако ХС ЛВП используется для уточнения оценки риска с помощью SCORE2.

Результаты генетических, патологоанатомических, эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований доказали, что дислипидемия, в первую очередь гиперхолестеринемия, играет ключевую роль в развитии атеросклероза [23, 121]. Таким образом, важной целью профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, является снижение ХС ЛНП и поддержание его на целевом уровне в течение всей жизни.

10.1. Липиды

Накопление в субэндотелиальном пространстве ЛНП и других апоВ-липопротеидов является основным пусковым событием атерогенеза [23]. Мета-анализ клинических исследований доказал снижение ССР пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, независимо от способа коррекции, с соблюдением принципа "чем ниже, тем лучше" [25], при этом даже очень низкие значения ХС ЛНП, достигнутые на гиполипидемической терапии, не вызывают опасений в отношении развития значимых побочных эффектов.

10.1.1. Измерение липидов и липопротеидов

10.1.1.1. Измерения натощак и не натощак

Для определения липидов взятие крови может проводиться не натощак, полученные результаты имеют такую же прогностическую ценность, как и полученные натощак. Исключение составляют пациенты с ранее диагностированным метаболическим синдромом, СД или гипертриглицеридемией (табл. 30).

Если у пациента крайне высокие значения показателей липидного профиля, необходимо исключить наследственный генез дислипидемии (табл. 31).

Таблица 30

Рекомендации по определению уровня липидов в крови

Предпочтительно не натошак — в большинстве случаев, в т.ч.:	Может потребоваться определение натошак, если:
— Первичный липидный скрининг — Оценка сердечно-сосудистого риска — Пациенты с ОКС^а — Дети — Больные СД (из-за риска гипогликемии)^б — Пожилые пациенты — Пациенты на стабильной лекарственной терапии — Предпочтения пациента	— Уровень ТГ не натошак >5,0 ммоль/л (440 мг/дл) — Диагностированная гипертриглицеридемия, контролируемая врачом-липидологом — Медикаментозный контроль гипертриглицеридемии — Лечение панкреатита, обусловленного гипертриглицеридемией — Назначение терапии, которая может вызвать выраженную гипертриглицеридемию — Необходимость в дополнительных анализах натошак (глюкоза)^в или при мониторинговании лекарственной терапии

Примечание: ^а — понадобится дополнительное тестирование, поскольку при ОКС уровни липидов снижены, ^б — в состоянии натошак может не выявляться диабетическая гипертриглицеридемия, ^в — во многих странах в крови натошак проводят анализ очень ограниченного количества показателей, например, глюкозы, однако в ряде других стран определение глюкозы натошак заменяют измерением уровня гликированного гемоглобина, что не требует состояния натошак.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды.

Таблица 31

Опасные (жизнеугрожающие) показатели липидного профиля

Показатель	Опасные концентрации	Направление пациента в липидную клинику или к врачу-липидологу
Триглицериды	>10 ммоль/л (>880 мг/дл)	Синдром хиломикронемии: высокий риск острого панкреатита
ХС ЛНП	>13 ммоль/л (>500 мг/дл)	Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: очень высокий ССР
ХС ЛНП	>5 ммоль/л (>190 мг/дл)	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: высокий ССР
ХС ЛНП у детей	>4 ммоль/л (>155 мг/дл)	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: высокий ССР
Лп(а)	>150 мг/дл (>99 перцентиль)	Очень высокий ССР (развития ИМ, стеноза клапана аорты)
ХС ЛНП	<0,3 ммоль/л	Наследственная абеталипопротеидемия
апоВ	<10 мг/дл	Наследственная гипоальфалипопротеидемия (дефицит лецитинхолестерин ацилтрансферазы)
ХС ЛВП	<0,2 ммоль/л	
апоА1	<10 мг/дл	

Сокращения: апоА1 — аполипопротеид А1, апоВ — аполипопротеид В, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид (а), ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

Таблица 32

Соответствие ХС неЛВП и апоВ целевым значениям ХС ЛНП

ХС ЛНП	ХС неЛВП	Аполипопротеид В
2,6 ммоль/л (100 мг/дл)	3,4 ммоль/л (131 мг/дл)	100 мг/дл
1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	2,6 ммоль/л (100 мг/дл)	80 мг/дл
1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	2,2 ммоль/л (85 мг/дл)	65 мг/дл

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, неЛВП — не-липопротеиды высокой плотности, ХС — холестерин.

10.1.1.2. Измерение ХС ЛНП

ХС ЛНП можно измерять напрямую, но в большинстве исследований и во многих лабораториях ХС ЛНП рассчитывается по формуле Фридвальда:

- в ммоль/л: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$;
- в мг/дл: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/5$.

Расчет действителен только при концентрации ТГ <4,5 ммоль/л (400 мг/дл) и неточен, если ХС ЛНП <1,3 ммоль/л (50 мг/дл). У пациентов с низким уровнем ХС ЛНП и/или гипертриглицеридемией (<800 мг/дл) доступны альтернативные формулы [469, 470] или прямое измерение ХС ЛНП.

10.1.1.3. ХС неЛВП

Значение ХС неЛВП рассчитывается путем вычитания ХС ЛВП из ОХС, не зависит от уровня ТГ,

может определяться не натошак и в качестве целевого показателя, поскольку отражает информацию обо всех апоВ-содержащих липопротеидах (табл. 32) [471].

10.1.1.4. Аполипопротеид В

апоВ является белком-переносчиком всех атерогенных липопротеидов и позволяет оценить их концентрацию, особенно при повышенном уровне ТГ. Но в среднем содержание апоВ коррелирует с уровнем ХС ЛНП [472] (табл. 32). Отношение апоВ/аполипопротеид А1 не рекомендуется для использования оценки ССР.

10.1.1.5. Лп(а)

Лп(а) — это уникальная частица, состоящая из ЛНП-подобного компонента и аполипопротеида (а),

Таблица 33

Подходы к интенсификации
гиполипидемической терапии

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b
Пошаговый подход к интенсификации лечения рекомендуется у здоровых лиц с высоким или очень высоким ССР, а также пациентов с установленным АССЗ и/или СД с учетом ССР, пользы от лечения, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск.

структурно гомологичного плазминогену, а также окисленных фосфолипидов. Особенности структуры Лп(а) обуславливают его атерогенные, тромбогенные, провоспалительные свойства. Целым рядом генетических и наблюдательных исследований, их метаанализов доказана причинно-следственная связь между повышенным уровнем Лп(а) и ССЗ, включая аортальный стеноз, и ранним развитием атеросклероза. У каждого взрослого целесообразно определение уровня Лп(а) для оценки дополнительного ССР, особенно при раннем развитии атеросклероза, даже при отсутствии гиперлипидемии. Нет единой точки зрения о пороговых значениях Лп(а): 30 или 50 мг/дл.

10.1.2. Определение целевых уровней липидов

10.1.2.1. Целевые значения ХС ЛНП

Для достижения целевых уровней липидов гиполипидемическая терапия может быть поэтапной, но при очень высоком риске можно сразу начинать с комбинации препаратов (табл. 33). Интенсификация лечения необходима, если используются неоптимальные дозы статинов. Установлен целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) для пациентов с АССЗ или без АССЗ, но с очень высоким риском, а также <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) для лиц с высоким риском.

Столь низкое целевое значение было установлено на основании последних исследований с менделевской рандомизацией, 80 метаанализов [473], рандомизированных исследований с ингибиторами пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) [474–476].

Для пациентов с АССЗ, у которых в течение 2 лет наблюдается любое повторное ССО при приеме максимально переносимой дозы статинов, может рассматриваться еще более низкий целевой уровень ХС ЛНП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл). Отсутствуют различия в снижении относительного риска между мужчинами и женщинами, пациентами молодого и старшего возраста (по крайней мере, в возрасте до 75 лет), между пациентами с СД и без него [25].

10.1.2.2. Липопротеиды, богатые ТГ, и их ремнанты

Целевые значения ТГ отсутствуют, но считается, что достижение уровня <1,7 ммоль/л (150 мг/дл) ассоциировано с более низким риском развития ССЗ.

10.1.2.3. ХС ЛВП

На сегодняшний день в клинических исследованиях не получено доказательств пользы повышения уровня ХС ЛВП, исходя из чего не предлагаются конкретные целевые значения. Тем не менее при низком уровне ХС ЛВП следует сделать дополнительный акцент на соблюдении здорового образа жизни (диета, ФА, отказ от курения).

10.2. Стратегии контроля дислипидемий

Перед началом лечения необходимо исключить вторичную дислипидемию, поскольку лечение основного заболевания может скорректировать гиперлипидемию, и в ряде случаев гиполипидемическая терапия не понадобится. Вторичные дислипидемии также могут быть вызваны гипотиреозом, злоупотреблением алкоголем, СД, синдромом Кушинга, заболеваниями печени и почек, а также приемом лекарств (например, кортикостероидов). Оздоровление образа жизни имеет главенствующее значение для всех пациентов с гиперлипидемией.

10.2.1. Стратегии снижения ХС ЛНП

10.2.1.1. Модификации питания и образа жизни

Питание влияет на развитие АССЗ либо напрямую, либо через другие ФР — повышение уровней липидов, глюкозы и АД. Более высокое потребление фруктов, овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел, йогурта и цельнозерновых продуктов, наряду с меньшим потреблением красного и переработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и соли, связано с более низкой частотой ССО [477]. Замена животных жиров, включая молочный, растительными и ПЖК может снизить риск ССЗ [245].

10.2.1.2. Препараты для лечения дислипидемий

Доступные в России гиполипидемические препараты включают ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзимА-редуктазы (статины), фибраты, селективные ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб) и ингибиторы PCSK9. Приблизительное снижение уровня ХС ЛНП относительно исходного в зависимости от типа лечения показано в таблице 34 и может широко варьироваться, в связи с чем требуется контрольный анализ липидного профиля через 4–6 нед. после начала лечения или изменение лечебной стратегии. Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛНП для лиц моложе 70 лет приведены в таблице 35, для лиц старше 70 лет — в таблице 36.

Таблица 34

Степень снижения ХС ЛНП при различной гиполипидемической терапии

Лечение	Среднее снижение ХС ЛНП
Терапия статинами умеренной интенсивности	~30%
Высокоинтенсивная терапия статинами	~50%
Высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб	~65%
Ингибитор PCSK9	~60%
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивный статин	~75%
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивный статин + эзетимиб	~85%
Аферез липопротеидов	~75%

Примечание: адаптировано из [478].

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Таблица 35

Рекомендации по снижению уровня ХС ЛНП для лиц моложе 70 лет

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется назначение высокоинтенсивных режимов терапии статинами до максимально переносимой дозы для достижения целевых показателей ХС ЛНП, установленных для конкретной группы риска	I	A	[479, 480]
Целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и снижение ≥50% от исходных значений при очень высоком риске	IIa	C	[479-481]
Целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и снижение ≥50% от исходных значений при высоком риске	IIa	C	[479-481]
Целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и снижение ≥50% от исходных значений при АССЗ	I	A	[473-475, 479, 481, 482]
Если целевые уровни не достигнуты при приеме максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B	[473]
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС, не достигающих целевых значений ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов и эзетимиба, может быть рассмотрена комбинация с ингибиторами PCSK9	IIb	C	
Для вторичной профилактики пациенты с АССЗ, не достигающие целевых значений ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом, должны получать ингибиторы PCSK9	I	A	[474, 475]
У пациентов с СГХС и очень высоким риском (с АССЗ или наличием прочих больших ФР), не достигающих целевых значений на максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендована комбинированная терапия с ингибитором PCSK9	I	C	
Если терапия статинами плохо переносится, следует назначить эзетимиб	IIa	B	[473, 483-485]
При непереносимости статинов применить ингибитор PCSK9 в дополнение к эзетимибу	IIb	C	[483, 484, 486]
Терапия статинами не рекомендована у женщин до менопаузы, планирующих беременность или не использующих адекватную контрацепцию	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. Адаптировано из [478].

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Таблица 36

Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых лиц (≥70 лет)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Терапия статинами у пожилых пациентов с АССЗ рекомендуется в соответствии с теми же принципами, что и у молодых	I	A	[497, 498]
Инициация терапии статинами в качестве первичной профилактики у лиц ≥70 лет может быть рассмотрена, если риск высокий или очень высокий	IIb	B	[497, 498]
Рекомендуется начинать с низких дозировок статинов при значимом снижении функции почек и/или потенциальном лекарственном взаимодействии	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. Адаптировано из [478].

Сокращение: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

10.2.1.2.1. Статины

Статины уменьшают уровень ХС ЛНП, тем самым снижая заболеваемость и смертность от АССЗ, а также необходимость в реваскуляризации мио-

карда. Статины также снижают уровень ТГ и могут уменьшить риск панкреатита. Статины — препараты первого выбора при повышенном риске АССЗ [25] без увеличения смертности от других причин [481].

Таблица 37

Рекомендации по лекарственной терапии
пациентов с гипертриглицеридемией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Статины рекомендованы в качестве препаратов выбора первой линии для снижения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией: ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл)	I	C	[492]
У пациентов, принимающих статины, с достижением целевого ХС ЛНП, но с ТГ >2,3 ммоль/л можно рассмотреть назначение фенофибрата	IIb	B	[493-495]
У пациентов высокого и очень высокого риска с ТГ >1,5 ммоль/л, несмотря на терапию статинами и изменение образа жизни, может рассматриваться назначение омега-3 ПЖК в комбинации со статинами	IIb	B	[107]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. Адаптировано из [478].

Сокращения: ПЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Польза от применения статинов существенно перевешивает риски развития побочных эффектов [487]. Миалгия развивается у 5-10% пациентов, но симптомы, как правило, мягкие и преходящие. Миопатия и рабдомиолиз регистрируются крайне редко. При назначении нужно учитывать сопутствующие заболевания и терапию пациента. Риск развития СД 2 типа зависит от дозы статинов, однако соблюдение здорового образа жизни, включая контроль МТ, его минимизирует. Регулярный контроль печеночных ферментов не показан, частота повышения их уровня >3 верхних границ нормы отмечается менее чем в 1% случаев. В случае появления побочных эффектов предусмотрены переход на другой статин или использование низких доз в сочетании с препаратом иного действия.

10.2.1.2.2. Ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб)

Эзетимиб применяется в дополнение к статинам или при их непереносимости. По данным интервенционных и генетических исследований, препарат обеспечивает дополнительное и безопасное снижение ССР [24, 488].

10.2.1.2.3. Ингибиторы PCSK9

Ингибиторы PCSK9 (моноклональные антитела к PCSK9), в частности, алирокумаб и эвалокумаб, снижают уровень ХС ЛНП до 60% как при монотерапии, так и при присоединении к статинам и/или эзетимибу, т.е. их эффективность не зависит от остальной терапии. Кроме того, ингибиторы PCSK9 снижают уровень ТГ, Лп(а), повышают ХС ЛВП и аполипопротеид А1 [474, 475, 489]. Алирокумаб и эволокумаб приводят к значимому уменьшению риска ССО на 15% [474, 475]. Инклисиран, представляющий малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту, обеспечивает длительную блокаду синтеза PCSK9 и безопасно снижает уровень ХС ЛНП на 50-55% при подкожном введении дважды в год, как на фоне статинов, так и при монотерапии [490].

10.2.2. Стратегии контроля ТГ плазмы крови

Гипертриглицеридемия может быть первичной и вторичной. В последнем случае ТГ могут снижаться за счет изменения образа жизни и коррекции ФР или заболеваний. ССР возрастает при уровне ТГ натощак >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) [491]. Назначение терапии (статины, фибраты и омега-3 ПЖК) может рассматриваться только у пациентов высокого и очень высокого риска с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл). Доступные медикаментозные средства включают фибраты и омега-3 ПЖК (табл. 37).

10.2.2.1. Фибраты

Фибраты приводят к снижению уровня ТГ до 45%. Ретроспективный анализ РКИ и недавние ко-

гортные исследования показали значимое снижение ССР при назначении фенофибрата лицам с СД, метаболическим синдромом и/или очень высоким риском [25]. Для снижения риска развития панкреатита у пациентов с уровнем ТГ >10 ммоль/л (>900 мг/дл) необходимо сочетание терапии с немедикаментозными мероприятиями (ограничение алкоголя, компенсация СД, гипотиреоза, отмена терапии эстрогенами и т.д.). При первичной СГХС или тяжелой смешанной гиперлипидемии следует направить пациента к липидологу или в липидный центр.

10.2.2.2. Омега-3 ПЖК

При повышенном уровне ТГ препараты омега-3 ПЖК в дозах 2-4 г/сут. приводят к его снижению на 15-45%. Снижение ССР отмечается при дозах омега-3 ПЖК 1-4 г/сут. (табл. 37). Данные исследований по влиянию омега-3 ПЖК на исходы противоречивы. Эйкозапентаеновая кислота в дозе 4 г/сут. снижает риск ССО на 25%, однако отсутствует в России.

10.3. Коррекция дислипидемии в отдельных группах

10.3.1. Женщины

Снижение частоты ССО пропорционально снижению ХС ЛНП в ммоль/л, эффекты гиполипидемических препаратов одинаковы у женщин и мужчин [25]. Однако женщинам репродуктивного возраста в период планирования беременности, беременности и кормления грудью рекомендована отмена гиполипидемической терапии.

Таблица 38

Рекомендации по лечению дислипидемий при СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с СД 2 типа и очень высоким риском (например, с доказанным АССЗ и/или тяжелым ПОМ*) показана интенсивная гиполипидемическая терапия со снижением ХС ЛНП $\geq 50\%$ от исходных значений и $<1,4$ ммоль/л (55 мг/дл)	I	A	[479-481, 499, 500]
Пациентам в возрасте >40 лет с СД 2 типа и высоким риском показана гиполипидемическая терапия со снижением ХС ЛНП $\geq 50\%$ от исходных значений и $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл)	I	A	[499, 500]
Терапия статинами может быть рекомендована у лиц ≤ 40 лет с СД 1 или 2 типа и ПОМ и/или ХС ЛНП $>2,6$ ммоль/л (100 мг/дл), если не планируется беременность	IIb	C	
Если целевые уровни ХС ЛНП не достигнуты, рекомендуется комбинация статинов с эзетимибом и/или ингибитором PCSK9	IIa	B	[473, 501]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. * — тяжелое ПОМ включает СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; СКФ 46-79 мл/мин/1,73 м² плюс микроальбуминурия; протеинурия; наличие микрососудистого поражения трех областей (например, альбуминурия + ретинопатия + нейропатия). Адаптировано из [478].

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 39

Рекомендации по контролю липидов у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба у пациентов с 3-5 стадией ХБП, не нуждающихся в диализе	I	A	[485, 501, 502]
У пациентов с ХБП, особенно с АССЗ, которые на момент инициации диализа получают терапию статинами или комбинацию статинов/эзетимиба, рекомендовано продолжение терапии	IIa	C	
У пациентов с ХБП на диализе, не имеющих АССЗ, инициация терапии статинами не рекомендуется	III	A	[503, 504]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. Адаптировано из [478].

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек.

10.3.2. Пожилые пациенты (≥ 70 лет)

Пороговый возраст для определения "пожилых лиц" — старше 70 лет (в рекомендациях ESC/EAS по дислипидемии от 2019г — 75 лет [478]). В клинической практике на этот порог влияет биологический возраст, при этом истинный возраст может быть на 5 лет больше или меньше 70 лет. У пожилых пациентов ХС ЛНП сохраняет свою значимость как ФР ССЗ [496], а статины и другие гиполипидемические препараты снижают ССР сопоставимо с молодыми [497, 498], однако польза статинов у пациентов без АССЗ сомнительна. В России возраст старше 70 лет отражает очень высокий ССР без АССЗ, что может служить основанием для инициации гиполипидемической терапии для первичной профилактики, принимая во внимание модификаторы риска, астению, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента. В случае нарушения функции почек или риска лекарственного взаимодействия следует титровать дозу статинов (табл. 36).

10.3.3. СД

Снижение ХС ЛНП у пациентов с СД всегда ассоциировано со снижением ССР, подход к контролю липидов поэтапный, с учетом риска, пожизненной пользы, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов (табл. 38).

10.3.4. ХБП

У пациентов с ХБП ССР всегда высокий или очень высокий, соответственно, им показана терапия статинами или статинами в комбинации с эзетимибом [500]. Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности гиполипидемическая терапия не рекомендуется, за исключением случаев, когда она уже проводится (табл. 39).

10.3.5. Вторичная дислипидемия

Дислипидемия может быть вторичной, связанной с различными заболеваниями, в первую очередь с гипотиреозом. Вторичная дислипидемия может отмечаться также при избыточном потреблении алкоголя, СД, синдроме Кушинга, заболеваниях печени и почек и приеме ряда препаратов (например, кортикостероидов).

10.3.6. СГХС

Уровень ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) требует исключения потенциальной СГХС. При наличии раннего АССЗ или отягощенного семейного анамнеза следует заподозрить СГХС и при более низком уровне ХС ЛНП. Для постановки диагноза гетерозиготной СГХС рекомендуется использовать Голландские клинические критерии наследственной

Таблица 40

Голландские критерии СГХС

Критерий (выбрать только один наиболее подходящий из группы; диагноз основан на общей сумме полученных баллов)	Баллы
1) Семейный анамнез	
Родственники первой линии с известным ранним дебютом ИБС и сосудистых заболеваний (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) или с уровнем ХС ЛНП >95-го перцентиля	1
Ксантомы сухожилий и/или дуги роговицы у родственников первой линии или дети <18 лет с уровнем ХС ЛНП >95-го перцентиля	2
2) Анамнез	
Пациенты с ранним дебютом ИБС (мужчины <55 лет, женщины <60 лет)	2
Пациенты с ранним дебютом (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) цереброваскулярной болезни и ЗПА	1
3) Физикальное обследование	
Ксантозматоз сухожилий	6
Дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
4) Уровень ХС ЛНП (без терапии)	
ХС ЛНП ≥8,5 ммоль/л (≥326 мг/дл)	8
ХС ЛНП 6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)	5
ХС ЛНП 5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)	3
ХС ЛНП 4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)	1
5) Анализ ДНК	
Мутация в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8

Сокращения: ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

гиперхолестеринемии (табл. 40). Пациенты с гомозиготной СГХС встречаются редко, они должны наблюдаться в липидных центрах, к ним эти критерии неприменимы.

Выберите только одну группу баллов, самую высокую, диагностика основана на общем количестве баллов:

- "Определенный" диагноз СГХС требует >8 баллов;
- "Вероятный" диагноз СГХС требует 6-8 баллов;
- "Возможный" диагноз СГХС требует 3-5 баллов.

11. Сахарный диабет

Ключевые положения

• Изменение образа жизни (здоровое питание, контроль МТ, повышение ФА) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны проводиться на всем протяжении заболевания.

• Интенсивный контроль гипергликемии снижает риск микрососудистых осложнений и, в меньшей степени, ССЗ. Целевые значения гликемического контроля (ГК) должны определяться индивидуально и не должны быть строгими для пожилых, ослабленных пациентов, при длительном течении СД и наличии АССЗ.

• Метформин является наиболее изученным препаратом для инициации медикаментозной терапии СД 2 типа. Его следует использовать в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний.

• У пациентов с высоким риском АССЗ или наличием АССЗ, ХСН, ХБП включение в схему лечения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)

или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) является болезнью-модифицирующим подходом к лечению. Если целевые значения ГК были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты.

• У пациентов с СД активное лечение АГ с достижением целевых значений снижает риск макро- и микрососудистых осложнений. Целевой уровень САД для большинства пациентов <140 мм рт.ст. Снижение целевого САД до 130 мм рт.ст. еще в большей степени уменьшает риск инсульта, ретинопатии и альбуминурии и должно достигаться у некоторых пациентов.

• Лечение дислипидемии является ключевым механизмом снижения риска ССЗ при СД 1 и 2 типа.

В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД в РФ на 01.01.2022г состояло на диспансерном учете 4871863 человека (3,3% населения), из них: 92,3% (4498826) с СД 2 типа, 5,6% (271468) — СД 1 типа и 2,1% (101569) — другими типами СД, в т.ч. 9729 женщин с гестационным СД [505]. Однако результаты российского эпидемиологического исследования NATION показали, что диагностируется только 54% случаев заболевания СД 2 типа [506]. Реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10 млн человек (~7% населения), при этом каждый второй не осведомлен о наличии у него заболевания. Полезным для выявления лиц с высоким риском СД 2 типа может быть опросник FINDRISC (особенного внимания требуют лица с суммой баллов ≥12) (Приложение 2).

Таблица 41

Категории ССР у пациентов с СД и целевые уровни ХС ЛНП

Категория риска	Категория пациентов	ХС ЛНП, ммоль/л
Очень высокого риска	Пациенты с АССЗ или Пациенты с поражением других органов-мишеней ¹ или Пациенты с 3 и более основными ФР ССЗ ² или Пациенты с ранним началом СД 1 типа (в возрасте ≤10 лет) с длительностью СД >20 лет	<1,4
Высокого риска	Пациенты без ПОМ с длительностью СД ≥10 лет или Пациенты без ПОМ с 1 или 2 основными ФР ССЗ или Любые другие пациенты, не соответствующие категориям очень высокого и среднего риска	<1,8
Среднего риска	Пациенты молодого возраста (СД 1 типа <35 лет или СД 2 типа <50 лет) с длительностью СД <10 лет без ПОМ и без ФР ССЗ	<2,6

Примечание: ¹ — протеинурия, рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² + микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия, ² — возраст пациента (СД 1 типа ≥35 лет или СД 2 типа ≥50 лет), артериальная гипертония, дислипидемия, курение, ожирение.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ПОМ — поражение органов-мишеней, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

11.1. Сердечно-сосудистый риск

СД является независимым ФР ССЗ. Наличие СД повышает риск развития ИМ в 2,4 раза [507]. Дебют СД в более молодом возрасте ассоциирован с более высоким риском развития осложнений заболевания [508]. При наличии диабета у больных ИБС они имеют значительно более высокий риск ССО и меньшую продолжительность жизни.

У больных СД не следует применять Шкалу SCORE с целью оценки риска. Используемая Российской ассоциацией эндокринологов классификация категорий риска у пациентов с СД приведена в таблице 41 и применяется для определения индивидуальных целевых значений ХС ЛНП [505].

11.2. Рекомендации по модификации образа жизни у больных сахарным диабетом

Модификация образа жизни и поведенческих ФР, являясь основой профилактики и управления СД, уменьшает будущие микро- и макрососудистые риски пациентов.

Большинство пациентов СД 2 типа имеют избыточную МТ, контроль которой является важнейшим компонентом лечения. Пациентам с избыточной МТ/ожирением с целью умеренного снижения МТ рекомендуется ограничение калорийности рациона. Это обеспечивает положительные эффекты в отношении ГК, липидного профиля и АД, особенно в ранний период заболевания. Идеального процентного соотношения калорий, получаемых из белков, жиров и углеводов, для всех пациентов с СД не существует. Более важным, чем точные пропорции бел-

ков, жиров и углеводов, является преобладание в рационе богатых клетчаткой овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, использование в качестве источников белка продуктов с низкой жирностью. Резкие нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

Полезным для снижения МТ может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения и особенно трансжиров) и сахаров, умеренное ограничение (в размере половины привычной порции) продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков, при этом неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью (в основном овощей, богатых водой и клетчаткой). Следует ограничить потребление соли и алкоголя. Для снижения ССР может быть полезен средиземноморский тип питания, и, в частности, продукты, богатые МЖК. Для достижения хорошего ГК важен учет потребления углеводов.

Принципиальное значение имеет увеличение ФА. Достижение контроля МТ наиболее эффективно при одновременном увеличении ФА и проведении обучающих программ. Физические нагрузки следует подбирать индивидуально, с учетом возраста больного, имеющихся осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости. Преимущественно рекомендуется аэробная ФА продолжительностью 30-60 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в нед. Суммарная продолжительность — не менее 150 мин в нед. Следует учитывать, что у больных СД, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию

Таблица 42

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии¹ по уровню HbA_{1c}

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет ACC3 ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴		<6,5% ²	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть ACC3 и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

Примечание: ¹ — данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам, ² — в соответствии со стандартами DCCT [506]: до 6%, ³ — ACC3: ИБС (ИМ, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой), ⁴ — основные критерии риска тяжелой гипогликемии: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие "ожидаемой продолжительности жизни" (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития осложнений. Даже в пожилом возрасте ОПЖ может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

Сокращения: ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 43

Соответствие целевых значений HbA_{1c} пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы¹

HbA _{1c} , % ²	Глюкоза плазмы натощак/перед едой на ночь/ночью, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0
<8,5	<8,5	<12,0

Примечание: ¹ — данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам, ² — нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT [506]: до 6%.

Пациенты с СД нуждаются в многофакторном подходе, не ограничивающемся только контролем гликемии. Доказано, что при снижении HbA_{1c} в среднем на 0,9% за 5 лет достигается меньшее снижение ССР, чем при снижении показателей ХС или АД, достигаемых при приеме статинов и гипотензивных препаратов.

инсулина (и крайне редко — другие сахароснижающие средства), ФА может вызвать гипогликемию. Поскольку курение увеличивает риск развития ИМ и других ССЗ, отказ от курения является необходимым у больных СД.

11.3. Индивидуальные цели терапии: контроль гликемии

У пациентов с СД 1 типа интенсивный ГК снижает риск микро- и макрососудистых осложнений [509]. У пациентов с СД 2 типа важность строгого контроля гликемии была показана в знаменитом исследовании UKPDS: интенсивный контроль гликемии обеспечивал снижение ССР у пациентов с впервые выявленным диабетом, которые, что важно отметить, не принимали гипотензивные и гиполипидемические препараты [510].

Впоследствии были проведены 3 крупных исследования (ADVANCE, ACCORD и VADT) с целью доказать преимущества интенсивного (в т.ч. до целевого уровня HbA_{1c} <6,0%) контроля гликемии для сниже-

ния ССР у больных СД 2 типа. Однако исследование ACCORD было досрочно остановлено в связи с неожиданным увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля гликемии, а в исследовании VADT была получена тенденция к увеличению сердечно-сосудистой смертности [452, 511]. Эти результаты привели к пересмотру подходов к безопасности чрезмерно строгого ГК и риска тяжелых гипогликемий, особенно у пожилых лиц и больных с ССЗ, и обусловили внедрение в современные терапевтические алгоритмы индивидуализированных подходов к целям сахароснижающей терапии.

Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA_{1c} <7,0%.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия ACC3 и риска тяжелой гипогликемии.

Ниже приведен алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по показателю HbA_{1c}, используемый Российской ассоциацией эндокрино-

логов (табл. 42), а также соответствие целевых значений HbA_{1c} пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы (табл. 43) [505].

11.3.1. Сахароснижающая терапия

Исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности традиционных длительно используемых в клинической практике сахароснижающих средств были проведены для метформина, сульфонилмочевины, глитазонов и инсулина. С 2008 г. проводится активное изучение влияния новых сахароснижающих препаратов на ССР [512], а результаты этих исследований, полученные для иНГЛТ-2 и арГПП-1, радикально изменили алгоритмы ведения пациентов с СД 2 типа, т.к. продемонстрировали сердечно-сосудистые и почечные преимущества использования представителей этих классов.

Наиболее изученным в качестве стартового сахароснижающего препарата в терапии СД 2 типа остается метформин. У пациентов с впервые выявленным СД и избыточной МТ, получавших метформин, произошло снижение связанных с диабетом любых клинических исходов на 32%, смертей, связанных с диабетом, на 42%, смертей по любой причине на 36% и по причине ИМ на 39% [511].

Препарат сульфонилмочевины гликлазид с модифицированным высвобождением показал нейтральный эффект в отношении риска ССО [513]. Однако в группе интенсивной терапии произошло 10% снижение риска макро- и микрососудистых событий. Другой сульфонилмочевинный препарат глибенкламид не рекомендуется к приему у лиц старше 60 лет в связи с высоким риском гипогликемий.

Клиническое применение росиглитазона (класс тиазолидиндионов) было в 2010 г. приостановлено в Европе и ограничено в США в связи с данными о повышении ССР на фоне его приема. Впоследствии, на основании повторной экспертной оценки результатов, ранее наложенные ограничения на использование препарата были отменены [514]. Глитазоны не должны использоваться у лиц с ХСН.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4). Отсутствие повышения ССР у пациентов с СД 2 типа и имеющимися ССЗ или множественными ФР доказано для четырех препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 [515-518]. Однако при применении саксаглиптина было выявлено увеличение частоты госпитализаций по поводу ХСН (необходимо соблюдение осторожности у данной когорты пациентов) [516].

Препараты новых классов сахароснижающих препаратов (арГПП-1 и иНГЛТ-2) в крупных РКИ продемонстрировали сердечно-сосудистые и почечные преимущества, безотносительно ГК. В связи с этим у пациентов с СД 2 типа с наличием АССЗ, ХСН, ХБП или с высоким риском АССЗ (применительно к выбору сахароснижающей терапии трактуется следу-

ющим образом: возраст ≥ 55 лет с наличием $\geq 50\%$ стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей, или гипертрофия ЛЖ) включение в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами является болезнью-модифицирующим подходом к лечению. При этом если у таких пациентов целевые значения ГК были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты.

иНГЛТ-2

В крупных РКИ, выполненных на различных популяциях пациентов с СД 2 типа (как с АССЗ, так и с множественными ФР ССЗ), иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

— эмпаглифлозин в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и МИ), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, частоты госпитализации по поводу ХСН на 38% [519];

— канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с ФР): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки (см. выше), снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 13% [520];

— дапаглифлозин в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с ФР): тенденция к снижению комбинированной конечной точки, не достигшая статистической достоверности; снижение на 17% частоты комбинированной первичной конечной точки (госпитализации по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть) [521];

— эртуглифлозин в VERTIS CV (99,9% участников с АССЗ): только снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 30% (одна из вторичных конечных точек) при отсутствии различий по первичной конечной точке [522].

Метаанализ трех крупных РКИ показал, что препараты иНГЛТ-2, скорее всего, обладают умеренными преимуществами в отношении больших ССО у пациентов с установленными АССЗ и при этом значительными преимуществами в снижении госпитализаций по поводу ХСН и замедлении прогрессирования почечной недостаточности, независимо от наличия АССЗ или ХСН в анамнезе [523].

Во всех вышеперечисленных РКИ были показаны нефропротективные эффекты препаратов иНГЛТ-2. Кроме того, имеются и специальные исследования, посвященные влиянию препаратов этого класса на функцию почек [524, 525]. У пациентов с выраженной альбуминурией канаглифлозин и дапаглифлозин показали значимое снижение комбинированной ко-

Таблица 44

Целевые уровни показателей АД (при условии хорошей переносимости)

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.*	Диастолическое АД, мм рт.ст.*
18-65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80
>65 лет	≥130 и <140	

Примечание: * — нижняя граница целевых уровней показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

Сокращение: АД — артериальное давление.

нечной точки (снижение СКФ на 50%, терминальная стадия ХБП, смерть от сердечно-сосудистых либо почечных причин) — при этом в исследовании дапаглифлозин исследовался в смешанной популяции пациентов с ХБП, включавшей лиц без СД 2 типа [252, 524]. В марте 2022г также было объявлено о досрочном завершении исследования EMPA-KIDNEY [526], которое было остановлено в связи с явной эффективностью эмпаглифлозина при ХБП различной этиологии (в т.ч. и на фоне СД), однако полностью результаты этого исследования еще не опубликованы. На основании этих данных рекомендуется включение иНГЛТ-2 наряду с блокаторами РААС (иАПФ/БРА) в терапию пациентов с СД 2 типа и ХБП (в т.ч. и без СД). При ограничениях в назначении иНГЛТ-2 с целью нефропротекции могут быть назначены арГПП-1.

Важнейшим преимуществом иНГЛТ-2 является улучшение течения ХСН, показанное в исследованиях по оценке ССР у пациентов с СД и АССЗ либо множественными ФР. В недавно завершившихся исследованиях DAPA-HF (с применением дапаглифлозина) и EMPEROR-REDUCED (с применением эмпаглифлозина) у лиц со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) <40% в дополнение к оптимальной терапии СН дапаглифлозин и эмпаглифлозин показали снижение госпитализаций по поводу СН/сердечно-сосудистой смертности у лиц без СД [527, 528]. Кроме того, эмпаглифлозин продемонстрировал снижение относительного риска на 21% комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализации по причине СН) у взрослых с СН с сохраненной ФВ [529].

арГПП-1 (из зарегистрированных в РФ) в популяциях с преобладанием пациентов с АССЗ показали гетерогенные результаты:

- ликсисенатид (нейтральное влияние на ССР) [530];
- лираглутид (у лиц с подтвержденными ССЗ или очень высоким ССР снижение сердечно-сосудистой смертности на 22% и общей смертности на 15%) [531];
- семаглутид (снижение риска комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и МИ) на 26%, без снижения смертности от ССЗ) [532].

В популяциях с преобладанием пациентов, имеющих высокий риск АССЗ/множественные ФР ССЗ, эффективны и арГПП-1. Дулаглутид в исследовании

REWIND (69% участников с высоким риском АССЗ: возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей, или гипертрофии ЛЖ) показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12% [533].

Таким образом, лица с высоким риском АССЗ могут получить дополнительные преимущества при включении в терапию иНГЛТ-2 или арГПП-1.

В крупном метаанализе показано, что арГПП-1 снижали ССО на 12%, смертность от всех причин на 12%, госпитализации по поводу СН на 9% и комбинированную почечную конечную точку на 17%, в основном за счет снижения экскреции альбумина с мочой [534]. При этом, как и в случае иНГЛТ-2, эти эффекты арГПП-1 нельзя объяснить только сахароснижающим действием препаратов.

11.3.2. Контроль АД при СД

Распространенность АГ у больных с СД значительно выше, чем в общей популяции. У пациентов с СД 1 типа гипертензия наиболее часто обусловлена наличием диабетической болезни почек, тогда как при СД 2 типа — другими кардиометаболическими ФР. АГ развивается у 67% больных СД 1 типа с длительностью заболевания 30 лет и у 60% пациентов с СД 2 типа.

Результаты крупнейших метаанализов показали, что снижение АД у больных с СД 2 типа уменьшает риск смерти от всех причин, ССО, МИ, СН, ретинопатии, развития или прогрессирования микроальбуминурии и почечной недостаточности [446, 535, 536]. Тем не менее на настоящий момент вопрос о целевых значениях АД у больных с СД не имеет однозначного ответа, рекомендуемые различными профессиональными ассоциациями целевые показатели САД и ДАД различаются, нет также единого мнения относительно нижних пороговых величин АД.

Используемые Российской ассоциацией эндокринологов целевые уровни АД для больных с СД представлены в таблице 44 [505].

Всем больным с СД и АГ показано внесение изменений в образ жизни и снижение уровня ФР. Контроль уровней АД и липидов так же важен, как и достижение целевых уровней глюкозы и HbA_{1c}.

К основным классам антигипертензивных препаратов в лечении АГ относятся: иАПФ/БРА/сакубитрил-валсартан, диуретики, БКК. В большинстве

случаев для эффективного лечения требуется комбинация антигипертензивных препаратов.

иАПФ или БРА всегда следует включать в терапию первой линии СД в связи с доказательствами их эффекта в отношении профилактики и/или замедления прогрессирования диабетической нефропатии. Они обладают нефропротективным действием, которое не зависит от их антигипертензивного эффекта. Больным СД 1 и 2 типов их назначают с целью нефропротекции при выявлении микроальбуминурии и протеинурии даже при нормальном уровне АД. БКК метаболически нейтральны, не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен и не повышают риска СД 2 типа, обладают нефропротективным эффектом, снижают выраженность микроальбуминурии, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии. При использовании тиазидных диуретиков следует учитывать, что они не вызывают значимых метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии, гипокалиемии) в низких дозах 12,5–25 мг/сут.

Препараты центрального действия из группы агонистов H_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин) относятся к дополнительным препаратам в лечении АГ. Обладают благоприятным метаболическим профилем: снижают инсулинорезистентность, гипергликемию, нейтральны по отношению к липидному обмену. Их рекомендуется назначать в составе комбинированной терапии у пациентов с отсутствием контроля АД и ожирением. У данных пациентов возможно рассмотреть комбинированную терапию иАПФ или БРА, моксонидином и БКК или диуретиком.

Бета-блокаторы используют только при наличии других показаний, помимо лечения АГ.

11.3.3. Контроль липидов при СД

Целевые показатели ХС ЛНП в зависимости от категории ССР и клинических характеристик указаны в таблице 41. У больных с СД очень высокого риска, которые перенесли повторное сосудистое событие в течение 2 лет, целевые значения ХС ЛНП составляют <1 ммоль/л.

У пациентов с СД доказана эффективность гиполипидемической терапии для первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также снижения сердечно-сосудистой смертности. По данным метаанализа, снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л на фоне терапии статинами (в среднем 4,3 года) приводит к снижению общей смертности на 9% и сердечно-сосудистой смертности на 13% [537]. У больных с СД часто наблюдается сочетанное повышение уровней ХС и ТГ. Контроль липидов является одним из главных механизмов снижения ССР как при СД 2 типа, так и СД 1 типа.

При недостижении целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с СД очень высокого риска на фоне приема

максимально переносимых доз статинов рекомендуется комбинированная терапия, с включением эзетимиба, а при недостаточном эффекте — ингибитора PCSK9 (эволокумаба или алирокумаба). При доказанной непереносимости статинов рекомендуется применение ингибитора PCSK9.

У больных СД при сохраняющемся, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами, высоком уровне ТГ ($>2,3$ ммоль/л), следует рассмотреть назначение фибратов.

11.3.4. Антитромбоцитарная терапия при СД

Терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК), как правило, не показана больным СД без АССЗ. Такая терапия может быть назначена у некоторых больных СД с множественными ФР и низким риском желудочно-кишечного кровотечения. АСК может быть рекомендована в дозе 75–150 мг в сут. для вторичной профилактики АССЗ. При этом у больных СД с поражением артерий нижних конечностей предпочтительней прием клопидогрела (вместо АСК).

У пациентов с СД, перенесших ранее ИМ/ОКС, и многососудистым поражением коронарных артерий без высокого риска кровотечений целесообразно рассмотреть возможность назначения второго антиагрегатного препарата — прасугрела или тикагрелора (в дозе 60 мг 2 раза/сут.) в течение 1 года.

У пациентов с СД и симптомным поражением артерий нижних конечностей без высокого риска кровотечений целесообразно назначение сочетания АСК (100 мг/сут.) и ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), доказавшего свою высокую эффективность по снижению риска ампутаций конечностей, МИ, ИМ и смерти [538].

12. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и психические расстройства

Ключевые положения

- Психосоциальные ФР отягощают клиническое течение ССЗ, повышают риск ССО и смерти, существенно снижают приверженность больных к лечению, ухудшают их качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения.

- Оценка психосоциальных ФР с помощью клинического интервью или стандартизованных опросников рекомендуется с целью идентификации возможных барьеров для изменения образа жизни и приверженности к лечению у лиц с высоким ССР или уже имеющимися ССЗ.

- Пациентам с психосоциальными ФР ССЗ показано повышенное внимание и поддержка с целью улучшения приверженности к изменению образа жизни и к медикаментозной терапии. Пациентам с тревожными и депрессивными состояниями показана психофармакотерапия.

Установлены психосоциальные факторы, являющиеся независимыми ФР развития ССЗ, неблагоприятных исходов и смерти от ССЗ. К их числу относятся: НСЭС, стресс острый и хронический (на работе и в семейной жизни), низкая социальная поддержка (социальная изоляция), враждебность, тип личности D, тревожные и депрессивные состояния (и даже симптоматика). Психосоциальные ФР признаны в качестве барьеров к модификации образа жизни (с целью коррекции традиционных ФР) у здоровых лиц, лиц с высоким ССР и больных ССЗ.

НСЭС, в т.ч. низкий уровень дохода, низкий уровень образования и принадлежность к низкокачественной профессиональной группе вносят существенный вклад в неоднородность показателей здоровья [539, 540] и в т.ч. сердечно-сосудистых событий [73] во всем мире. Пациенты с НСЭС имеют особенно высокий риск преждевременной смерти после ИМ [541]. Относительный риск смерти от ИБС у лиц с НСЭС составляет 1,3–2,0 [542, 543].

Социальная поддержка является мерой широты круга общения пациента, а также воспринимаемой им пользы от общения со своим окружением. **Низкая социальная поддержка** (социальная изоляция) увеличивает риск развития ИБС и инсультов и ухудшает прогноз уже имеющегося заболевания [544, 545]. И напротив, высокий уровень социальной поддержки имеет защитное действие и ассоциирован с более низкими показателями смертности у коронарных пациентов [546].

Враждебность рассматривается как черта характера, заключающаяся в значительной недоверчивости и склонности испытывать злость к другим людям, а также вовлеченности в агрессивные, дезадаптивные социальные отношения. Она увеличивает риск развития ИБС и ухудшает прогноз пациентов с уже имеющейся ИБС, хотя степень увеличения риска ССО относительно невелика (относительный риск 1,2) [547].

Тип личности D характеризуется сочетанием склонности к негативной аффективности (склонность испытывать негативные эмоции — волнение, раздражение, уныние) с социальным ингибированием (сочетание замкнутости и неуверенности в себе). Характерна высокая частота использования дезадаптивных копинг-стратегий [548]. Тип личности D выявляется приблизительно у 1/3 пациентов с ССЗ, более часто при наличии АГ [549]. В ряде исследований показано, что при наличии типа личности D пациенты с ССЗ имеют более неблагоприятный прогноз (относительный риск 2,2) [550–552]. Тем не менее в последнее время валидность типа личности D (как конструкта) и его связь с ССЗ подвергаются критике [553, 554].

Острые стрессы могут спровоцировать сердечно-сосудистые катастрофы и увеличить смертность в промежутке от нескольких часов до нескольких

месяцев после пережитых личностно значимых событий — смерти близкого человека [555], стихийных бедствий [556], военных действий и террористических актов [557] и даже крупных футбольных турниров [558]. Обычно перечисленные события провоцируют развитие ОКС, фатальных аритмий или внезапной сердечной смерти у лиц, ранее имевших ИБС. В крупном эпидемиологическом исследовании с участием >28 тыс. лиц без ССЗ показано, что каждый пережитый за 3 года стресс на 15% повышает риск развития ССЗ (отношение шансов (ОШ) 1,15) [67]. По данным отечественного исследования КООРДИНАТА, у пациентов с АГ и ИБС, переживших в течение года до включения в программу смерть близких родственников, риск смертельных и несмертельных осложнений ССЗ по результатам трехлетнего наблюдения оказался выше на 30% (ОШ 1,30) [559].

При наличии **хронического стресса** на работе (длительном или ненормируемом рабочем дне, высоких психологических нагрузках, несправедливой оплате труда) ОР преждевременного развития ИБС достигает 1,2–1,5 [560]. По данным поперечных исследований с поправками на пол, возраст и социально-экономический статус показано, что у людей с большими производственными нагрузками чаще присутствуют традиционные ФР, в т.ч. курение, низкая ФА, ожирение и СД [65]. Существуют данные о наличии гендерных различий влияния хронического стресса на ФР и ССЗ [66].

Тревожные состояния являются независимыми ФР ИБС (относительный риск 1,3), кардиальных осложнений (ОШ 1,7) и смерти после ИМ (ОШ 1,2) [60, 561]. По данным метаанализа 20 проспективных исследований, включавших ~250 тыс. исходно здоровых жителей, наличие тревожной симптоматики ассоциировалось с повышенным риском последующего развития и смерти от ИБС [562]. В относительно ранних исследованиях прогностической значимости тревожной симптоматики не всегда выполнялась коррекция по наличию сопутствующей депрессии, в связи с чем в последние годы высказываются сомнения в том, что тревожная симптоматика является независимым предиктором ССО [63]. Тем не менее наиболее свежий метаанализ по данной проблеме [64] подтвердил независимую прогностическую значимость тревожности у пациентов со стабильной ИБС. Кроме того, имеются доказательства взаимосвязи с ССО для отдельных расстройств тревожного спектра, например, для панического расстройства (скорректированный относительный риск 1,4) [563].

Депрессивные состояния. На данный момент существует обширная доказательная база, в т.ч. достаточно свежие систематические обзоры и метаанализы, показавшие, что при исходном наличии депрессивной симптоматики последующий риск развития ИБС существенно увеличивается [60, 61, 564], а риск

неблагоприятных кардиоваскулярных исходов возрастает в 1,6–2,2 раза [62, 565–567]. Результаты исследований, изучавших влияние депрессии на кардиоваскулярный прогноз, не всегда однозначны. Тем не менее в большинстве работ показано, что депрессивная симптоматика значимо повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф как у лиц, исходно не страдавших ССЗ, так и у больных ССЗ (после коррективки по другим ФР). Причем установлен дозозависимый эффект: при более выраженной депрессии кардиоваскулярные осложнения развиваются раньше и они более тяжелые.

Тревожная и депрессивная симптоматика очень распространена у пациентов с ССЗ. Два крупных эпидемиологических исследования КОМПАС и КООРДИНАТА, проведенных в России в 2001–2004 гг с общим числом >12 тыс. больных общемедицинской сети здравоохранения, показали, что тревожная и депрессивная симптоматика присутствует примерно у половины больных АГ и ИБС, а клинически значимая симптоматика — у трети пациентов [70, 568]. В исследовании КООРДИНАТА [559] было подтверждено негативное влияние психосоциальных факторов (острый и хронический стресс, депрессивная и тревожная симптоматика) на прогноз в российской популяции пациентов с АГ/ИБС. Наличие депрессивной симптоматики при исходном обследовании в 1,6–1,8 раз повышало риск последующего развития кардиоваскулярных катастроф и смерти от всех причин за период 3-летнего наблюдения. Проведенное по аналогичному протоколу в 2017 г в 30 городах России исследование КОМЕТА показало сходные результаты в отношении масштаба бремени этих ФР: симптомы тревоги и депрессии имели место у чуть менее половины больных АГ и ИБС, пришедших на прием к участковому терапевту, при этом клинически значимая тревожная симптоматика — у 25,5%, депрессивная симптоматика — у 16,0% пациентов [71]. По данным исследования EUROASPIRE IV [569] (>7 тыс. больных ИБС из 25 европейских стран, включая РФ), через 1,3 года после ИМ, ОКС, ЧКВ, АКШ 26,3% больных имели тревожную симптоматику и 22,4% больных — депрессивную симптоматику различной выраженности (28,1% и 27,3% в российской когорте, соответственно). При этом противотревожные препараты и антидепрессанты были рекомендованы при выписке после перечисленных событий только 2,4% больных, а на отдаленном этапе их получали <4,0% больных. Таким образом, тревожная и депрессивная симптоматика и состояния присутствуют у значительной части больных АГ и ИБС (существенно чаще у женщин), остаются недиагностированными и нелечеными.

Несмотря на то, что для тревожных и депрессивных расстройств взаимосвязь с ССЗ показана даже на уровне симптоматики, которая может и не дости-

гать клинической значимости, с развитием ССЗ и сокращением продолжительности жизни ассоциированы любые виды психических расстройств (в частности, соматоформные расстройства, расстройства личности, настроения, зависимость от психоактивных веществ) [570–573], при этом риск возрастает с увеличением тяжести психического расстройства [574]. Взаимосвязь между психическими расстройствами и ССЗ является двунаправленной, и у пациентов с ССЗ отмечается повышение риска психических расстройств примерно в 2–3 раза по сравнению со здоровым населением [122, 575]. В течение первого года после установления диагноза ССЗ распространенность психических расстройств достигает у пациентов примерно 40%, и это сочетание приводит к значительному ухудшению прогноза [117, 130, 566, 576]. Кроме того, дебют ССЗ увеличивает риск совершения суицида [577].

На данный момент значимость психосоциальных ФР ССЗ уже не вызывает никаких сомнений, и их контроль считается общепринятой частью кардиоваскулярной профилактики. В последнее время растет также число доказательств протективной роли позитивных индикаторов психологического благополучия, таких как оптимизм, благодарность, удовлетворенность жизнью, чувство своей нужности, осознанность и т.д. [68, 69].

Механизмы, за счет которых реализуются эффекты психосоциальных ФР и психических расстройств, достаточно сложны и пока не изучены до конца. Среди наиболее важных аспектов можно назвать: (1) поведенческие механизмы — у пациентов с психосоциальными ФР ССЗ чаще отмечаются компоненты нездорового образа жизни (курение, нездоровое питание, чрезмерное потребление алкоголя, низкая ФА), а также недостаточная приверженности к рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозному лечению [578–581]; (2) патофизиологические механизмы, в т.ч. повышенная симпатическая активность и/или сниженная вагусная активность, гиперкортизолемиа с повышенным кортикотропин-релизинг фактором (увеличение свободных жирных кислот); сниженная вариабельность сердечного ритма [582–584]; дисфункция и гиперактивность тромбоцитов [585, 586] и повышенная свертываемость крови [587]; эндотелиальная дисфункция [588]; стресс-индуцированная ишемия миокарда [589]; повышенный уровень биомаркеров воспаления [590]; (3) кардиометаболические побочные эффекты некоторых психотропных препаратов [123]. Существуют также специфические механизмы, которые характерны для определенных психических расстройств, например, провокация ишемии миокарда при злоупотреблении кокаином и другими психостимуляторами. Наконец, пациенты с психическими расстройствами могут в недостаточной мере

Таблица 45

Рекомендации по выявлению и коррекции психосоциальных ФР ССЗ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Оценка психосоциальных ФР с помощью клинического интервью или стандартизованных опросников рекомендуется с целью идентификации возможных барьеров для изменения образа жизни или приверженности к приему препаратов у лиц с высоким ССР или уже имеющимися ССЗ	IIa	B	[60, 122, 132, 565]
Пациентам с психосоциальными ФР и расстройствами требуется повышенное внимание и поддержка с целью улучшения приверженности к изменению образа жизни и к медикаментозной терапии	I	C	[599, 600]
Пациентам АССЗ с тревожными, депрессивными состояниями и другими психическими расстройствами рекомендуется научно обоснованная психиатрическая помощь (в рамках междисциплинарного взаимодействия)	I	B	[123, 130, 601]
У пациентов с АССЗ и стрессом следует рассмотреть направление к психологу, психотерапевту с целью уменьшения симптомов стресса и улучшения исходов ССЗ	IIa	B	[602-604]
У пациентов с ИБС и среднетяжелой или тяжелой депрессией следует рассмотреть назначение антидепрессантов из группы СИОЗС	IIa	B	[605-607]
У пациентов с СН и депрессией не рекомендованы СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также трициклические антидепрессанты	III	B	[608, 609]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

получать медицинскую помощь — как из-за их собственного психического состояния (например, неспособности доверять другим людям и обращаться за помощью) [130], так и в некоторых случаях из-за стигматизирующего отношения или недостаточной осведомленности в области психического здоровья со стороны медицинских работников [591, 592].

Следует отметить, что психосоциальные ФР ССЗ тесно ассоциированы друг с другом. Так, у лиц с НСЭС чаще отмечаются стрессы различной силы, низкая социальная поддержка, тревожная и депрессивная симптоматика, кроме того, они в целом более уязвимы для психологического дистресса и имеют меньше ресурсов, чтобы с ним справиться [593-596]. В этой связи психосоциальные ФР нередко изучают как единый кластер, как, например, в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях INTERHEART и PURE [597, 598].

В связи с тем, что психосоциальные ФР влияют на кардиоваскулярный прогноз, целесообразно проведение их скрининга с помощью стандартизованных опросников или клинической беседы у лиц с высоким ССР и пациентов с ССЗ. Оценивать психосоциальные ФР целесообразно и у пациентов с пограничным уровнем ССР по шкале SCORE, в этих случаях выявление дополнительных ФР может служить основанием для более активных профилактических мероприятий. Недавно опубликованное когортное исследование с "вложенным" в него рандомизированным исследованием продемонстрировало меньшую частоту ССО при скрининге и последующем лечении депрессии эсциталопрамом у пациентов после ОКС [132]. Скрининг тревожных и депрессивных состояний может проводиться с помощью стандартизованных опросников, валидизированных

в стране применения. Одним из наиболее надежных скрининговых психодиагностических инструментов для общемедицинской сети здравоохранения является Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), валидизированная в России [610] (Приложение 3). Другим признанным психометрическим инструментом для выявления депрессии является опросник PHQ-2-9, также валидизированный у нас в стране [611] (Приложение 4). Несмотря на удобство применения опросников для скрининга тревожных или депрессивных состояний, необходимо подчеркнуть, что результаты тестирования не являются клиническим диагнозом. Перед применением скрининговых опросников рекомендуется спросить пациента, не беспокоит ли его стрессовая ситуация на работе или дома, финансовые проблемы, одиночество, не пережил ли он за последнее время какие-то психотравмирующие события. Аналогичным образом можно выяснить, заинтересован ли он в настоящее время в соответствующей помощи, например, в направлении к психотерапевту (табл. 45).

Лица с высоким ССР и пациенты с ССЗ, имеющие психосоциальные ФР, нуждаются в эмоциональной поддержке и психологической помощи по управлению стрессом, коррекции тревожной и/или депрессивной симптоматики [60, 130]. При этом ключевое значение имеют доброжелательность врача, хороший контакт "врач-пациент", готовность врача выслушать и вникнуть в эмоциональные проблемы пациента, а также следование принципам поведенческого консультирования. Пациентам с клинически выраженной психической дезадаптацией, тревожными и/или депрессивными состояниями следует предложить различные варианты психоло-

гической помощи и в ходе обсуждения принять совместное решение о наиболее предпочтительном подходе.

Многие поведенческие вмешательства, направленные на снижение ССР, одновременно улучшают и психологическое здоровье. Например, выраженность депрессии способны уменьшить отказ от курения [612], физические тренировки [123, 613, 614] и здоровое питание [615]. Научно обоснованные мероприятия по прекращению курения, увеличению ФА и оздоровлению питания эффективны в т.ч. и у людей с диагностированными психическими заболеваниями [599, 616].

Кроме того, разработаны психотерапевтические методы лечения, которые эффективно уменьшают симптомы стресса и улучшают качество жизни. К ним относятся индивидуальное и групповое консультирование по психосоциальным ФР (например, Школа управления стрессом), медитация, аутогенная тренировка, методика биологической обратной связи, дыхательные техники, йога и методика прогрессивной мышечной релаксации [617]. Психологические вмешательства у пациентов с ИБС могут снизить сердечную смертность (относительный риск 0,79) и облегчить психологические симптомы [601]. Психотерапия, направленная на управление стрессом, улучшает сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с АССЗ. Так, в исследовании SUPRIM у пациентов в группе когнитивно-поведенческой терапии отмечалось снижение частоты фатальных и нефатальных событий (относительный риск 0,59) и повторных ИМ (относительный риск 0,55) [602], близкие результаты были также получены для вмешательства, основанного на медитации [603]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало, что включение в программу кардиореабилитации при АССЗ вмешательства по управлению стрессом обеспечило более выраженное снижение частоты ССО по сравнению со стандартной кардиореабилитацией (относительный риск 0,49) [604]. Имеются и отечественные данные о том, что проведение группового профилактического консультирования приводит к улучшению психологического статуса, снижению выраженности тревожной и депрессивной симптоматики у пациентов с ИБС при отдаленном наблюдении [618]. Когнитивно-поведенческая терапия может осуществляться с помощью дистанционных технологий [619]. При проведении такой программы у пациентов с высоким ССР и депрессивной симптоматикой имело место небольшое, но устойчивое уменьшение выраженности симптоматики, повышение приверженности к лечению и оздоровление образа жизни [620]. Мультидисциплинарные вмешательства, в которых помимо лечащего врача участвует хотя бы один медицинский работник другой специальности, оказы-

вают, по данным метаанализа, небольшое положительное влияние на психологическое состояние у пациентов с ИБС и депрессией, а также значительно снижают риск ССО в краткосрочной перспективе, хотя эти эффекты утрачиваются при более длительном наблюдении [621].

Лицам с низкой социальной поддержкой необходимо проведение разъяснительной беседы по поводу данного ФР. Рекомендуется расширение социальных контактов, участие в формальных и неформальных объединениях по интересам, а также групповом психологическом тренинге. Имеются свидетельства эффективности занятий в группах социальной поддержки, "коронарных клубов", хотя их доказательная база в отношении снижения ССР пока расценивается как достаточно скромная и они нуждаются в дальнейшем изучении [622, 623]. Очень важна поддержка семьи, которую следует вовлечь в изменение образа жизни пациента.

Что касается психофармакотерапии, в наибольшей степени она изучена для таких важнейших психосоциальных ФР, как тревожные и депрессивные состояния. При клинически значимых депрессивных состояниях препаратами выбора являются антидепрессанты. Они нормализуют пониженное настроение, возвращают способность испытывать положительные эмоции и способствуют редукции когнитивных, мотивационных, двигательных и соматовегетативных нарушений, обусловленных депрессией. Результаты метаанализа обсервационных и рандомизированных исследований применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с ИБС и депрессией показывают, что лечение этим классом антидепрессантов безопасно и снижает частоту повторных госпитализаций в связи с ИБС (относительный риск 0,63) и смертности от всех причин (коэффициент риска 0,56) [605]. У пациентов с ОКС и депрессией лечение представителем СИОЗС эсциталопрамом обеспечило более низкую частоту комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность, ИМ и ЧКВ (относительный риск 0,69) [606]. По данным метаанализа [607] рандомизированных исследований по применению различных антидепрессантов у пациентов с ИБС, наибольшей доказательной базой у этой категории пациентов обладают сертралин и циталопрам. По данным другого метаанализа [624], посвященного сравнению эффективности и безопасности отдельных антидепрессантов, самыми оптимальными показателями переносимости обладают агомелатин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин и вортиоксетин, а частота отмены лечения из-за нежелательных явлений, наоборот, выше всего у амитриптилина, кломипрамина, дулоксетина, флувоксамина, ребоксетина, тразодона и венлафаксина. Пациентам с ССЗ не рекомендуются

трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы ввиду их кардиотоксических (в первую очередь проаритмогенного) эффектов.

При тревожных состояниях легкой степени назначаются препараты с доказанным противотревожным (анксиолитическим) эффектом. С этой целью широко использовались бензодиазепиновые транквилизаторы, однако они могут применяться только непродолжительное время в связи с опасностью развития привыкания. Могут назначаться небензодиазепиновые анксиолитики, к которым привыкание не развивается, например, гидроксизин, этифоксин или отечественный препарат фабомотизол. Антидепрессанты, помимо собственно антидепрессивного, имеют выраженное противотревожное действие, в связи с чем они эффективны в лечении смешанных тревожно-депрессивных и тревожных состояний. В настоящее время антидепрессанты считаются препаратами выбора для лечения клинически значимых тревожных расстройств [625].

Некоторые психотропные препараты у определенных категорий пациентов с ССЗ связаны с увеличением риска внезапной сердечной смерти [626]. В частности, у пациентов с СН антидепрессанты связаны с повышенным риском сердечной и общей смертности (относительный риск 1,27) [609] и недостаточно эффективны [610, 627], в связи с чем применение антидепрессантов при СН в настоящее время не рекомендуется. В опубликованном в 2022г консенсусном документе Европейской ассоциации профилактической кардиологии [628], посвященном психосоциальным ФР и их коррекции при СН, отмечается, что наиболее убедительной доказательной базой у этой категории пациентов обладают физические тренировки и когнитивно-поведенческая терапия. В тех ситуациях, когда обойтись без фармакотерапии невозможно, к лечению обязательно должны привлекаться психиатры. В междисциплинарной помощи нуждаются и пациенты с АССЗ и коморбидными сложными психическими расстройствами при необходимости их медикаментозной терапии.

При лечении тревожных и депрессивных состояний в кардиологической и общемедицинской практике **целесообразно придерживаться следующих основных принципов:**

1. Назначать антидепрессанты только при депрессивных состояниях легкой/средней тяжести (по возможности после консультации с психиатром). Лечить тяжелые и рекуррентные депрессии может только врач-психиатр;
2. Отдавать предпочтение антидепрессантам новых поколений, прежде всего СИОЗС;
3. Не превышать рекомендуемые терапевтические дозы антидепрессантов, например, эсциталопрам — 10 мг (1 таб. в сут.), сертралин — 50-100 мг

(1-2 таб. в сут.). Эти дозы являются начальными и в то же время терапевтическими при депрессиях легкой и средней тяжести, т.е. в большинстве случаев титрации дозы не требуется;

4. Учитывать некоторую отсроченность клинического эффекта большинства антидепрессантов: антидепрессивный эффект нарастает постепенно и становится значимым к концу первых 2 нед. терапии. Желательно проинформировать об этом больного с тем, чтобы он не ожидал немедленного положительного эффекта от приема антидепрессанта;

5. Соблюдать адекватную длительность курсового приема. Антидепрессивный и противотревожный эффект достигается через 1-1,5 мес. от начала терапии. Вместе с тем в ряде случаев во избежание возвращения симптоматики рекомендуется противорецидивная и поддерживающая терапия, длительность которой может варьировать в широких пределах (от 3 мес. до нескольких лет) и в каждой клинической ситуации определяется индивидуально. Для антидепрессантов новых поколений привыкание, а также синдром отмены не характерны.

13. Биомаркеры, ассоциированные с развитием атеросклероза

Ключевые положения

• Некоторые биомаркеры (воспалительные, тромботические, органоспецифические и др.) считаются ассоциированными с развитием атеросклероза и его клинических проявлений.

• Данные литературы относительно значимости этих биомаркеров для оценки суммарного риска весьма неоднородны, а их значимость часто завышена. Добавление биомаркеров к оценке ССР нецелесообразно.

Термин "биомаркер" как "характеристика, которая может быть объективно измерена и используется как показатель нормально протекающих биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство", был предложен еще в 2001г [629]. Хотя формально понятие "биомаркер" охватывает параметры практически всех визуализирующих и регистрирующих методик, чаще всего этот термин применяют к так называемым циркулирующим биомаркерам, т.е. к показателям, определяемым в крови (сыворотка и/или плазма), моче и других биологических жидкостях.

За последние десятилетия существенный прогресс в прогнозировании ССР был достигнут именно в области изучения циркулирующих биомаркеров. Новые маркеры риска ССЗ являются предметом интенсивного изучения и обсуждения в научной литературе, в т.ч. отечественной, однако вопрос об их использовании с целью улучшения стратификации риска ССЗ до сих пор остается открытым. При этом необходимо отметить, что биомаркер должен

Таблица 46
Рекомендации по оценке потенциальных модификаторов риска

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рутинная оценка других потенциальных модификаторов риска, таких как генетические шкалы, биомаркеры крови или мочи, а также сосудистые тесты и визуализирующие методики (кроме коронарного кальция и УЗИ сонных артерий для выявления бляшек) не рекомендуются	III	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращение: УЗИ — ультразвуковое исследование.

не только достаточно легко измеряться с помощью стандартизованных и воспроизводимых методов, но и добавлять новую диагностическую/прогностическую информацию к традиционным ФР.

С точки зрения предсказательной способности биомаркера крайне важным является вопрос о реклассификации, а именно: будет ли новый маркер (новая модель с включением этого маркера) лучше стратифицировать лиц на категории высокого и низкого ССР. Согласно мнению специалистов, большинство из имеющихся в арсенале врача биомаркеров прогнозирование риска не улучшают [630], а предвзятость публикаций на эту тему серьезно искажает доказательства [631]. Однако несмотря на то, что в рекомендациях 2016г [167] и 2021г [102] от рутинного использования биомаркеров для оценки ССР было предложено отказаться (табл. 46), во многих исследованиях продолжают попытки внедрить в практику целый ряд и уже используемых, и новых параметров.

Среди них С-реактивный белок (СРБ), повышенный уровень которого отражает хроническое воспаление, характерное для всех стадий атерогенеза. В настоящее время СРБ является одним из наиболее изученных и широко применяемых в клинической практике маркеров воспалительного процесса. Учитывая роль воспаления (и СРБ как его маркера) в качестве одного из пусковых механизмов развития АССЗ, включение в комплекс валидных биомаркеров с целью доклинической диагностики ССЗ определения уровня СРБ высокочувствительным методом (вЧСРБ) представляется вполне целесообразным [632, 633], хотя в литературе имеются данные, свидетельствующие об ограниченной дополнительной ценности его количественного определения [124]. Необходимо учитывать и тот факт, что при наличии острого воспалительного процесса в организме, оценка ССР по уровню вЧСРБ также имеет ограничения. Тем не менее использование вЧСРБ в качестве составной части оценки глобального риска ССЗ у бессимптомных лиц и особенно у лиц с промежуточным риском было одобрено в некоторых странах,

при этом уровень вЧСРБ <1 мг/л отражает низкий риск ССЗ, а уровень СРБ >3 мг/л — высокий риск ССЗ [634].

Возобновился интерес к Лп(а), при этом часть экспертов полагают, что он обеспечивает ограниченную дополнительную ценность с точки зрения потенциала реклассификации пациентов по уровню ССР [635], другие же считают целесообразным его использование, что более подробно представлено в разделе по нарушениям липидного обмена.

Многообещающими биомаркерами ССЗ являются сердечные тропонины (ТнТ и ТнI) [636], которые, как оказалось, обладают диагностической ценностью не только при острых, но и хронических формах ИБС. К валидным кардиоспецифическим маркерам относятся мозговой натрийуретический пептид (BNP) и более стабильный N-концевой фрагмент его предшественника (NT-proBNP) [637], доказавшие свою диагностическую значимость в отношении СН и оценки риска сердечно-сосудистой смерти. Перечень биомаркеров атеросклероза не является исчерпывающим и постоянно пополняется.

14. Генетические факторы

Ключевые положения

- *Отягощенный семейный анамнез по преждевременному (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин) развитию ССЗ у родственников первой степени родства увеличивает риск ССЗ.*

- *Некоторые генетические маркеры ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ, но их использование в клинической практике в настоящее время не рекомендуется.*

- *Генетическая диагностика и консультирование рекомендуется при диагностике моногенных заболеваний с высоким риском развития ССЗ, таких как СГХС.*

За последние десятилетия наблюдается активное внедрение генетических методов диагностики в клиническую практику. Наравне с оценкой отягощенного семейного анамнеза, во многих клинических рекомендациях акцентируется необходимость проведения генетического тестирования при подозрении на моногенные формы ИБС [638, 639]. В перспективе ожидается внедрение в клиническую практику оценки полигенного риска с использованием шкал генетического риска (ШГР) ИБС [640, 641]. Такой подход может иметь преимущество перед оценкой традиционных ФР. Распространенность традиционных ФР зависит от возраста, и в значительной части случаев эти ФР диагностируются лишь начиная с 4-5 декады жизни, а их выявление требует проведения диагностики несколько раз. Напротив, генетический риск, основанный на наличии определенных изменений в ДНК человека, может быть рассчитан при однократном анализе уже в детском или моло-

дом возрасте, и этот риск не изменяется с возрастом. Генетический тест может быть выполнен в любой точке мира из образца крови или слюны пациента. Такой подход позволяет выявлять лиц с высоким генетическим риском и максимально рано начинать профилактические мероприятия с целью их большей эффективности [640, 641].

Оценка и сбор семейного анамнеза по развитию ССЗ рекомендуется у всех пациентов как часть общей оценки риска развития ССЗ. Данные семейного анамнеза могут менять тактику лечения у пациентов со значениями риска, рассчитанного по шкале SCORE, попадающих в пограничные значения между разными категориями риска. У лиц с отягощенным семейным анамнезом следует применять более интенсивные вмешательства [638].

Генетические диагностики моногенных форм ИБС

Выявлены гены, мутации которых вызывают моногенные формы ИБС (*ST6GALNAC5*, *CYP27A1*, *MEF2A* и *LRP6*) и моногенные заболевания с высоким риском развития ИБС, такие как СГХС (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), наследственный дефицит аполипопротеида С-II (*APOCII*) и ряд других моногенных дислипидемий. Рекомендуется проводить генетическую диагностику у пациентов с подозрением на эти заболевания. При подтверждении моногенной природы ИБС у пациента следует провести генетическое обследование у его родственников [639, 642].

Оценка значений полигенной ШГР

В последние годы получает все более широкое развитие оценка совокупной информации, содержащейся в группе различных генетических вариантов (каждый из которых связан с исследуемым фенотипом, но обладает очень маленьким эффектом) с последующим построением так называемых ШГР или шкал полигенного риска. Полигенный риск представляет собой суммарный эффект всех генетических вариантов, ассоциированных с развитием фенотипа, и может рассматриваться как количественная мера генетической предрасположенности к комплексным заболеваниям [643].

Проведение генетического тестирования при многофакторных заболеваниях на текущий момент не входит в клинические рекомендации, однако за последние годы разработан целый ряд ШГР, ассоциированных с ИБС и включающих нескольких миллионов генетических вариантов, которые имеют большой потенциал применения в клинической практике с целью проведения ранних и целенаправленных профилактических мероприятий [640, 641]. Значимость оценки полигенного риска ИБС подтверждают работы, продемонстрировавшие, что полигенный риск развития заболевания может быть сопоставим с риском у носителей мутаций моногенных заболеваний. Так, в масштабном исследовании A. Khera и соавт. была разработана ШГР

из 6630150 генетических вариантов. Установлено, что 8% населения имеет как минимум трехкратный генетический риск развития ИБС. Такая распространенность в 20 раз превышает частоту носительства редких моногенных мутаций с сопоставимым риском [644].

В другой работе [645], проведя полногеномное секвенирование и применив описанную выше ШГР из более чем 6 млн вариантов нуклеотидной последовательности, авторы сравнили лиц, перенесших ИМ в возрасте до 55 лет (>2 тыс. чел.), и группу контроля (>3700 чел.): риск развития раннего ИМ был одинаков у лиц с СГХС и тех, у кого значение ШГР находилось на уровне верхних 5 перцентилей в распределении значений ШГР.

При этом даже у лиц с одним и тем же уровнем ХС ЛНП риск ИБС различен в зависимости от причин его повышения. Показано, что наибольшее отношение риска ИБС (1,93) было у пациентов с наличием редких вариантов генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, связанных с развитием СГХС, промежуточный риск (ОР 1,29) имели лица со значением балла ШГР >95 перцентилей на основе 223 частых генетических вариантов (референсная группа — лица без явных генетических причин повышения ХС ЛНП) [646].

Результаты исследований указывают на большую эффективность коррекции традиционных ФР для уменьшения кумулятивного риска развития ИБС у пациентов с высоким генетическим риском по сравнению с низким генетическим риском. Так, в исследовании, включающем участников 4 исследований (55685 чел. из ARIC, WGHS, BioImage и Malmö Diet and Cancer Study (MDCS)), среди лиц с высоким генетическим риском здоровый образ жизни способствовал снижению относительного риска развития ИБС на 46% по сравнению с лицами с низким генетическим риском [647]. Проведение генетического теста на предрасположенность к ИБС также способно повысить приверженность к терапии статинами [648, 649]. Есть данные о том, что лица с высоким генетическим риском развития ИБС достоверно чаще принимают статины, чем лица с низким генетическим риском [649].

15. Методы неинвазивной диагностики субклинического поражения сосудов

Ключевые положения

- Методы визуализации могут быть использованы для дополнительной оценки кардиоваскулярного риска при наличии у пациента традиционных ФР, указывающих на имеющийся у него риск развития кардиоваскулярных событий.

15.1. Коронарный кальций

Определение содержания коронарного кальция с помощью КТ рекомендовано для рестратификации

Таблица 47

Сводные рекомендации по использованию методов визуализации

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Наличие АСБ в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	Ila	B	[650, 651]
Определение индекса коронарного кальция по данным КТ коронарных артерий может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	Ila	B	[128, 652-655]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, КТ — компьютерная томография.

Таблица 48

Количественная оценка индекса коронарного кальция

Индекс коронарного кальция	Изменения коронарных артерий	Риск
0	Нет признаков поражения	низкий
1-10	Минимальная кальцификация	умеренный
11-100	Незначительная кальцификация. Обычно имеются АСБ с сужением просвета сосуда до 50%	высокий
101-400	Умеренная кальцификация. Обычно имеются 2-4 АСБ с сужением коронарной артерии >50%	высокий или очень высокий
>400	Выраженная кальцификация	очень высокий

Сокращение: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

ССР у пациентов, относящихся к категориям низкого или умеренного риска (табл. 47).

Отложение кальция в коронарных артериях является неотъемлемой частью атеросклеротического процесса и может служить его надежным морфологическим маркером [656]. Степень кальцификации сосудов коррелирует с распространенностью и тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий [657, 658].

Основным методом оценки коронарного кальция является мультиспиральная КТ. Методика подсчета КИ основана на оценке площади участков кальциноза и их пиковой плотности [659].

Большое количество исследований показали, что степень кальцификации коррелирует с риском кардиоваскулярных событий [660, 661]. Количественная оценка КИ обладает высокой прогностической ценностью у пациентов с промежуточными и высокими значениями ССР (2,5-7,5% по шкале SCORE), позволяя более точно отнести их к группе с меньшим (при КИ = 0) или с более высоким риском (при КИ ≥ 75 процентиля для соответствующего возраста, пола) [662] и, соответственно, более точно и дифференцировано подходить к назначению профилактического лечения (табл. 48) [663, 664].

Оценка коронарного кальция с целью рестратификации риска ССО и принятия решения о тактике ведения пациентов (в частности, инициации и дозе гиполипидемической терапии) продемонстрировала свою экономическую эффективность. Однако использование данной методики нерационально у пациентов моложе 45 лет с тяжелой СГХС, включая гомотиготную форму заболевания, т.к. для этой категории пациентов данный метод имеет очень низкую

специфичность. Это связано с низким содержанием кальция в коронарных артериях в популяции молодых пациентов (в т.ч. и с выраженным атеросклерозом сосудов).

На основании результатов исследований разработана модифицированная шкала оценки 10-летнего риска ССО, в которую интегрирован КИ [662]. Онлайн калькулятор доступен по ссылке: <https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>.

15.2. Компьютерная томографическая ангиография

КТА коронарных артерий — это метод анатомической визуализации, который позволяет оценивать состояние просвета, сосудистой стенки и АСБ. КТА обладает высокой чувствительностью для выявления стенозов коронарных артерий у симптоматических пациентов. Специфичность КТА ниже ее чувствительности, особенно в исследованиях с использованием в качестве референтного метода оценки фракционного резерва кровотока, а не селективной КАГ. Стенозы в диапазоне от 50% до 90% не обязательно являются функционально значимыми, т.е. не всегда вызывают ишемию миокарда. Таким образом, при обнаружении стенозов <90% по данным КТА, рекомендуется проведение нагрузочных или фармакологических стресс-тестов.

Низкое качество изображений и выраженный кальциноз могут привести к переоценке тяжести стеноза по данным КТА, поэтому ее проведение не рекомендуется при массивном кальцинозе коронарных артерий, нерегулярной или высокой ЧСС, значительном ожирении [665]. После ЧКВ оценка прохо-

димости стентов может быть затруднена из-за артефактов от стента или его дистального расположения, в этих случаях проведение инвазивной КАГ более предпочтительно [666].

Проспективные регистры показали, что отсутствие стеноза по данным КТА коррелирует с хорошим прогнозом [667, 668]. В рандомизированном исследовании PROMISE >10 тыс. симптоматических пациентов были направлены на функциональные тесты либо на КТА для исключения ИБС [669]. Исследование не продемонстрировало различий в первичных исходах (смертность от всех причин, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или серьезных ССО) по данным КТА и функциональных тестов за 25 мес. наблюдения (3,3% vs 3,0%; [669]). Рандомизированное исследование SCOT-HEART с участием 8 тыс. пациентов с подозрением на ИБС показало значительно более низкую частоту комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и нефатальный ИМ) у пациентов, которым КТА коронарных артерий выполнялась в дополнение к рутинному тесту с физической нагрузкой (2,3% vs 3,9% в течение 5 лет наблюдения) [126, 670]. Частота КАГ и реваскуляризации не различалась между группами, но профилактическая терапия чаще начиналась в группе КТА, чем в контрольной группе [126].

Для оценки проходящей ишемии миокарда у больных с "пограничными стенозами" КТА может быть дополнена перфузионной КТ, выполненной в сочетании с фармакологической пробой или чреспищеводной электрокардиостимуляцией [671]. Перспективным направлением также является неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока на основе данных КТА [672]. Результаты ретроспективных регистров и небольших рандомизированных исследований показали, что отсутствие функционально значимого стеноза по данным неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока связано с благоприятным прогнозом [673–676]. Ввиду отсутствия сравнительных проспективных исследований эти новые методы требуют дальнейшего изучения.

15.3. Дуплексное сканирование каротидных артерий

15.3.1. Ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных и бедренных артерий

Наиболее часто обсуждаемыми параметрами атеросклероза артерий являются такие ультразвуковые параметры, как ТИМ и АСБ. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике 2016г [167] поставили точку в дискуссии и однозначно не рекомендуют ТИМ общей сонной артерии для рестратификации ССР в силу методологической уязвимости и малой прогностической значимости данного параметра. Популяционные

исследования показывают широкое распространение доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в виде АСБ. Так, на примере обследования популяции в возрасте 40–67 лет одного из регионов Центральной России (Ивановской области) показано, что распространенность каротидного атеросклероза (≥ 1 АСБ) составляет 76,4% у мужчин и 59,1% у женщин, femорального атеросклероза — 54,9% и 28,3%, соответственно. У 42% лиц АСБ выявляют уже в 40–44 года [677]. Ключевые рекомендации в кардиологии (по профилактике ССЗ [102], ведению пациентов с АГ [354], по ведению пациентов с дислипидемиями [101, 478]) используют ультразвуковую оценку периферического атеросклероза как значимый фактор оценки ССР и определения ПОМ. Прогностическое значение доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в разных клинических группах хорошо изучено, создана солидная доказательная база [678–680]. Выявлен значительный потенциал выявления АСБ в рестратификации ССР, особенно у пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE [102, 478, 681].

Метод дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий неинвазивен, безопасен для пациентов и может быть выполнен после соответствующего обучения и при использовании мобильных устройств, непосредственно на приеме кардиолога. В последние годы широко обсуждается применение фокусированного протокола ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий с целью стратификации ССР [682]. По данным УЗИ, АСБ — это локальная, выступающая в просвет артерии структура, величина которой на 50% или на 0,5 мм больше в сравнении с прилегающими участками, либо локальное утолщение стенки $\geq 1,5$ мм [683]. Используются и иные критерии АСБ. Так, в рекомендациях Американского общества эхокардиографии 2020г АСБ определяется как локальная, выступающая в просвет артерии структура любой высоты, которая специалистом может быть расценена как АСБ, либо диффузное утолщение стенки артерии высотой $>1,5$ мм [682], при этих изменениях пациентов умеренного риска, согласно Фрамингемской шкале, следует переклассифицировать в категорию высокого ССР при максимальной высоте АСБ $>1,5$ мм и очень высокого ССР — при высоте АСБ $\geq 2,5$ мм. Важным аспектом исследования доклинического атеросклероза является определение атеросклеротической нагруженности и степени выраженности как одного сосудистого бассейна, так и артериального русла в целом. Ее определяют количество АСБ, высота АСБ, суммарная высота всех АСБ сонных и/или бедренных артерий, максимальный стеноз и суммарный стеноз. Наиболее значимыми в практическом отно-

шении представляются такие ультразвуковые маркеры, как количество АСБ, максимальный стеноз и максимальная высота АСБ [684]. Наличие ≥ 2 АСБ в сонных артериях ассоциировано с повышенным риском развития ССО (ОР 2,2), при 1 АСБ ОР 1,5 [685]. В исследовании MONICA, в которое вошли лица в возрасте 35–64 лет, наличие ≥ 2 АСБ в сонных или бедренных артериях значимо увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 3,83) [686]. В исследовании MESA при наблюдении за когортой лиц в возрасте 45–84 лет наибольшей прогностической силой (по сравнению с фактом наличия АСБ) обладал максимальный стеноз $\geq 25\%$, который был ассоциирован с увеличением риска развития ССО в 1,65 раза [687]. Стеноз 50% в сонных или бедренных артериях указывает на наличие у пациента значимого атеросклероза, а следовательно, очень высокого ССР [102, 688]. Имеются данные об увеличении точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий при одновременном учете выраженности атеросклероза в сонных и бедренных артериях [689]. Рекомендуется следующий алгоритм принятия решений на основании выявления АСБ в сонных и бедренных артериях:

- если в сонных артериях имеется АСБ с максимальной высотой $\geq 1,5$ мм или максимальным стенозом 25–49%, у пациента высокий ССР;
- если в бедренных артериях имеется АСБ с максимальным стенозом 25–49%, у пациента высокий ССР;
- если в сонных или бедренных артериях имеется как минимум 1 АСБ с максимальным стенозом $\geq 50\%$, у пациента очень высокий ССР.

Таким образом, выявление и количественная оценка даже единственной АСБ в сонных и бедренных артериях является принципиальным моментом в определении истинного риска ССО у пациента. Внедрение технологий мобильного ультразвука позволит расширить категорию пациентов, которым своевременно будет назначена патогенетическая терапия с целью снизить риск развития ССО.

Скорость распространения пульсовой волны

Артериальная жесткость сосудистой стенки позволяет прогнозировать будущий риск ССЗ и ассоциирована с риском смерти от любых причин [690]. Кардио-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СПВкф) является золотым стандартом оценки жесткости крупных артерий [691]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных с АГ, увеличение артериальной жесткости (СПВкф > 10 м/с) рассматривается как бессимптомное поражение органов, опосредованное АГ [354]. Определение СПВкф улучшает точность прогнозирования ССР по сравнению с традиционной оцен-

кой ССР [692]. Для широкого внедрения СПВкф в клиническую практику требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований с оценкой СПВкф в качестве метода рестратификации ССР и/или определения тактики лечения, чтобы предоставить убедительные доказательства клинической ценности СПВкф.

ЛПИ

ЛПИ может быть измерен как с помощью автоматических устройств (при наличии пульса на артериях конечности), так и с применением доплеровского метода и обычного сфигмоманометра. Определение ЛПИ осуществляется путем измерения уровня САД при доплерографии плечевой, заднеберцовой артерий и тыльной артерии стопы. Наиболее высокий уровень САД на одной из четырех артерий стопы должен быть разделен на максимальное САД, измеренное на плечевых артериях. Полученная величина и является значением ЛПИ: $\text{ЛПИ} = \text{САД на лодыжке} / \text{САД на плече}$.

У 12–27% лиц среднего возраста ЛПИ $< 0,9$, при этом ~50–89% из них не имеют типичных симптомов перемежающейся хромоты [693]. Низкий ЛПИ ($< 0,9$) свидетельствует о наличии значимого атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК) [694] и является предиктором развития ССО: ассоциируется с почти 2-кратным увеличением риска смерти от любых причин в течение ближайших 10 лет, сердечно-сосудистой смерти и больших коронарных событий в каждой категории риска согласно Фремингемской шкале [695]. Систематический обзор 10 исследований, включающий анализ > 79 тыс. чел., показал, что ЛПИ достоверно улучшает точность прогнозирования ССР по сравнению с традиционной оценкой риска, преимущественно у женщин [124]. Рутинное определение ЛПИ не рекомендовано, однако его следует проводить при наличии симптомов и признаков ААНК, а также у пациентов из группы умеренного риска, у которых положительные результаты теста приведут к рестратификации в пользу более высокого риска.

15.4. Ультразвуковой маркер аневризмы брюшного отдела аорты

В связи с длительным бессимптомным течением аневризмы брюшного отдела аорты (АБА), отсутствием обязательного скрининга и популяционных исследований для выявления АБА, в настоящее время отсутствуют данные о распространенности этой патологии в России. Основными ФР развития АБА считаются пожилой возраст, мужской пол, курение и семейный анамнез АБА [696]. Диаметр брюшной аорты прямо коррелирует с количеством кардиоваскулярных ФР и распространенностью атеросклеротического поражения периферических артерий, а наличие ИБС связано с увеличением

риска АБА в 2,29 раза [697, 698]. С другой стороны, диаметр брюшной аорты при отсутствии АБА может являться самостоятельным маркером атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов [699].

Согласно данным исследования MASS, проведение массового скрининга АБА у мужчин 65-74 лет связано со снижением риска смерти, ассоциированной с АБА, на 42%, разрыва АБА — на 43%, смерти от всех причин — на 3% [700]. По данным мета-анализа, скрининг АБА у более чем 175 тыс. мужчин старше 65 лет ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин на 3% и смерти, связанной с АБА, на 35% [701].

Американские профессиональные сообщества кардиологов рекомендуют однократный скрининг на АБА, включающий физикальный осмотр и УЗИ у когда-либо куривших мужчин в возрасте от 65 до 75 лет или у мужчин 60 лет и старше, являющихся родственниками (братьями, сестрами или детьми) людей с АБА, и не рекомендуют скрининг у никогда не куривших мужчин или у женщин [702]. Европейское общество кардиологов рекомендует скрининг на наличие АБА с помощью УЗИ всем мужчинам в возрасте старше 65 лет (класс I, уровень A), при этом желательно проводить скрининг родственникам первой степени родства лиц с АБА (класс IIa, уровень B), можно рассмотреть у женщин старше 65 лет с курением в анамнезе (класс IIb, уровень C), скрининг не рекомендован женщинам, ранее не курившим и не имеющим родственников с АБА [703]. Рабочая группа по профилактике заболеваний USPSTF [696] рекомендует однократный скрининг на АБА с помощью УЗИ всем когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет, избирательный скрининг никогда не курившим мужчинам того же возраста и не рекомендует рутинный скрининг на АБА у женщин, никогда не куривших и не имеющих в семейном анамнезе АБА.

Согласно Консенсусу российских экспертов по фокусированному УЗИ сосудов [704], однократное скрининговое фокусированное УЗИ на выявление АБА рекомендуется:

— всем когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет ("когда-либо куривший" — это лицо, выкулившее ≥ 100 сигарет) [705];

— мужчинам и женщинам в возрасте от 65 до 75 лет, являющимся родственниками первой степени родства больных с АБА.

15.5. Эхокардиографические параметры

Структурные и функциональные изменения, выявленные при эхокардиографии, могут обладать дополнительной предсказательной ценностью, однако эти данные не являются основанием для реклассификации пациентов в другую категорию риска.

16. Кардиоваскулярная профилактика у отдельных категорий пациентов

16.1. Фибрилляция предсердий

Ключевые положения

• ФП как независимый ФР повышает общий риск смерти в 2 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин.

• Пациентам с ФП рекомендована стратификация риска развития инсульта и кровотечений с использованием шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

ФП относится к самым распространенным наджелудочковым тахикардиям. Частота выявления ФП в общей популяции варьирует от 2 до 4%. При этом ожидается увеличение распространенности ФП более чем в 2 раза ввиду старения населения, улучшения диагностики вследствие активного проведения профилактических обследований, а также снижения смертности от ССЗ [706]. Известно, что ФП сопряжена с возрастанием общего риска смерти, риска ССО и заболеваний почек [707]. Имеются данные, указывающие на большую значимость ФП в качестве ФР у женщин, но более частое развитие ФП у мужчин [708, 709].

Основу патогенеза аритмии составляет развитие устойчивого нарушения ритма сердца за счет образования триггера, который запускает аритмию, и субстрата, поддерживающего его развитие [710]. Чаще всего установить этиологический фактор развившейся ФП практически невозможно. Однако можно выделить различные клинические состояния, которые могут привести к аритмии: (1) врожденные или приобретенные органические поражения миокарда, перикарда, клапанного аппарата и/или магистральных сосудов; (2) АГ; (3) ИБС; (4) СН; (5) нарушения гормонального фона (в первую очередь функции щитовидной железы); (6) возраст старше 40 лет; (7) ожирение и избыточная МТ; (8) СД; (9) СОАС. Основные риски ССО у пациентов с ФП включают высокий риск развития ИИ и системных тромбоэмболий, ассоциированных с высокой летальностью и инвалидизацией пациентов [711]. Годичный риск ИИ у пациентов с ФП составляет 5%, что диктует необходимость коррекции модифицируемых ФР ФП, а также применения антикоагулянтной терапии [710, 712]. Наличие ФП тесно связано с когнитивными расстройствами, от умеренных до развития деменции [713]. ФП, как независимый ФР, повышает общий риск смерти в 2 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин [714].

Ведение пациентов с ФП

Ключевые аспекты ведения пациентов с ФП можно свести к нескольким принципам: прием антикоагулянтов с целью профилактики инсульта и тромбоэмболических событий, контроль симптомов ФП, лечение сопутствующих кардиологических и коморбидных состояний [712]. Лечение ФП в соответствии с этими принципами способствует снижению риска

Таблица 49

**Рекомендации по коррекции образа жизни, ФР
и лечению сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП [710, 712]**

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений и принятия решения о необходимости проведения антикоагулянтной терапии	I	A	[710, 712]
Выявление и коррекция ФР, а также сопутствующих заболеваний должны быть составляющими комплексного лечения	I	B	[731]
С целью снижения тяжести симптомов и бремени ФП рекомендуются коррекция нездорового образа жизни и целенаправленное лечение сопутствующей патологии	I	B	[721, 731-737, 746]
У пациентов с АГ с целью снижения рецидивирования ФП, а также риска инсульта и кровотечений рекомендуется адекватный контроль уровня АД	I	B	[735, 736]
У пациентов с ожирением для снижения вероятности возникновения ФП, частоты ее рецидивирования и прогрессирования, а также уменьшения выраженности симптомов следует рассмотреть необходимость снижения МТ и коррекции других ФР	Ila	B	[731-733]
Следует рассмотреть рекомендации по исключению злоупотребления алкоголем в целях профилактики возникновения ФП. У пациентов с ФП, являющихся кандидатами на проведение антикоагулянтной терапии, следует рассмотреть рекомендации по исключению злоупотребления алкоголем	Ila	B	[721-723]
Следует рассмотреть рекомендации по ФА в целях профилактики возникновения ФП и ее рецидивов, исключая интенсивные физические тренировки на выносливость, которые могут способствовать возникновению ФП	Ila	C	[724-730, 747, 748]
Следует рассмотреть проведение оптимального лечения СОАС в целях снижения частоты возникновения ФП, ее прогрессирования и частоты рецидивирования, а также для уменьшения выраженности симптомов	Ilb	C	[738-741]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, МТ — масса тела, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФА — физическая активность, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска.

ССО (в первую очередь МИ), госпитализаций, показателей инвалидизации и смертности [710, 712, 715-718] (табл. 49).

Как известно, основными формами осложнений ФП являются инсульты и другие тромбоэмболические осложнения. При отсутствии противопоказаний, все пациенты с ФП нуждаются в назначении антикоагулянтной терапии, показания к которой формируются исходя из шкалы оценки риска инсульта CHA₂DS₂-VASc. В то же время следует оценивать риски кровотечений. В ходе диспансерного наблюдения пациентов с ФП рекомендуется регулярно оценивать наличие и динамику фоновых заболеваний и ФР с целью снижения риска осложнений [710, 719, 720].

Другим важным компонентом в тактике ведения пациентов с ФП является борьба с модифицируемыми ФР ССО. У пациентов с ХСН и персистирующей ФП лечение основного заболевания способствует улучшению контроля ритма сердца [717]. Поскольку АГ является важным ФР ФП, лечение гипертонии является обязательным компонентом в тактике ведения пациентов с ФП. Еще одним важным ФР ФП является злоупотребление алкоголем. У регулярно злоупотребляющих алкоголем лиц воздержание от его приема приводит к снижению частоты рецидивов ФП [721-723]. Польза умеренных физических нагрузок при ФП была продемонстрирована во многих исследованиях [724-726]. Однако следует избегать чрезмерных физических нагрузок, т.к. частота возникновения ФП среди спортсменов

более высока, главным образом в тех видах спорта, которые требуют повышенной выносливости [727-730].

Снижение МТ у пациентов с ожирением снижает вероятность рецидивов ФП и улучшает переносимость ФП [721, 731-737]. Пациентам с СОАС рекомендуется применение методов лечения, основанных на создании положительного давления в дыхательных путях, что способствует снижению вероятности рецидивирования ФП [737-741].

Оптимальный контроль гликемического статуса не влияет на частоту случаев впервые возникшей ФП, но снижает вероятность рецидивирования аритмии после катетерной абляции [742, 743]. Все пациенты с ФП и СН должны получать лечение СН в соответствии с рекомендациями [744, 745].

16.2. Цереброваскулярные заболевания

Ключевое положение

• *Управление ССР у пациентов, перенесших ТИА или ИИ, проводится так же, как и при других ишемических осложнениях атеросклероза. Тем не менее лечение может различаться в зависимости от типа перенесенного инсульта (ИИ, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние или тромбоз мозговых синусов), а также причин МИ.*

Вторичная профилактика у больных, перенесших инсульт, в существенной степени зависит от того, какой тип инсульта имел место, ишемический или геморрагический [749, 750]. ИИ в основном вызыва-

Таблица 50

Рекомендации по коррекции ФР и лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У больных с перенесенным МИ или ТИА, наряду с медикаментозным лечением, необходима модификация образа жизни	I	A	[749, 750, 758]
У больных с ИИ или ТИА необходима профилактика с помощью антитромботических препаратов. Выбор препарата зависит от механизма события. У больных с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендуются антиагреганты, при кардиоэмболическом ИИ или ТИА — антикоагулянты	I	A	[749, 758]
У больных с некардиоэмболическим ИИ рекомендуется профилактика только АСК, дипиридамолом в сочетании с АСК или только клопидогрелом	I	A	[761-764]
У больных с небольшим ИИ* или ТИА рекомендуется ДАТ АСК и клопидогрелом или АСК и тикагрелором в течение 3 нед. после острого события	Ila	A	[769, 770, 774]
У больных с инсультом или ТИА и уровнем АД >140/90 мм рт.ст. рекомендуется его снижение	I	A	[775, 785]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, * — небольшой ишемический инсульт определяется по Шкале национальных институтов лечения инсульта ≤3 или ≤5 в зависимости от исследования.

Сокращения: АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ИИ — ишемический инсульт, МИ — мозговой инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

ются атеротромбозом, сердечной эмболией или заболеваниями мелких сосудов [751]. Такие причины, как диссекция артерий, функционирующее овальное отверстие, тромбофилия, врожденные заболевания, встречаются значительно реже. Внутричерепное кровоизлияние чаще всего вызывается гипертонической ангиопатией и/или церебральной амилоидной ангиопатией [752]. Усилению кровотечения способствуют колебания АД, применение антикоагулянтов, наличие заболеваний, нарушающих свертываемость крови [750, 752].

У больных, перенесших ИИ или ТИА, обязательно назначение антитромботических препаратов, которые предотвращают последующие сосудистые события (табл. 50). При кардиоэмболическом инсульте, возникающем в основном при ФП, требуется применение антикоагулянтов, антиагреганты здесь не эффективны и не показаны. Из антикоагулянтов предпочтение отдают ПОАК как препаратам более удобным и более безопасным, чем антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) [749-759]. При некардиоэмболическом ИИ назначаются антиагреганты [760-772], при этом наибольшая доказательная база получена для АСК, который в дозе 75-150 мг/сут. снижает риск повторного ИИ и серьезных сосудистых событий [760, 762]. Может быть рекомендован клопидогрел, продемонстрировавший несколько большую эффективность, чем АСК [761]. Возможно использование двух антиагрегантов: тикагрелор с АСК эффективнее, чем монотерапия АСК, снижали риск повторного инсульта или смерти у пациентов с ИИ или ТИА и ипсилатеральным каротидным стенозом, не влияя при этом на частоту серьезных кровотечений [773]. Однако в ряде работ [774] показано, что двойная антиагрегантная терапия тикагрелором и АСК не снижает частоту нетрудоспособности

и увеличивает вероятность тяжелого кровотечения после ИИ.

Добавление АСК к клопидогрелу нецелесообразно, т.к. отмечается незначительное уменьшение риска ССО, но большая частота кровотечений [766-768]. Вместе с тем у больных с небольшим ИИ или ТИА кратковременная двойная антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелом дает благоприятный эффект [769, 770]. Двойная антиагрегантная терапия дипиридамолом и АСК продемонстрировала преимущество перед монотерапией АСК [763], однако у больных с ИИ частота повторных инсультов, включая геморрагический инсульт [764], была одинаковой, а риск серьезных геморрагических событий выше. У больных с некардиоэмболическим ИИ АВК, принимаемые внутрь, не превосходят по эффективности АСК, однако их применение связано с повышенным риском кровотечений [771, 772]. В отсутствие определенной причины ишемии мозга и предполагаемого скрытого кардиоэмболического источника (например, эмболического инсульта неясной причины) ни дабигатран, ни ривароксабан не имеют преимуществ перед АСК [775, 776].

Рекомендации по лечению АД и липидных нарушений аналогичны общим принципам, представленным в Разделе 10. Независимо от типа инсульта, при АД ≥140/90 мм рт.ст. рекомендуется его снижение, что уменьшает риск повторного инсульта [777, 778]. Оптимальный уровень АД для пациентов, перенесших МИ, не установлен. При этом у больных с недавно перенесенным лакунарным инсультом целевым уровнем считается САД <130 мм рт.ст.

Идут споры по поводу того, какие именно антигипертензивные препараты предпочтительно назначать после перенесенного инсульта или ТИА [779]. Наиболее весомая доказательная база касает-

Таблица 51

**Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития ССЗ
в зависимости от категории СКФ и выраженности альбуминурии [817, 818]**

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Значительно повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: * — низкий риск — как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП. ** — альбуминурия: определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле СКД-EPI.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

ся иАПФ/БРА и диуретиков, а также их комбинации [780]. Выбор класса антигипертензивных препаратов и конкретного препарата определяется в зависимости от клинической ситуации, в частности, наличия у пациента сопутствующих заболеваний.

Показана эффективность высоких доз статинов (аторвастатин в дозе 80 мг) в предотвращении повторных инсультов и событий у больных, перенесших инсульт (ишемический или геморрагический) или ТИА с уровнем ХС ЛНП от 2,5 до 5,0 ммоль/л [781]. Недавно проведенное исследование продемонстрировало, что целевой уровень ХС ЛНП должен быть ниже 1,8 ммоль/л [482].

Признаки цереброваскулярных поражений в отсутствие инсульта в анамнезе нередко обнаруживаются при обследовании мозга, особенно у пожилых. Немая цереброваскулярная болезнь несет в себе повышенный риск инсульта [782, 783]. АГ, СД, курение могут быть причиной этих изменений. Исследования по изучению оптимальной терапии немой ишемии мозга в настоящее время отсутствуют [784].

16.3. Хроническая болезнь почек

Ключевое положение

• *ХБП — независимый ФР ССЗ и эквивалент ИБС по риску осложнений.*

• *Пациенты с ХБП и ССЗ должны получать лечение в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями при отсутствии противопоказаний.*

• *При лечении больных с ССЗ, особенно с СН, следует мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.*

Пандемии ССЗ и ожирения привели к росту распространенности ХБП [786-788], которая составляет 11-12% в общей популяции и до 50% в старших

возрастных группах. ХБП — третья по темпам роста причина смерти в мире [789-792]. ХБП и ССЗ имеют общие ФР (АГ, СД 2 типа, ожирение, дислипидемию, пожилой возраст, курение), в то же время при снижении функции почек начинают действовать специфические почечные ФР, которые ускоряют прогрессирование почечной патологии и оказывают влияние на риск развития и патогенез ССЗ [793-797]. Даже незначительное ухудшение функции почек у диализных пациентов приводит к увеличению риска развития ССЗ и смерти, а снижение уровня СКФ с 75 до 15 мл/мин/1,73 м² увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 3 раза [798, 799]. С одной стороны, частота ССЗ среди больных с дисфункцией почек выше, чем в общей популяции, в более чем в 1,5 раза [800-803], с другой, у больных ССЗ значительно выше, чем в популяции, вероятность развития почечной дисфункции [804-806].

Анализ данных крупнейшего на сегодняшний день популяционного исследования (>1 млн участников) показал обратную для СКФ и прямую для альбуминурии ассоциацию с общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском развития почечных исходов, независимую от основных ФР ССЗ [116, 807]. Частота острого повреждения почек (ОПП) сопоставима с частотой ИМ и составляет 0,25% в общей популяции, 18% среди стационарных больных и достигает 30-70% среди тяжелобольных пациентов. Смертность больных с ОПП составляет, по разным оценкам, 28-82%, у 40% больных функция почек не восстанавливается к моменту выписки из стационара [167, 808-812].

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся >3 мес. Критериями и маркерами ХБП являются альбуминурия (отношение альбумина к креатинину (Ал/Кр)

Таблица 52

Терапевтические стратегии у больных с АГ и ХБП

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
иАПФ или БРА рекомендованы пациентам с СД, АГ или альбуминурией. Эти препараты должны титроваться до максимально возможных дозировок при переносимости	I	B	
Целесообразно рассмотреть назначение иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами для исходов у пациентов с ХБП с целью предотвращения ухудшения почечной функции и снижения смертности	IIa	B	[824]
При наличии протеинурии или альбуминурии оправданно снижение САД <130 мм рт.ст. при условии мониторингирования изменений СКФ и хорошей переносимости	IIb	B	
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A	
Не рекомендуется комбинированная терапия иАПФ и БРА	III	C	
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , особенно в комбинации с блокаторами РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 53

Рекомендации по лечению нарушений липидного обмена у пациентов с ХБП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба у пациентов с 3-5 стадиями ХБП, не нуждающихся в диализе	I	A	[485, 502, 826]
У пациентов, которые на момент инициации диализа получают терапию статинами или комбинацию статины/эзетимиб, особенно при АССЗ, рекомендовано продолжение терапии	IIa	C	
У пациентов с ХБП на диализе, не имеющих АССЗ, инициация терапии статинами не рекомендуется	III	A	[478]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек.

>30 мг/г в разовых образцах мочи и/или СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology)). Степень тяжести ХБП разделяется на стадии (категории) в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии. На том же основании больных стратифицируют по риску ССО и почечных исходов [813] (табл. 51). Использование КИ может стать дополнительным инструментом стратификации риска пациентов с ХБП [814-816].

Учитывая тесные и многоуровневые взаимосвязи между сердечно-сосудистой системой и почками, значимое негативное влияние снижения СКФ и альбуминурии на прогноз ССЗ, пациентов с ХБП умеренной тяжести (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²; Ал/Кр <30 мг/г или СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² и Ал/Кр 30-300 мг/г или СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²; Ал/Кр >300 мг/г) относят к группе с высоким ССР, а пациентов с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² и Ал/Кр >30 мг/г) — к группе с очень высоким ССР [102].

16.3.1. Алгоритм выявления ХБП у больных с ССЗ

Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с ССЗ или высоким ССР необходимо:

(1) определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать СКФ по формуле CKD-EPI. Если рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², повторить исследование через 3 мес. или ранее;

(2) определить в утренней порции мочи отношение Ал/Кр. Если отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 мес. или ранее;

(3) выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

Если спустя ≥3 мес. значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются, диагностируют ХБП и проводят лечение в соответствии с рекомендациями. Если СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или быстро снижается, или отношение Ал/Кр >300 мг/г (>30 мг/ммоль), пациента следует направить к нефрологу.

16.3.2. Принципы ведения больных с ССЗ и ХБП

Оптимальная блокада РААС в сочетании со строгим контролем АД и гликемии позволяет снизить скорость прогрессирования ХБП с 10-12 до 2-3 мл/мин/1,73 м² в год. Лечение иАПФ или БРА рекомендуется пациентам ХБП с СД, АГ и альбуминурией. Эти препараты следует титровать до максимально

Таблица 54

Частота обследований в год в зависимости от степени риска прогрессирования ХБП (снижения СКФ и выраженности альбуминурии) [797, 798]

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Значительно повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 2	Незначительно снижена	60-89	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45-59	1	2	3
	Стадия 3б	Существенно снижена	30-44	2	3	3
	Стадия 4	Резко снижена	15-29	3	3	4+
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

Примечание: * — приблизительно соответствует суточной протеинурии ≥0,5 г; окраска ячеек: зеленый — низкий риск (в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), желтый — умеренный, оранжевый — высокий риск, красный — очень высокий риск. Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и альбуминурии в год.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

переносимой дозы [819-821]. Пациентам ХБП (без диализа) с СД рекомендуются индивидуализированные целевые показатели HbA_{1c} в диапазоне от 6,5% до <8,0%. По данным исследований последних лет, положительные эффекты ингибиторов АПФ, включая кардио- и нефропротекцию, наблюдаются на всех этапах сердечно-сосудистого и почечного континуума, вне зависимости от статуса диабета [528, 822-824].

Пациенты с ХБП имеют высокий или очень высокий ССР и характерную дислипидемию: высокие ТГ, нормальный ХС ЛНП и низкий ХС ЛВП. Монотерапия статинами или в комбинации с эзетимбом оказывает у них положительное влияние на исходы АССЗ [485, 502, 825, 826]. На ранних стадиях ХБП (30-90 мл/мин/1,73 м²) к терапии могут быть добавлены ингибиторы PCSK9 [827]. Пациентам, находящимся на диализе, начинать гиполипидемическую терапию не рекомендуется, однако ее можно продолжить в том случае, если до наступления терминальной стадии ХБП пациент уже ее получал [503, 504]. У больных ХБП высокого риска следует добиваться снижения ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, а у пациентов очень высокого риска <1,4 ммоль/л [478]. Основные терапевтические стратегии при ХБП представлены в таблицах 52 и 53.

16.3.3. Профилактика прогрессирования ХБП

- На прогрессирование ХБП указывает снижение уровня СКФ на одну категорию и более. Снижение категории СКФ в сочетании со снижением СКФ не менее чем на 25% от предыдущего значения однозначно свидетельствует об ухудшении почечной функции.

- Пациентам с ХБП рекомендуются приемлемые физические нагрузки, отказ от курения, поддерживающие оптимальной МТ. Всем пациентам с ХБП реко-

мендуются ограничение поваренной соли, фосфатов, калия, малобелковая или низкбелковая диета (0,8-0,6-0,3 г/кг/сут.) с кетоаналогами незаменимых аминокислот, высокая калорийность рациона.

- Назначение и дозирование ЛП у пациентов с ХБП следует осуществлять с учетом уровня СКФ (класс I, уровень A) [817, 818].

- Пациентам с ХБП С3а-С5, тяжелыми интеркуррентными заболеваниями и высоким риском развития ОПП показана временная отмена потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечным путем выведения (иАПФ, БРА, АМКР, прямые ингибиторы ренина, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, метформин, препараты лития, дигоксин и др.) (класс I, уровень C) [817, 818].

- Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, независимо от уровня СКФ и наличия ХБП, необходимо проводить регулярный контроль уровня СКФ, электролитов и сувороточной концентрации препарата (класс I, уровень A) [817, 818].

16.3.4. Ведение пациентов с ХБП с разным риском прогрессирования

У пациентов с ХБП необходимо не реже 1 раза в год оценивать уровень СКФ и альбуминурии, у больных с высоким риском прогрессирования ХБП мониторировать функцию почек следует чаще. Уровни СКФ и альбуминурии следует учитывать при назначении терапии (табл. 54).

16.4. Заболевания периферических артерий

Ключевые положения

- Атеросклеротические ЗПА у значительной части пациентов протекают бессимптомно.

Таблица 55

Ключевые рекомендации по профилактике у пациентов с ЗПА

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Всем пациентам с ЗПА рекомендуется отказ от курения	I	B	[407, 837]
Всем пациентам с ЗПА рекомендуются здоровое питание и физическая активность	I	C	
Пациентам с перемежающейся хромотой рекомендуются:	I	A	[838-840]
— контролируемые физические тренировки			
— тренировки без наблюдения специалиста при отсутствии возможности тренироваться под контролем	I	C	
Пациентам с симптомным ЗПА рекомендуется дезагрегантная терапия	I	C	
При ЗПА рекомендуется терапия статинами	I	A	
Пациентам с ЗПА и АГ рекомендуется АД <140/90 мм рт.ст.	I	A	[841-843]
Пациентам с ЗПА и СД рекомендуется тщательный контроль гликемии	I	A	[844]
иАПФ и БРА должны рассматриваться в качестве терапии первой линии для пациентов с ЗПА и АГ	IIa	B	[461, 845]
У пациентов с СД и симптомным ААНК без риска кровотечений может быть рассмотрена комбинация ривароксана в низкой дозировке (2,5 мг 2 раза/сут.) и АСК (100 мг 1 раз/сут.)	IIb	B	[783]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ЗПА — заболевания периферических артерий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СД — сахарный диабет.

• *Профилактическое лечение при ЗПА идентично таковому у пациентов с атеросклерозом коронарных или сонных артерий, но специальных исследований именно в популяции пациентов с ЗПА крайне недостаточно, в результате чего для этих пациентов невозможно установить собственные целевые уровни ФР.*

Термин "заболевания периферических артерий" объединяет поражения любых артериальных бассейнов, за исключением коронарных артерий и аорты.

Распространенность ЗПА различных локализаций в популяции различается. Риск ЗПА возрастает с возрастом, особенно при наличии основных ФР ССЗ — курения, АГ, дислипидемии и СД [688]. Так, по данным метаанализа [828], распространенность умеренных и выраженных стенозов сонных артерий ($\geq 50\%$) составляет в популяции 4,2%. Общемировая распространенность ААНК оценивается в 202 млн человек, из которых почти 40 млн проживают в Европе [829]. ААНК обычно начинает появляться примерно с 50 лет, а начиная с 65-летнего возраста его распространенность экспоненциально увеличивается, достигая 20% к 80 годам. В странах с высоким уровнем дохода ААНК чаще отмечается у мужчин, в странах с низким и средним уровнем дохода — у женщин. Атеросклероз артерий верхних конечностей является редким явлением, за исключением стенозов подключичных артерий, распространенность которых в общей популяции оценивается в 2%, а у пациентов с сопутствующим поражением артерий нижних конечностей — в 9% [830]. Распространенность периферического атеросклероза других локализаций (мезентериальных и почечных артерий) изучена недостаточно. Следует учитывать, что поражение атеросклерозом какого-то сосудистого бассейна не только нарушает функционирование

кровооснабжаемого им органа, но и увеличивает риск ССО в целом. Так, у пациентов со стенозами сонных артерий повышен риск не только цереброваскулярных событий, но и ИМ. Риск коронарной смерти при наличии бессимптомного сужения сонной артерии (на $>50\%$) оценивается в 2,9% в год [831]. Имеются и многочисленные данные о повышении риска смерти от всех причин, ССЗ, ИМ и МИ у пациентов с клинически манифестным или бессимптомным ААНК [832]. Показатель ЛПИ $\leq 0,9$ ассоциируется с 2-кратным увеличением 10-летнего риска коронарных событий, смертности от ССЗ и общей смертности [695].

С учетом этих фактов ряд профессиональных обществ рекомендует скрининговое определение ЛПИ с целью выявления ААНК и проведения профилактических вмешательств не только при наличии клинических подозрений на перемежающуюся хромоту, но и у пациентов из групп высокого риска: с другими ССЗ атеросклеротического генеза, ХБП, СД, СН, а также у пациентов в возрасте >65 лет (или ранее у пациентов с высоким ССР, а при наличии указаний на заболевания артерий нижних конечностей в семейном анамнезе — уже с возраста >50 лет) [688, 833]. Скрининговая программа с определением ЛПИ реализована в нашей стране в центрах здоровья [834].

У здоровых людей ЛПИ обычно составляет $>1,0$, а в качестве указания на ЗПА обычно применяется отрезная точка $<0,90$ [835]. С целью повышения диагностической ценности можно использовать или более низкое отрезное значение ($<0,80$), или среднее из трех измерений ЛПИ [836]. ЛПИ коррелирует с тяжестью ЗПА. ЛПИ $<0,50$ указывает на высокий риск ампутации. Сводная информация по ключевым профилактическим вмешательствам при ЗПА представлена в таблице 55.

Хотя выраженность влияния различных ФР ССЗ на разные сосудистые бассейны различается, у всех пациентов с ЗПА необходимо проводить скрининг и коррекцию всех имеющихся у них ФР [688].

Курение является очень важным ФР ЗПА. В общей популяции курение увеличивает риск развития ЗПА в 2-7 раз [846]. Эффект отказа от курения при ЗПА особенно хорошо продемонстрирован в отношении атеросклероза сонных артерий и поражения артерий нижних конечностей [407]. При поражении артерий нижних конечностей отказ от курения увеличивает проходимость расстояния и снижает риск ампутации [783]. Пациенты с ЗПА должны получать медицинскую помощь по отказу от курения, кроме того, необходимо учитывать пассивное курение.

Увеличение ФА при ЗПА имеет подтвержденное лечебное действие при перемежающейся хромоте: уменьшается выраженность симптомов и улучшается переносимость нагрузок. По данным метаанализа 12 исследований [847], физические тренировки эффективно уменьшали симптомы, увеличивали время безболевой ходьбы и качество жизни (использовались разные типы физических тренировок, в основном контролируемые, не менее 2 раз в нед.).

Дезагреганты при ААНК используются для предотвращения как связанных с нижними конечностями, так и общих сердечно-сосудистых событий. Оптимальная антитромбоцитарная стратегия все еще не определена [848]. В настоящее время двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) рекомендуется только после вмешательства (независимо от типа стента) в течение как минимум 1 мес. У пациентов с изолированным бессимптомным ААНК (например, низким ЛПИ) применение дезагрегантов не рекомендуется [688].

По данным исследования COMPASS, добавление низких доз ривароксабана к АСК у пациентов АССЗ с ЛПИ <0,90 снижало не только число ССО, но и серьезные нежелательные явления со стороны конечностей, включая ампутации (ОР 0,54), хотя и за счет более высокого риска большого кровотечения [538].

Гиполипидемическая терапия статинами снижает риск смерти и ССО у пациентов с ЗПА, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей ИБС [688]. Целевой уровень ХС ЛНП для пациентов с ЗПА составляет <1,4 ммоль/л (55 мг/дл), при исходном уровне 1,4-2,6 ммоль/л (55-100 мг/дл), допустимо снижение на ≥50%. Статины обеспечивают умеренное улучшение проходимости расстояния и снижают риск неблагоприятных событий для нижних конечностей [849, 850]. Комбинирование статинов с эзетимибом [851] или ингибитором PCSK9 также имеет благоприятные эффекты [852].

Контроль АД проводится согласно общим рекомендациям, изложенным в Разделе 9. Целевые значения АД при АГ преимущественно основаны

на данных INVEST (международное исследование верапамила-SR/трандолаприла) [841]. САД ниже 110-120 мм рт.ст. может увеличить частоту сердечно-сосудистых событий у лиц с заболеваниями артерий нижних конечностей [842]. иАПФ и БРА снижают частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [461, 853] и являются предпочтительными (в качестве монотерапии или как часть режима комбинированной терапии) [854]. Лечение иАПФ и БРА у пациентов с очень высоким риском, к которым относятся и больные с ЗПА, обеспечивает доказанные позитивные эффекты помимо собственно антигипертензивного.

Пациентам с ААНК не противопоказаны бета-блокаторы, которые обладают кардиопротективным действием. По данным метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с легкими и умеренными ААНК при приеме бета-блокаторов не обнаружено ухудшения функциональных возможностей или симптомов перемежающейся хромоты [855], тем не менее их следует с осторожностью назначать при критической ишемии, угрожающей конечностям.

Пробелы в доказательной базе

- В популяции пациентов с ЗПА проведено недостаточно исследований. Большая часть данных была получена у пациентов с ИБС и сопутствующими ЗПА.
- Оптимальный вид антитромботической терапии и ее эффективность у пациентов с различными проявлениями симптомного или бессимптомного ЗПА отчасти не определены.

16.5. Хроническая сердечная недостаточность

Ключевые положения

- У всех пациентов с ХСН должны проводиться мероприятия по кардиоваскулярной профилактике, они должны начинаться как можно раньше и проводиться на основании многофакторного интегрированного подхода.
- Фармакотерапия больных с СН должна быть комплексной и включать в себя хорошо изученные и рекомендованные лекарственные средства, которые могут позитивно влиять на патогенетические звенья заболевания.

СН — это клинический синдром, состоящий из выраженных симптомов (например, одышка, лодыжечные отеки и усталость), которые могут сопровождаться признаками, вызванными нарушением структуры и/или функции сердца (например, повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких и периферические отеки), которые приводят к повышенному внутрисердечному давлению и/или недостаточному сердечному выбросу в покое и/или во время физической нагрузки [428, 745]. Одной из ве-

Таблица 56

Рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам у пациентов с симптоматической (класс II-IV NYHA) СН со сниженной ФВ (ФВ ЛЖ <40%) с доказанными преимуществами для клинических исходов, включая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с СН рекомендовано участие в соответствующих программах кардиореабилитации для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A	[858-861]
Кардиореабилитация с физическими тренировками рекомендована стабильным пациентам с симптомной СНнФВ для снижения риска госпитализации по СН	I	A	[873, 867]
Рекомендовано обследовать пациентов с СН как на сердечно-сосудистые, так и на другие сопутствующие заболевания, лечить их наиболее безопасным и эффективным способом, не только уменьшающим симптоматику, но и улучшающим прогноз	I	A	
Пациентам с симптомной СНнФВ рекомендовано назначение иАПФ в дополнение к бета-блокаторам или АМКР для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[868-871]
Пациентам со стабильной симптомной СНнФВ рекомендовано назначение бета-блокаторов в дополнение к иАПФ (или АРНИ) и АМКР для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[874-880]
АМКР рекомендованы пациентам с СНнФВ, получающим иАПФ (или АРНИ) и бета-блокаторы для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[881, 882]
Сакубитрил/валсартан рекомендован пациентам с СНнФВ в качестве замены иАПФ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	B	[426, 427, 872]
БРА рекомендованы для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти у тех пациентов с симптомной СНнФВ, которые по той или иной причине не могут принимать иАПФ и/или АРНИ (пациенты также должны получать бета-блокаторы и АМКР)	I	B	[885]
Дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы в дополнение к оптимальному лечению иАПФ (или АРНИ), бета-блокаторами или АМКР для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[527, 528]
Веригуат может рассматриваться для снижения риска госпитализации по поводу СН или смерти у пациентов с симптомной СНнФВ, у которых СН прогрессирует, несмотря на прием иАПФ (или АРНИ), бета-блокаторы или АМКР	IIb	B	[886]
Диуретики рекомендованы пациентам с СНнФВ и признаками и/или симптомами застоя для снижения риска госпитализации по поводу СН	I	C	[887, 888]
Назначение ивабрадина необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% с синусовым ритмом, ЧСС в покое ≥70 уд./мин, несмотря на лечение оптимальными дозировками бета-блокаторов (или максимально переносимой дозировкой) для снижения риска госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти. Пациенты также должны получать иАПФ (или АРНИ) и АМКР	IIa	B	[889]
Назначение ивабрадина необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% с синусовым ритмом, с ЧСС в покое ≥70 уд./мин при непереносимости или наличии противопоказаний к бета-блокаторам для снижения риска госпитализации по поводу СН и риска смерти. Пациенты также должны получать иАПФ (или АРНИ) и АМКР	IIa	C	[890]
Назначение гидралазина и изосорбида динитрата необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с СНнФВ с непереносимостью иАПФ, БРА или АРНИ (или противопоказаниями к ним) для снижения риска смерти	IIa	B	[891]
Внутривенное введение карбоксимальтозы железа следует рассмотреть симптомным пациентам с СН и ФВ ЛЖ <45% и дефицитом железа, определяемым как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл или концентрация ферритина в сыворотке 100-299 нг/мл и насыщение трансферрина <20% для облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни	IIa	A	[892-894]
Следует рассмотреть возможность внутривенного введения карбоксимальтозы трехвалентного железа у пациентов, недавно госпитализированных по причине СН с ФВ ЛЖ <50%, дефицитом железа, определяемым как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл или концентрация ферритина в сыворотке 100-299 нг/мл и насыщение трансферрина <20% для снижения риска госпитализаций по причине СН	IIa	B	[897]
Дигоксин может рассматриваться у пациентов с СНнФВ с синусовым ритмом и симптомами СН, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), бета-блокаторами и АМКР для снижения риска госпитализации (от всех причин и СН)	IIb	B	[896]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

дущих причин СН является ИБС, что дает нам право рассматривать этот синдром как тяжелое клиническое проявление АССЗ. С другой стороны, при СН практически любой формы значительно увеличивается риск ССО (ИМ, аритмии, ИИ, сердечно-сосудистой

смерти) [856]. Вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений СН и преимущественного типа дисфункции сердца (систолическая и/или диастолическая), существенно увеличивается риск госпитализаций по ССЗ (включая госпитализации

из-за ухудшения течения СН), сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [857].

Диагноз ишемической СН свидетельствует об очень высоком ССР и полностью оправдывает рекомендации в отношении терапевтических стратегий вторичной профилактики. Кроме того, пациентам с СН для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности рекомендуется назначение комплексной фармакотерапии (табл. 56).

СН, представляя собой клинический синдром, развивающийся обычно на поздних стадиях сердечно-сосудистого континуума, чаще всего у пациента продвинутого возраста с сопутствующей патологией, фактически представляет собой совокупность множественных дезадаптационных механизмов, проявляющихся определенной клинической симптоматикой. Все это ведет к необходимости длительного интенсивного лечения, агрессивность которого связана с быстротой развития и спектром имеющейся симптоматики [428, 745]. Цель фармакотерапии СН — уменьшение клинической симптоматики и частоты госпитализаций по причине обострений ХСН, улучшение качества жизни, повышение выживаемости, в т.ч. увеличение количества лет, свободных от тех или иных сердечно-сосудистых событий. Краеугольным камнем успешности лечения СН служит высокая приверженность пациентов к длительному лечению, которая возможна только при успешном терапевтическом альянсе между врачом и больным, эффективности рекомендованного лечения (уменьшение выраженности симптомов заболевания и повышение качества жизни), позволяющей пациенту поверить в успешность лечебного подхода и, тем самым, обеспечить соблюдение его схемы.

Современная терапия больных с СН должна проводиться в рамках междисциплинарных программ кардиореабилитации, куда входят информирование больного и его родственников о заболевании, рекомендации по проведению физических тренировок, по профилактике острых респираторных и простудных заболеваний, по предупреждению беременности, социальная реабилитация. Всем курящим пациентам следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения, а при подозрении на алкогольную кардиомиопатию — отказ от употребления алкоголя [858–861].

Что касается коррекции ФР ССЗ, то здесь основные правила для пациентов с ССЗ применимы и при СН. Однако при СН низкий уровень ХС [859–863] и низкая МТ связаны с повышенной смертностью [864]. Пациентам с СН не рекомендуется начинать гиполипидемическую терапию без убедительных показаний к ее использованию [428]. В то время как непреднамеренная потеря МТ связана с худшим прогнозом независимо от исходного ИМТ, эффекты преднамеренного снижения МТ остаются неясными.

Напротив, регулярные физические тренировки (особенно комбинация аэробных и силовых нагрузок) улучшают клиническое состояние всех пациентов с СН [865, 866] и прогноз у пациентов с СНнФВ, а также уменьшают бремя ССЗ [866, 867].

Рекомендуется обследовать всех пациентов с СН с целью выявления сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний; если они присутствуют, их следует лечить [857]. Эти заболевания включают ИБС, АГ, нарушения липидного обмена, СД, ожирение, кахексию и саркопению, заболевания щитовидной железы, ХБП, анемию, дефицит железа и апноэ сна [428, 857].

Фармакотерапия больных с СН должна быть комплексной и включать в себя хорошо изученные и рекомендованные лекарственные средства, которые могут позитивно влиять на патогенетические звенья заболевания. У пациентов с симптоматической СНнФВ нейрогормональные антагонисты (иАПФ [868–871], АРНИ [426, 427, 872, 873], бета-блокаторы [874–880] и АМКР [881, 882]) улучшают выживаемость и снижают риск госпитализаций, связанных с СН [428]. Важно, что эти препараты следует титровать до максимально переносимых доз, которые могут быть разными для мужчин и женщин, особенно у пациентов, недавно выписанных после госпитализации по поводу СН [428, 883, 884]. Определенной эффективностью в отношении клинических исходов обладают и БРА [885], однако в последних версиях клинических рекомендаций значимость препаратов данной группы снижена по сравнению с предыдущими версиями [428].

иНГЛТ-2 (в настоящее время эффективность в данной области доказана у дапаглифлозина и эмпаглифлозина), добавленные к нейрогормональной блокаде, снижают риск смерти от ССЗ и госпитализации по причине СН у пациентов с симптоматической СНнФВ, с или без СД [527, 528] и рекомендуются для всех пациентов с симптоматической СНнФВ, уже получавших иАПФ (или АРНИ), бета-блокаторы и АМКР.

Есть данные о том, что пероральный стимулятор рецепторов растворимой гуанилатциклазы (веригуат), применяемый вместе со стандартной нейрогормональной блокадой симптоматическим пациентам с СНнФВ при недавней госпитализации по СН, обеспечивает снижение общей смертности и госпитализаций по причине СН [886].

Другие препараты дают умеренную дополнительную пользу отдельным пациентам с симптоматической СНнФВ. С этой точки зрения следует рассмотреть диуретики [887, 888], ивабрадин [889, 890], комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата [891], внутривенное введение карбоксимальтоза железа [892–895]. Дигоксин [896] может рассматриваться в качестве дополнительной терапии у от-

дельных пациентов с симптоматической СНнФВ. Некоторые из этих препаратов снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (например, ивабрадин).

Кроме того, у отдельных пациентов с симптоматической СНнФВ существуют показания к постановке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью снижения риска внезапной смерти и общей смертности, а также к сердечной ресинхронизирующей терапии, снижающей заболеваемость и смертность [428].

16.6. Нарушения сна и синдром обструктивного апноэ сна

Ключевое положение

• Несмотря на многочисленные данные о наличии взаимосвязи СОАС с АГ, ИБС, ФП, инсультом и СН, на данный момент не удалось получить доказательств того, что лечение СОАС улучшает сердечно-сосудистый прогноз.

Проблемы со сном или ненормальная продолжительность сна связаны с повышенным ССР [898-900]. Оптимальным для здоровья сердечно-сосудистой системы считается сон в течение 7 ч за ночь [901].

Распространенность нарушений сна в общей популяции составляет 32,1%: бессонница — 8,2%, парасомния — 6,1%, гиперсомния — 5,9%, синдром беспокойных ног и движения конечностей во время сна — 2,5% и связанные со сном нарушения дыхания — 7,1% [902].

Бессонница (инсомния) представляет собой клинический синдром, характеризующейся жалобами на расстройство ночного сна (трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени) и связанные с этим нарушения в период дневного бодрствования, возникающие даже когда времени и условий для сна достаточно [903]. Распространенность бессонницы в общей популяции оценивается в 9-15% [904], среди медицинских пациентов — ~20%, а среди пациентов с ССЗ она достигает 44% [905, 906]. В последнее десятилетие появляется все больше доказательств связи бессонницы с АГ [907, 908], ИБС [909-912], СН [913, 914] и сердечно-сосудистой смертностью [915, 916]. Несмотря на доказательства наличия связи между нарушениями сна и ССЗ, причинно-следственные механизмы в настоящее время остаются неясными. Предполагаемые механизмы, вероятно, связаны с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарной оси, повышенной активностью симпатической нервной системы и воспалением [917]. Для верификации диагноза бессонницы необходимо проведение следующих мероприятий: соматическое обследование, сбор психиатрического/психологического анамнеза, истории сна, актиграфия и/или полисомнография (при наличии дополнительных показаний). Для ле-

чения бессонницы применяются: поведенческие и психологические методы коррекции, в частности когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (контроль стимуляции, релаксационные методики; ограничение сна) и ЛП (снотворные препараты Z-группы, бензодиазепиновые препараты, препараты мелатонина, антидепрессанты, препараты лекарственных трав) [918].

СОАС является наиболее важным нарушением дыхания, связанным со сном, который характеризуется повторяющимися обструктивными апноэ, гипопноэ (продолжительность каждого из которых превышает 10 сек) и/или связанными с дыхательными усилиями активациями головного мозга, вызванными повторяющимся коллапсом верхних дыхательных путей во время сна. По глобальным оценкам предполагается, что СОАС легкой-тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ >5 событий в час) могут иметь 936 млн человек в возрасте от 30 до 69 лет в мире, СОАС средней-тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ >15 событий в час) — 425 млн человек [919]. По данным субанализа эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ установлено, что храп, который является одним из маркеров СОАС, встречается в РФ у 58,2% мужчин и 51,8% женщин, а апноэ — у 9,7% мужчин и 8,3% женщин (согласно опросным шкалам) [920].

Экспериментальные и популяционные данные идентифицируют СОАС как значимый ФР ССЗ и подтверждают его связь с повышенным риском развития ССЗ и смертностью [921-924]. Эти данные продемонстрированы во многих исследованиях, независимо от влияния ожирения и других сопутствующих факторов, однако не всегда ясно, является ли СОАС непосредственной причиной или только частью в континууме, т.к. большинство ССЗ имеют многофакторный этиологический риск.

Для скрининга СОАС могут применяться опросные шкалы (Берлинский опросник, опросник Страдлинга), ночная оксиметрия, а для оценки сонливости в дневные часы — Шкала сонливости Эпворта. Для верификации диагноза СОАС необходимо обследование. Золотым стандартом диагностики СОАС является полисомнография в условиях лаборатории сна, однако для пациентов с высокой предтестовой вероятностью неосложненного СОАС (другими состояниями, потенциально способными повлиять на дыхание во время сна) средней и тяжелой степени возможно проведение исследований в домашних условиях (кардиореспираторное мониторирование, респираторное мониторирование, компьютерная сомнография) [925].

Золотым стандартом лечения СОАС является создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (ПАП-терапия) [926]. В большинстве исследований сообщается об уменьшении числа

респираторных событий, связанных со сном, дневной сонливости, улучшении качества сна и жизни, контроля АД и промежуточных сердечно-сосудистых конечных точек. Однако в настоящий момент не продемонстрировано преимущество в снижении бремени ССЗ (например, смертности от ССЗ, ИМ, МИ) [927-930]. Целесообразность использования ПАП-терапии исключительно с целью профилактики ССО в настоящий момент не доказана, однако этот вид лечения должен быть использован у пациентов с выраженными симптомами апноэ сна или тяжелой гипоксемией, а также при определенных клинических ситуациях с доказанной эффективностью ПАП-терапии (резистентная гипертензия, нарушения ритма и проводимости) [710, 931-933].

Дополнительные вмешательства, включающие изменение образа жизни: уменьшение ожирения, воздержание от алкоголя, гигиена сна и снижение стресса играют важную роль как самостоятельно, так и в комбинации с ПАП-терапией.

Пробелы в доказательной базе

- *Необходимы дополнительные исследования для оценки вклада нарушений сна, в т.ч. бессонницы и СОАС в развитие ССЗ и осложнений, а также для выявления категории пациентов, которые получают наибольшую пользу от применения того или иного метода лечения.*

16.7. Хроническая обструктивная болезнь легких

Ключевые положения

- *ССЗ и ХОБЛ часто сочетаются, распространенность ССЗ выше у пациентов с более выраженной обструкцией дыхательных путей и тяжелым течением ХОБЛ.*

- *У пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу ХСН, ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, выше риск летального исхода по сравнению с пациентами без ХОБЛ.*

- *Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19.*

ХОБЛ — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [934]. Курение, в т.ч. пассивное, является общим ФР для ХОБЛ и ССЗ, с ним связаны до 80-90% случаев ХОБЛ [935]. Другой общий ФР — загрязнение окружающей среды поллютантами, включая профессионально-производственные и домашние факторы [934, 936, 937]. Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляет 11,7%, в некоторых странах достигает 20% [937, 938]. С уче-

том широкой распространенности курения, самих ССЗ (особенно в старших возрастных группах), сочетание ССЗ и ХОБЛ является частым [939-941]. По данным ВОЗ, ХОБЛ входит в 10 основных причин смерти населения в мире (на четвертом месте) [942].

Диагностика ХОБЛ основана на проведении спирометрии. Критерием диагноза является величина отношения объема форсированного выхода (ОФВ₁)/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <0,7 после ингаляции бронхолитика (обычно 400 мкг сальбутамола), несмотря на проводимое лечение, а также отсутствие других причин обструкции дыхательных путей [934, 937]. Показанием для проведения спирометрии, в числе прочих, является скрининг среди лиц с высоким риском заболеваний органов дыхания [943].

ССЗ и ССО могут быть у пациентов с ХОБЛ любой степени тяжести, при этом их распространенность выше у пациентов с более выраженной обструкцией дыхательных путей и тяжелым течением ХОБЛ [944, 945]. Показано наличие ассоциаций ХОБЛ с ИБС, ХСН, нарушениями ритма сердца (включая ФП), тромбоэмболией легочной артерии, атеросклерозом, СД, остеопорозом, анемией, депрессией, риском ССО [939, 940, 946-953]. Результаты крупного метаанализа показали, что у пациентов с ХОБЛ в 2,5 раза выше риск развития ССЗ (ОШ 2,46), в т.ч. в 2-5 раз риск ИБС, нарушений ритма сердца, СН, патологии малого круга кровообращения, ЗПА. Кроме того, при наличии ХОБЛ чаще регистрируются АГ (ОШ 1,33), СД (ОШ 1,36) и курение (ОШ 4,25) [941]. В другом исследовании распространенность ССЗ у больных ХОБЛ была в 7,7 раза выше, чем у пациентов без ХОБЛ [953].

Связь ХОБЛ с развитием и наличием ССЗ объясняется прежде всего *персистирующим системным воспалением*, индуцированным ФР, в первую очередь курением [954, 955]. При этом именно курение как ингалируемый раздражитель является более значимым ФР развития ССЗ по сравнению с органической пылью, по-видимому, это связано с влиянием курения на жесткость артерий и другие патофизиологические механизмы развития ССЗ [956]. Системное воспаление и оксидативный стресс, возникающие при ХОБЛ, приводят к ремоделированию сосудов и атеросклерозу, способствуют активации прокоагулянтных механизмов [945, 957-959]. Активность системного воспаления при ХОБЛ, наиболее выраженная при обострениях, характеризуют маркеры (фибриноген, СРБ, лейкоциты крови, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-α), многие из которых ассоциированы с ССЗ [955]. Маркером обострений и предиктором смерти от ХОБЛ признан фибриноген [633, 960].

Наличие ХОБЛ неблагоприятно влияет на исходы у пациентов с ССЗ. У пациентов с ХОБЛ, госпитали-

зированных по поводу ХСН, ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, выше риск летального исхода по сравнению с пациентами без ХОБЛ [961-964]. При обострениях ХОБЛ не только утяжеляются респираторные симптомы и картина заболевания, но и возрастает риск ССО и смерти [959, 965-967]. Падение ОФВ₁ у больных ХОБЛ на 10% ассоциировано с ростом летальности от сердечно-сосудистых причин на 28% и частоты нефатальных ССО на 20% [952]. Даже после купирования обострения в ближайшие дни и недели риск ИМ и МИ остается повышенным [966]. При обострении ХОБЛ в первые 30 дней ОР ССО (смерти, ИМ, нестабильной стенокардии, МИ, ТИА) может быть повышен почти в 10 раз (ОР 9,9), а через 30 дней — примерно в 4 раза (ОР 3,8), он остается повышенным в течение года после обострения ХОБЛ [965]. Обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации, повышает риск смерти от острого ИМ, ишемического и геморрагического инсульта в течение 90 дней [968]. Если у пациента с обострением ХОБЛ повышен уровень сердечных тропонинов, то высока вероятность ССО, включая летальный исход, как в течение 30 дней, так и в более отдаленном периоде [969]. Частота обострений ХОБЛ (≥ 3) за год связана с риском неблагоприятных ССО [947].

Среди ассоциированных с ХОБЛ ССЗ особое место занимают нарушения ритма, которые в среднем встречаются у 10-20% пациентов с ХОБЛ [970, 971] и типичны при тяжелом течении заболевания [972-976]. Наиболее часто встречается ФП, которая независимо ассоциирована с ХОБЛ, с низким ОФВ₁ и существенно ухудшает прогноз [973, 977-982]. В одном из исследований риск новых случаев ФП был в 1,8 раза выше при значении ОФВ₁ 60-80% от должных значений (по сравнению с ОФВ₁ $>80\%$), а риск госпитализаций по поводу ФП был выше в 1,3 раза при ОФВ₁ 60-80% от должного и в 1,8 раза при ОФВ₁ $<60\%$ по сравнению с ОФВ₁ $\geq 80\%$ [973]. ФП может быть спровоцирована обострением ХОБЛ или сама стать триггером обострения. Исследования прошлых лет продемонстрировали, что препараты, используемые для лечения ХОБЛ, могут обладать проаритмогенным эффектом [983, 984]. Рекомендуемые в настоящее время для регулярной терапии ХОБЛ длительно действующие β_2 -агонисты и м-холинолитики, а также ингаляционные глюкокортикостероиды в целом имеют хороший профиль безопасности [985-988]. По мнению экспертов международного комитета GOLD, наличие ФП не должно влиять на терапию ХОБЛ, однако требуется уделять внимание пациентам, использующим короткодействующие β_2 -агонисты и теofilлин — препараты, которые могут вызывать ФП и затруднять контроль над частотой сокращения желудочков сердца [937, 989, 990].

Немедикаментозная профилактика ССЗ у больных ХОБЛ аналогична таковой у пациентов без ХОБЛ.

Особое место занимают программы физической реабилитации, повышающие качество жизни и ФА больных [991]. Важно отметить значимость профилактики ХОБЛ и ССЗ на популяционном уровне, включающей контроль основных поведенческих ФР и ФР окружающей, в т.ч. производственной, среды.

Медикаментозная вторичная профилактика ССЗ. Медикаментозное лечение ИБС, ХСН, аритмии, АГ, гиперлипидемии и СД у больных ХОБЛ проводится в соответствии с рекомендациями по этим нозологиям. Селективные бета-блокаторы могут использоваться у больных ХОБЛ, если они рекомендованы по поводу ССЗ. Использование селективных бета-блокаторов у пациентов с ХСН и ХОБЛ сопряжено с улучшением прогноза [937]. Нет доказательств уменьшения эффекта длительно действующих β_2 -агонистов при применении бета-блокаторов у пациентов ХОБЛ с повышенным ССР, как и данных об увеличении этого риска [992]. У больных ХОБЛ с крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей первичное назначение бета-блокаторов целесообразно осуществлять с предосторожностью: уточнять динамику респираторных симптомов (тест CAT (COPD Assessment Test) (Приложение 5), шкала Modified Medical Research council dyspnea Scale (mMRC) (Приложение 6)) и ОФВ₁.

Влияние медикаментозной терапии ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему и прогноз. В крупном исследовании установлено положительное влияние терапии ХОБЛ с использованием м-холинолитика длительного действия тиотропия на сердечно-сосудистые исходы. Показано более позднее возникновение первого события СН и снижение смертности от ССЗ на 14% (ОР 0,86) [993, 994]. Двойная и тройная ингаляционная терапия среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ также продемонстрировала снижение не только респираторной, но и сердечно-сосудистой летальности [995, 996]. Однако представляется целесообразной более тщательная оценка данных ЭКГ у больных с ХСН и ФП при применении высоких доз β_2 -агонистов, а также при первом в жизни пожилого пациента назначении двойной бронхолитической терапии (длительно действующий β_2 -агонист и длительно действующий м-холинолитик). Кроме того, несмотря на объективную пользу от применения длительно действующих бронхолитиков в терапии ХОБЛ, есть данные о возможной связи применения длительно действующих β_2 -агонистов с риском СН, что требует определенной осторожности при их применении у пациентов с СН в анамнезе [997]. **Системные глюкокортикостероиды**, применяемые при тяжелом обострении ХОБЛ (реже как компонент регулярной терапии ХОБЛ крайне тяжелого течения), могут сопровождаться гипокалиемией, нарушениями ритма, включая ФП, тромботическими осложнениями, утратой контроля АГ и СД [998, 999].

Ингаляционные глюкокортикостероиды, рекомендуемые при некоторых фенотипах ХОБЛ (эозинофилии, сопутствующей бронхиальной астме и частых обострениях), имеют лучший профиль безопасности [937]. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у больных ХОБЛ ассоциировано со снижением активности системного воспаления [1000] и проявлений ИБС у больных с сочетанием двух заболеваний [1001].

Вакцинопрофилактика респираторных инфекций.

Примерно половина обострений ХОБЛ связаны с респираторной инфекцией, при которой у больных ХОБЛ, как и у пациентов с ССЗ и высоким ССР, высок риск летального исхода [1002]. COVID-19 также ассоциирован с неблагоприятными исходами при наличии и ХОБЛ, и ССЗ [1003-1005]. Респираторные инфекции в 2 раза повышают риск развития первого ИМ и МИ [1006]. Пациенты с ХОБЛ, ССЗ, несколькими НИЗ, курильщики имеют в несколько раз большую вероятность заболеть пневмококковой инфекцией [1007], которая может осложняться неблагоприятными событиями, включая ССО [1007-1010]. Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19 [934, 937, 1011]. В некоторых странах рекомендуют и вакцинацию против коклюша, если пациент не был привит в подростковом возрасте [1012].

16.8. Кардиоваскулярная профилактика при онкологических заболеваниях

Ключевые положения

- Пациенты с ОНЗ после лечения химиотерапией или лучевой терапией имеют повышенный риск развития ССЗ и ССО, особенно при наличии традиционных ФР ССЗ.
- Более высокий ССР у пациентов с ОНЗ коррелирует как с видом, так и с дозами назначенного лечения.
- Лечение ССЗ и коррекция модифицируемых ФР должны проводиться до, во время и после курсов лечения ОНЗ.

В настоящее время ОНЗ являются одной из основных причин смертности. При этом современная противоопухолевая терапия, включающая химио-, лучевую и таргетную терапию, позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет. Однако применение многих противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых ССО, обозначенных термином "кардиотоксичность". Ранее под этим термином подразумевалось индуцированное химиотерапией снижение ФВ ЛЖ за счет его гипокинезии, с появлением симптомов ХСН [1013]. В настоящее время это понятие существенно расширилось за счет многочисленных нежелательных явлений и ССО, вызываемых химио-, лучевой терапией, иммунными и таргетными препаратами.

К ним, помимо систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и ХСН, относятся ИБС, артериальная или легочная гипертензия, инсульты, мио- и перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы и тромбоэмболии, кровотечения [1014]. Все эти осложнения являются результатом непосредственного влияния противоопухолевой терапии на функцию и строение сердца и сосудов, но могут быть и следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии у онкологических больных традиционных ФР ССЗ. Именно поэтому кардиотоксичность противоопухолевой терапии стала второй ведущей причиной развития ССЗ и смертей у онкологических пациентов, полностью излеченных от рака или находящихся в длительной ремиссии [1015]. Прирост смертности от неонкологических заболеваний у этой категории больных за последние 10 лет составил 30,5%. На раннем этапе кардиотоксичность может не проявляться, при этом выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО химиотерапии — ХСН, приводящей к смерти в течение полутора-двух лет после ее манифестации.

К настоящему времени хорошо изучены поражения сердца и сосудов при применении некоторых групп и конкретных химиопрепаратов, применяемых для лечения опухолей, а также лучевой терапии:

— антрациклиновые антибиотики (доксорубин, адрамицин), ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб и др.), иммуномодуляторы (леналидомид), циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, герцептин способны вызвать тяжелую кардиотоксичность, проявляющуюся снижением сократительной функции ЛЖ и развитием острой или быстро прогрессирующей ХСН;

— таксаны (доцетаксел), HER2-таргетные препараты (пертузумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиб, сорафениб) ассоциируются с несколько менее выраженным риском развития СН со снижением систолической функции ЛЖ;

— ингибиторы контрольных точек иммунитета (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб и др.) способны вызывать фульминантный миокардит и тяжелую невоспалительную кардиотоксичность;

— многоцелевые ингибиторы киназы (нилотиниб), а также антрациклины способны вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и жизнеугрожающие аритмии;

— ФП может быть вызвана применением ингибитора тирокиназы брутоне (ибрутиниба), а также ритуксимаба;

— АГ может возникать при применении бевацизумаба, ибрутиниба;

— легочная АГ возникает у небольшого количества пациентов, получающих ингибиторы тирозин-

Таблица 57

Рекомендации по первичной профилактике ССЗ при ОНЗ

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Коррекция модифицируемых ФР ССЗ рекомендуется до, во время и после противоопухолевой терапии	I	C	[1022]
Назначение дексразоксана может рассматриваться у взрослых онкологических пациентов с высоким и очень высоким риском кардио- и вазотоксичности, которым показана химиотерапия антрациклинами	IIb	B	[1023-1025]
Назначение липосомальных антрациклинов следует рассматривать у взрослых онкологических пациентов с высоким и очень высоким риском кардио- и вазотоксичности, которым показана химиотерапия антрациклинами	IIa	B	[1018, 1026]
иАПФ или БРА и бета-блокаторы, рекомендованные для лечения СН, следует рассмотреть для первичной профилактики у пациентов с высоким и очень высоким ССР, получающих антрациклины и/или анти-HER2 терапию	IIa	B	[1018, 1026]
иАПФ или БРА и бета-блокаторы, рекомендованные для лечения СН, следует рассмотреть для первичной профилактики у пациентов с высоким и очень высоким ССР, получающих таргетную терапию, которая может спровоцировать СН	IIa	C	[1018, 1026]
Статины могут рассматриваться для первичной профилактики у взрослых онкологических пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности, получавших антрациклины	IIb	B	[1018]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, HER2 — human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор фактора роста эпидермиса).

киназы (дазатиниб) и ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов (бевацизумаб);

— лучевая терапия на область средостения у онкологических больных может приводить к развитию радиационно-индуцированных заболеваний сердца, включая ИБС, перикариты, а в отдаленном периоде после лечения — к развитию клапанных пороков сердца и фиброзу миокарда, тяжелой кальцификации аорты и другим тяжелым осложнениям. Однако связанные с ней изменения выявляются, как правило, спустя годы после воздействия ионизирующего излучения [1016].

Частота ССО, вызванных противоопухолевой терапией, широко варьирует в зависимости от режима применяемой химио- и лучевой терапии рака, ее продолжительности, дозы химиопрепаратов, возраста, пола и сопутствующих заболеваний онкологических пациентов.

Показано, что имеющиеся у онкологических пациентов явные или скрытые ССЗ либо их предикторы являются значимыми ФР тяжелых поражений сердца при химио- и/или лучевой терапии опухолей. Наиболее выраженное влияние противоопухолевого лечения на развитие ССО оказывают такие коморбидные заболевания, как ХСН, ИБС, атеросклероз периферических артерий, перенесенный МИ, тромбоз глубоких вен нижних конечностей или перенесенная легочная эмболия, дилатационная кардиомиопатия. С высоким риском кардиотоксичности противоопухолевой терапии ассоциируется наличие тяжелого поражения клапанов сердца, АГ, удлинённый интервал QT, повышенный уровень высокочувствительных тропонинов и/или мозгового натрийуретического пептида, пожилой возраст пациентов.

В этой связи первичная профилактика кардиотоксичности должна включать:

— выявление классических ФР ССЗ, повышающих исходный риск кардиотоксичности перед применением потенциально кардиотоксических химиопрепаратов и/или лучевой терапии злокачественного новообразования;

— тщательное изучение анамнеза: сбор сведений о имеющихся и/или перенесенных ранее ССЗ, выявленных ранее ФР ССЗ, предшествующем лечении кардиотоксичными химиопрепаратами.

Перечень необходимых мероприятий для первичной профилактики кардиотоксичности перед началом и в процессе специфической терапии ОНЗ должен включать тщательное (желательно неоднократное) измерение АД, исследование НbA_{1c}, липидного профиля, кардиальных биомаркеров (высокочувствительных тропонинов, натрийуретических пептидов), проведение ЭКГ и эхокардиографии (при возможности, определение глобальной продольной деформации ЛЖ) [1015].

У всех онкологических пациентов, независимо от потенциального риска кардиотоксичности, перед назначением химиотерапии необходимо, помимо скрининга ФР ССЗ, провести их коррекцию, включая достижение целевых уровней АД, липидов и глюкозы крови, отказ от курения, соблюдение принципов здорового питания, поддержание рекомендованного уровня ФА, а также лечение сопутствующих ССЗ (табл. 57) [1017].

Для определения потенциального риска развития кардиотоксичности при планировании лечения определенными противоопухолевыми препаратами следует ориентироваться на специальные таблицы вероятности ССО, представленные в меморандуме рабочей группы по кардиоонкологии Европейского общества по СН и Европейского общества кардиологов [1015], согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [1018].

Первичная профилактика сердечно-сосудистой токсичности при противоопухолевой терапии направлена на предотвращение или минимизацию развития повреждения сердечно-сосудистой системы у пациентов без ССЗ [1015, 1019], а у тяжелых онкологических больных с множественными сопутствующими заболеваниями требует обсуждения и согласования между кардиологами и онкологами [1015, 1020, 1021].

В настоящее время для первичной профилактики кардиотоксичности предлагается использовать бета-блокаторы последних генераций (карведилол, бисопролол, небиволол), иАПФ (эналаприл, периндоприл) или БРА, АРНИ (сакубитрил/валсартан), антагонисты альдостерона, статины и миокардиальные цитопротекторы (триметазидин, фосфокреатин) [1018]. Эти препараты назначаются в соответствии с потенциальным риском поражения сердца в процессе предстоящего лечения противоопухолевыми препаратами, а также при наличии классических ФР ССЗ или уже существующих у онкологических больных заболеваний сердца и сосудов.

Вторичная профилактика проводится пациентам с признаками субклинического поражения сердца (с умеренным снижением ФВ ЛЖ без клинической картины СН, локальной дисфункцией миокарда ЛЖ, снижением его глобальной продольной деформации, повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда при отсутствии клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии) теми же препаратами для минимизации риска последующего прогрессирования систолической дисфункции и развития СН. При высоком риске кардиотоксичности возможна модификация предстоящей противоопухолевой терапии, например, ограничение суммарной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности их введения, использование усовершенствованных способов доставки антрациклинов (липосомальных форм), назначение ингибиторов топоизомеразы II (дексразоксан), а также применение альтернативных схем противоопухолевой терапии, исключающих препараты с высокой потенциальной кардиотоксичностью [1018, 1025].

При появлении признаков поражения сердца, возникших на фоне противоопухолевой терапии, выбор наиболее рациональной тактики определяется тяжестью и видом поражения: степенью снижения и абсолютной величиной ФВ ЛЖ, наличием или отсутствием миокардита или ишемии миокарда, тяжестью аритмии и/или уширением QRS-комплексов на ЭКГ, стойкостью АГ и др.

16.9. Неалкогольная жировая болезнь печени

Ключевые положения

• *НАЖБП повышает смертность населения как за счет печеночных причин, таких как цирроз и гепато-*

целлюлярный рак, так и внепеченочных проявлений и осложнений, таких как метаболический синдром, ССЗ, СД 2 типа и др.).

• *Своевременный скрининг, ранняя диагностика, лечение и профилактика повреждения печени и основных ассоциированных состояний является важной клинической задачей.*

НАЖБП — заболевание, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя [1027]. НАЖБП в настоящее время является самым частым хроническим заболеванием печени в мире. В среднем, 25,2% населения мира имеют данный диагноз [1028]. По данным многоцентрового исследования DIREG2, в России распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов составляет 37,3% [1029].

Спектр тяжести НАЖБП варьирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени. Стеатоз — доброкачественное состояние, при котором имеется жировая инфильтрация печени, но отсутствует воспаление, тогда как при стеатогепатите имеет место лобулярное воспаление, дегенерация и фиброз с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака.

Накапливается все больше данных о том, что НАЖБП является сильным самостоятельным ФР развития ССЗ, независимым от СД, дислипидемии или ожирения [1030]. Метаанализ 13 проспективных исследований с включением >241 тыс. пациентов показал, что НАЖБП ассоциирована с сердечно-сосудистой и общей смертностью [1031]. Причем у пациентов с НАЖБП риск ССО существенно выше, чем риск печеночных осложнений (риск смертельных и несмертельных ССЗ [1032]). В основе механизма повышения риска атеросклероза у пациентов НАЖБП лежит субклиническое воспаление, избыточная продукция макрофагами висцеральной жировой ткани провоспалительных цитокинов (ИЛ, фактора некроза опухоли и др.), инсулинорезистентность и дислипидемия.

Клинический подход, включающий скрининг, раннюю диагностику (с помощью неинвазивного УЗИ), лечение и своевременную профилактику повреждений печени и основных ассоциированных состояний, является важной задачей практикующего врача. Лечение НАЖБП включает профилактику прогрессирования поражения печени, регресс стеатоза и стеатогепатита, а также снижение уровней кардиометаболических ФР. Для этого используются немедикаментозные (здоровое питание, увеличение ФА, снижение МТ) методы и фармакотерапия. Последняя, по сути, направлена на коррекцию кардиометаболических ФР (ожирение, дислипидемию, СД). Показано, что агонисты рецепторов ГПП-1, используемые при лечении СД, улучшают печеночные функциональные тесты, уменьшают стеатоз, но при

этом не влияют на фиброз печени [1033]. Назначение гиполипидемической терапии (статины в монотерапии или в комбинации с эзетимибом) сохраняет свою эффективность и безопасность у пациентов с НАЖБП, а также доказанно улучшает сердечно-сосудистый прогноз [1034]. Особое место в лечении НАЖБП занимает урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которая оказывает на гепатоциты цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие и обладает собственным гиполипидемическим эффектом. Использование высоких доз УДХК (28–35 мг/кг) на протяжении года ассоциировано со снижением уровня печеночных ферментов, маркеров фиброза и инсулинорезистентности [1035]. В отечественном исследовании РАКУРС показана эффективность комбинированной схемы применения УДХК (урсосан) и статинов на протяжении 6 мес. в отношении уменьшения числа гепатотоксических эффектов статинов и усиления их гиполипидемического эффекта [1036]. Значимое снижение уровня печеночных ферментов, атерогенных липидов, ТИМ и 10-летнего расчетного риска ССО установлено при применении УДХК (урсосан 15 мг/кг/сут.) в течение 6 мес. в рамках международного многоцентрового исследования "Успех", проведенного в реальной клинической практике [1037]. В систематическом обзоре и метаанализе 2018г показан эффект УДХК в отношении еще одного ФР — гипергликемии при применении от 6 нед. до 2 лет (значимое снижение глюкозы натощак и HbA_{1c}) [1038].

16.10. Воспалительные заболевания

Ключевые положения

- У больных с ревматоидным артритом (РА) высокой активности показатель ССР по Шкале SCORE следует умножить на коэффициент 1,5.
- Другие аутоиммунные заболевания, такие как анкилозирующий спондилит или тяжелые формы псориаза, увеличивают ССР, однако несколько в меньшей степени, чем РА.
- У больных с аутоиммунными заболеваниями интенсивная гиполипидемическая терапия обеспечивает снижение риска развития ССЗ и их осложнений.

Воспаление играет существенную роль в патогенезе атеросклероза и, соответственно, вносит вклад в структуру смертности от ССЗ [1039]. Системное воспаление увеличивает ССР как напрямую, так и опосредованно за счет усиления воздействия других ФР [1039]. Анализ базы данных, полученной на популяции в 2,3 млн человек [1040], подтвердил результаты ранее проведенных небольших исследований и убедительно показал, что наличие РА увеличивает ССР, независимо от традиционных ФР [1041].

Оценка риска ССЗ рекомендуется всем пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями не реже 1 раза в 5 лет, переоценка ССР должна

проводиться при изменениях в основной патогенетической терапии. У больных РА расчетный показатель ССР следует умножить на коэффициент 1,5. Учитывая более высокие риски ССО у пациентов с РА, рекомендуется рассмотреть у них скрининг на наличие бессимптомных АСБ с помощью дуплексного сканирования сонных артерий [1041].

Помимо РА, ряд других заболеваний, связанных с воспалением, также ассоциируется с увеличением риска ССЗ. Так, риск ССЗ примерно на 20% выше у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника [1042], псориазом (особенно тяжелыми формами) [1043, 1044], анкилозирующим спондилоартритом [1045]. Однако для данной категории пациентов не рекомендуется использовать поправочный коэффициент 1,5 для расчета ССР.

Убедительные данные о независимом повышении ССР при других аутоиммунных состояниях отсутствуют.

Среди всех кардиотропных препаратов статины рассматриваются как препараты первой линии при лечении больных хроническими воспалительными заболеваниями (в т.ч. с целью уменьшения воспаления). Данные ретроспективного анализа рандомизированных исследований подтверждают обусловленное статинами снижение ССР при аутоиммунных заболеваниях [1046]. У пациентов с РА, несмотря на более низкие исходные уровни ХС, ХС ЛНП, регулярный прием статинов ассоциируется со снижением риска ИМ на 25%, ССО — на 20–55%, общей смертности — на 57%. Отмена статинов у больных РА более чем на 3 мес. ассоциируется с увеличением риска ИМ на 60% и общей смертности на 79% [1047–1049].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по оценке влияния различных вариантов противовоспалительной терапии на сердечно-сосудистые исходы.

В исследовании CANTOS у пациентов с высоким уровнем вЧСРБ показано позитивное влияние моноклонального антитела к провоспалительному цитокину IL-1b (канакинумаба) на риск ССО [1050]. Однако использование этого препарата не получило дальнейшего развития в связи с большей частотой фатальных инфекций и высокой стоимостью. В качестве противовоспалительного препарата у пациентов с ССЗ исследовался также метотрексат, однако его эффективность в снижении исходов ССЗ не доказана [1039].

В 2019г исследование COLCOT продемонстрировало значительное снижение риска неблагоприятных исходов ССЗ (ОР 0,77) при применении низких доз колхицина (0,5 мг/сут., 1 раз/сут.) у пациентов с недавним острым ИМ. Последующее исследование LoDoCo2 (второе исследование с низкой дозой колхицина) подтвердило эти результаты в группе пациентов с хронической ИБС (ОР 0,69) [108]. Однако в этом исследовании была обнаружена тенденция

Таблица 58
Рекомендации по противовоспалительной
терапии у пациентов с ССЗ

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
В качестве вторичной профилактики ССЗ может быть рассмотрено назначение колхицина в низкой дозе (0,5 мг 1 раз/сут.), особенно при неоптимальном контроле других факторов риска или при повторных ССО на фоне оптимальной терапии	IIb	A	[108, 109]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

к увеличению не сердечно-сосудистой смертности, что требует дальнейшего изучения.

Возможность использования колхицина в повседневной практике еще предстоит установить на основании дальнейших клинических исследований и повседневной практики. Тем не менее обнадеживающие результаты оправдывают рассмотрение возможности назначения низких доз колхицина у отдельных пациентов из группы высокого риска (табл. 58).

16.11. Инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, периодонтит). Вакцинация

Ключевые положения

• Инфекционные заболевания (ИЗ) могут повышать риск ССЗ и ССО.

• Профилактика ИЗ, в т.ч. и посредством вакцинации, является перспективным направлением профилактики неблагоприятных исходов.

В последнее время также активно дискутируется возможность предотвращения ССЗ за счет снижения риска ИЗ. Многочисленные исследования демонстрируют ассоциацию ряда ИЗ с транзиторным повышением риска ССО.

Довольно давно установлена связь ССЗ и гриппа. Грипп/острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) ассоциированы с повышением риска ССО [1051]. В связи с этим ежегодную вакцинацию против гриппа следует рассматривать у всех пациентов с подтвержденными ССЗ, особенно в старших возрастных группах [1051–1055]. Грипп может стать пусковым механизмом, провоцирующим развитие ССО [1056–1059]. В целом ряде исследований показано нарастание частоты острого ИМ в сезонные периоды повышения заболеваемости гриппом/ОРВИ [1051–1055]. Риск развития острого ИМ возрастает после ОРВИ более чем в 4 раза, причем в наибольшей степени — в течение первых 3 сут. [1051–1055]. Согласно Кохрановскому обзору 2015г [1060], вакцинация от

гриппа у пациентов с ССЗ более чем наполовину снижает риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,45) и комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек. Профилактика гриппа, особенно посредством вакцинации, способна предотвратить вызванный гриппом острый ИМ [1056].

COVID-19 также продемонстрировал отчетливую связь с ССЗ и ССО. Хотя COVID-19 на начальных этапах поражает преимущественно дыхательную систему, накопленные клинические данные свидетельствуют о мультисистемном характере заболевания [1061, 1062]. Тяжесть заболевания устойчиво коррелирует с возрастом и наличием сопутствующей патологии, прежде всего с АГ, ИБС, ФП, СД 2 типа, ХБП [1063, 1064]. Перечисленные заболевания являются значимыми неблагоприятными предикторами более тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смертельных исходов [1065, 1066]. Долгосрочные последствия COVID-19 пока изучены недостаточно, однако накапливаются данные, свидетельствующие о различных соматических последствиях заболевания, когнитивных нарушениях, снижении качества жизни и психоэмоциональных расстройствах. В связи с этим пациенты с ССЗ являются приоритетной группой для вакцинации против COVID-19.

Активно дискутируется возможность предотвращения ССЗ за счет снижения риска респираторных инфекций посредством вакцинации пневмококковыми вакцинами. По данным метаанализов [1067, 1068] вакцинация от пневмококковой инфекции приводит к снижению риска ССЗ и показателей смертности, при этом защитный эффект более выражен у пожилых людей и лиц с высоким ССР. В 2020г опубликован метаанализ 7 исследований, продемонстрировавший снижение риска смерти у пациентов с ССЗ при вакцинации на 22%, однако однозначно говорить о достоверности снижения не представляется возможным (ввиду серьезного риска систематической ошибки в трех из включенных исследований) [1069]. Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, последние Российские и Европейские рекомендации по ХСН предполагают рутинную вакцинацию против пневмококковой инфекции у всех пациентов с недостаточностью кровообращения с целью профилактики осложнений [745].

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) связано с 19% повышением риска развития ЗПА и ИБС в дополнение к традиционным ФР атеросклероза [1070, 1071]. Однако у больных с длительным снижением количества CD4 лимфоцитов <200 клеток/мл риск возникновения неблагоприятных событий, связанных с ЗПА, увеличен почти в 2 раза, тогда как для тех, у кого количество CD4 лимфоцитов длительно >500 клеток/мл, риск возникновения событий, связанных с ЗПА, не повышен по сравнению с неинфицированными ВИЧ людьми [1072].

В нескольких исследованиях была показана связь между патологией пародонта и ССЗ [1073-1075]. В частности, выявлена связь между повышенными титрами антител к бактериям пародонта и выраженностью атеросклероза [1076, 1077]. Тем не менее, несмотря на предварительные данные, требуются дальнейшие исследования для оценки возможности улучшения прогноза при успешном активном лечении или профилактике периодонтита [1078, 1079].

Таким образом, взаимосвязь инфекционных и ССЗ представляется неоспоримой. Профилактика ИЗ, в т.ч. и посредством вакцинации, является перспективным направлением профилактики неблагоприятных исходов.

16.12. Мигрень

Ключевые положения

- Наличие мигрени необходимо учитывать при оценке ССР. Мигрень ассоциирована с 2-кратным увеличением риска ИИ и 1,5-кратным увеличением риска ИБС.

Мигрень — заболевание, характеризующееся приступообразной односторонней пульсирующей головной болью, сопровождающейся повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой и длящейся ~4-72 ч. Мигрень является достаточно распространенной причиной головных болей населения мира (~15%). По данным российских исследований, распространенность мигрени во взрослой популяции РФ составляет в среднем 15,9-20,8% (13,5% случаев — мигрень без ауры, 2,4% — мигрень с аурой) [1080, 1081].

Согласно результатам исследования Global Burden of Disease Study, мигрень является вторым по распространенности неврологическим заболеванием во всем мире и причиной большей инвалидности, чем все другие неврологические расстройства [1082].

В исследованиях продемонстрировано, что мигрень ассоциирована с 2-кратным увеличением риска ИИ и 1,5-кратным увеличением риска ИБС [1083-1086]. Эти ассоциации наиболее значимы для пациентов, страдающих мигренью с аурой [1083, 1086, 1087]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что ССР выше при сочетании мигрени с курением [1088] или с использованием комбинированных гормональных контрацептивов [1089-1092]. В этой связи женщинам с мигренью рекомендуется избегать использования комбинированных гормональных контрацептивов [1091, 1092], однако в этой области необходимы дополнительные исследования, поскольку на текущий момент недостаточно данных о роли контрацептивных препаратов с низкими дозами эстрогенов. Учитывая молодой средний возраст пациентов с мигренью, абсолютное увеличение ССР на индивидуальном уровне невелико, но из-за высокой распространенности мигрени оно крайне значимо на популяционном уровне [1090].

Следует отметить, что рекомендуемые при мигрени немедикаментозные мероприятия, такие как когнитивно-поведенческая терапия, практики осознанности и физические тренировки, потенциально могут снижать ССР. Кроме того, отдельные препараты для профилактики мигрени, такие как бета-блокаторы и БРА, могут иметь дополнительные преимущества при наличии сопутствующих ССЗ [1091]. Рекомендуется мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с мигренью.

16.13. Ишемическая болезнь сердца

Ключевые положения

- Пациенты с установленным диагнозом ИБС относятся к категории очень высокого риска развития ССО.

- Основной задачей практикующего врача является формирование основных принципов здорового образа жизни и устранение модифицируемых факторов (избыточная МТ, курение, АГ, СД, дислипидемия).

- Основными целями медикаментозного лечения являются устранение симптомов заболевания и профилактика ССО.

- Для профилактики ССО рекомендовано использование гиполипидемической и антитромботической терапии.

В структуре смертности от ССЗ ведущее место занимает смертность от ИБС (27%). Причем 42% от всех умерших в результате ИБС — лица трудоспособного возраста [1093]. При этом только 40-50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у половины больных с ИБС ИМ является первым проявлением (манифестацией) заболевания [1093, 1094].

Пациенты с установленным диагнозом ИБС относятся к категории очень высокого риска развития ССО. Соответственно, основные цели ведения данной категории пациентов направлены на устранение симптомов заболевания и улучшение прогноза. Достижению целей способствуют адекватная медикаментозная терапия и мероприятия, направленные на контроль ФР, включая изменение образа жизни.

16.13.1. Немедикаментозное лечение

Основной задачей практикующего врача являются формирование основных принципов здорового образа жизни и устранение модифицируемых факторов (избыточная МТ, курение, АГ, СД, дислипидемия). Для достижения этих задач разработаны программы кардиореабилитации, благодаря которым продемонстрирована положительная динамика в борьбе с основными ФР ССЗ. Кроме того, кардиореабилитация способствует повышению физической работоспособности, приверженности к лечению, существенно улучшает

Таблица 59

Рекомендации для пациентов с различными формами ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
АСК 75-100 мг в день рекомендован всем пациентам после ИМ или реваскуляризации	I	A	[1104]
После ОКС в течение 12 мес. рекомендована ДАТТ ингибитором P2Y ₁₂ и АСК, при отсутствии высокого риска кровотечений	I	A	[1096-1098]
У пациентов со стабильной ИБС после ЧКВ, независимо от типа стента, рекомендуется клопидогрел 75 мг в день в дополнение к АСК на 6 мес., если нет оснований для уменьшения продолжительности (1-3 мес.) в связи с риском или возникновением жизнеугрожающего кровотечения	I	A	[665]
Добавление второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y ₁₂ * или ривароксабана**) к АСК для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов с высоким ишемическим риском и без высокого риска кровотечения	Ila	A	[106, 665, 1102-1104]
Добавление второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y ₁₂ * или ривароксабана**) к АСК для длительной вторичной профилактики можно рассмотреть у пациентов с умеренным ишемическим риском без высокого риска кровотечения	Ilb	A	[106, 665, 1102-1104]
иАПФ или БРА рекомендуются после перенесенного ИМ, а также при СН, АГ или СД	I	A	[665]
Бета-блокаторы рекомендуются у пациентов с дисфункцией ЛЖ или систолической СН	I	A	[665]
У пациентов с доказанным АССЗ рекомендована пероральная липидснижающая терапия с достижением целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) или снижением ≥50% от исходного	I	A	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, * — тикагрелор 60 мг × 2 раза/сут. или клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. или прасугрел 10 мг 1 раз/сут., ** — ривароксабан 2,5 мг × 2 раза/сут.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

психологическое состояние и качество жизни пациентов с ИБС. Основные принципы описаны в соответствующих разделах (Разделы 5, 7, 9, 10) [1095].

16.13.2. Медикаментозная терапия

Основными целями медикаментозного лечения ИБС являются устранение симптомов заболевания и профилактика ССО. Для профилактики ССО рекомендовано использование гиполипидемической и антитромботической терапии (табл. 59).

Так как дислипидемия — ведущий ФР развития и прогрессирования атеросклероза, а пациенты с верифицированным диагнозом ИБС относятся к категории очень высокого риска развития ССО — рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. В случае, когда пациент с ИБС перенес в течение 2 лет на фоне липидснижающей терапии повторное ССО, рекомендовано снижение ХС ЛНП <1,0 ммоль/л. Для достижения данных целей показано назначение как высокоинтенсивной статинотерапии (максимально переносимых дозировок), так и ее комбинации с эзетимибом и ингибиторами PCSK9 (подробнее — Раздел 10). Липидснижающая терапия при ИБС проводится при отсутствии побочных эффектов неопределенно долго [101, 478].

Антитромботическая терапия АСК рекомендуется всем пациентам с ИБС. Клопидогрел можно назначать при непереносимости АСК как альтернативу при вторичной профилактике. В соответствии с российскими рекомендациями по стабильной ИБС [1095], следует

рассмотреть возможность добавления второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y₁₂ или ривароксабана в низких дозах) к АСК в качестве долгосрочной вторичной профилактики для пациентов с высоким риском ишемии, но без высокого риска кровотечения. Его также можно рассмотреть у пациентов с умеренным риском ишемии и без высокого риска кровотечения, но ожидаемая польза будет менее выраженной [1095].

У пациентов после ОКС стандартом является ДАТТ в течение 12 мес., предпочтительно прасугрелом или тикагрелором в комбинации с АСК [1096-1098]. Существуют противоречивые данные о том, является ли прасугрел более предпочтительным, чем тикагрелор [1099, 1100]. Шестимесячная продолжительность ДАТТ после ОКС, как правило, слишком мала [1101], но может рассматриваться у отдельных пациентов с высоким риском кровотечения. У пациентов со стабильной ИБС, которым проводится плановое ЧКВ, стандартная продолжительность ДАТТ составляет 6 мес., но возможно ее сокращение до 1-3 мес., если риск кровотечения очень высок [665]. Клопидогрел является препаратом выбора среди ингибиторов P2Y₁₂, но прасугрел и тикагрелор могут рассматриваться после сложных вмешательств [1102].

Длительная ДАТТ (>12 мес.) после ЧКВ по поводу ОКС или стабильной стенокардии является опцией для пациентов, которые хорошо переносят ДАТТ и имеют признаки высокого ишемического риска [665, 1103].

У пациентов со стабильной ИБС при заболевании, имеющих существенное значение для прогноза (постинфарктный кардиосклероз, АГ, СД, СН), для профилактики ССО рекомендуется назначать иАПФ или БРА [760, 1095].

Пробелы в доказательной базе

- *Требует дальнейшей оценки эффективность и безопасность АСК или другой антитромботической терапии у пациентов без клинических проявлений ИБС, но с атеросклеротическим заболеванием, идентифицированным на изображениях, таких как КТА.*

- *Оптимальная длительная антитромботическая терапия у пациентов с высоким риском ишемических событий неизвестна.*

- *Клинические исследования, сравнивающие эффективность и безопасность ингибиторов P2Y₁₂ по сравнению с низкими дозами ривароксабана или других ингибиторов фактора Ха, в комбинации с АСК, необходимы для определения того, какие подгруппы получают большую клиническую пользу от каждой стратегии.*

16.14. Мультиморбидность

Ключевые положения

- *Для мультиморбидных пациентов с ССЗ необходима смена парадигмы от лечения, ориентированного на болезнь, к помощи, ориентированной на конкретного пациента с учетом всех имеющихся у него заболеваний и предпочтений.*

Мультиморбидность у больных с сердечно-сосудистой патологией подразумевает наличие ≥ 2 заболеваний, включая как минимум одно ССЗ [102, 1105, 1106]. У данной категории пациентов индивидуальный профиль мультиморбидности может включать ≥ 2 ССЗ, а также ≥ 2 некардиальных заболевания (кардиоваскулярная и/или некардиальная мультиморбидность). В группе пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой и некардиальной мультиморбидности (суммарно ≥ 4 заболеваний) риск фатальных и нефатальных осложнений является наиболее высоким.

Быстрый рост популяции лиц пожилого возраста в сочетании с улучшением выживаемости после острых ССЗ [1107] ведет к увеличению числа пожилых кардиологических пациентов с мультиморбидностью [1108, 1109]. Это приводит к высокими затратам системы здравоохранения [1110, 1111], худшим показателям исходов, более высокой частоте повторных госпитализаций [1112] и смертности [1113]. До 70% пациентов в возрасте >70 лет имеют хотя бы одно ССЗ и 2/3 — также сопутствующие заболевания [1110].

С другой стороны, как ССЗ, так и мультиморбидность у пациентов с сердечно-сосудистой патологией выявляются во все более раннем возрасте [1114–1116], что приводит к увеличению продолжительности периода осуществления лечебно-профилактических мер у мультиморбидных пациентов с ССЗ. Наличие

мультиморбидности у больных ССЗ в большинстве случаев впервые регистрируется в среднем, а не пожилом возрасте. Именно у мультиморбидных пациентов молодого и среднего возраста наиболее эффективна профилактика ССО [1116], поэтому основной группой для профилактики прогрессирования кардиоваскулярной мультиморбидности и ее осложнений являются лица трудоспособного возраста с ССЗ [1115, 1116]. У пожилых пациентов с ССЗ мультиморбидность более выражена (больше суммарное число заболеваний и тяжесть их клинического течения). В целом мультиморбидность усложняет лечение, профилактику и является отягощающим прогностическим фактором у пациентов с ССЗ всех возрастных групп [1105, 1106, 1110, 1117].

Наиболее распространенными ССЗ у пациентов старше 60 лет являются АГ, дислипидемия, ИБС, аритмии сердца [1110]. У пожилых пациентов с ССЗ наиболее частые сопутствующие некардиальные заболевания — СД, ожирение, ХБП, анемия, артрит, ХОБЛ, депрессия, ОНЗ, остеоартрит, снижение остроты зрения. Большинство исследований не выявили гендерных различий частоты и числа сопутствующих заболеваний, однако у мужчин чаще фиксируют сочетанные ССЗ, а у женщин — сопутствующие заболевания, не связанные с сердечно-сосудистой патологией, в частности, депрессию, анемию [1109, 1113, 1114, 1116, 1118]. У лиц молодого/среднего возраста с ССЗ и мультиморбидностью чаще других диагностируются АГ, ожирение и болезни органов дыхания (последние преимущественно у курящих) [1114, 1115]. В более старшем возрасте АГ остается наиболее частой (80–90% случаев) сердечно-сосудистой патологией у мультиморбидных пациентов с ССЗ [1110, 1117].

У мультиморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией профилактика заключается прежде всего в предупреждении развития ССО и новых ССЗ [102, 1105, 1106, 1116]. При этом стратегия и тактика профилактики в основном не отличаются от таковых, что изложены в соответствующих разделах данных рекомендаций, однако есть и особенности.

Существующие в настоящее время клинические рекомендации по лечению ССЗ преимущественно сосредоточены на одном из ССЗ. У мультиморбидных пациентов применение на практике клинических рекомендаций в отношении одного конкретного ССЗ нередко невозможно по причине так называемой "терапевтической конкуренции", когда назначение ЛП показано при одном из сочетанных заболеваний, но может ухудшить течение другого из них [1107]. Проблемы при лечении ССЗ у мультиморбидных пациентов также связаны с взаимодействиями по типу "болезнь-болезнь" (взаимное отягощение), "болезнь-лекарство" (ССЗ является противопоказанием для назначения ЛП, показанного при сопутствующей патологии, и наоборот) и "лекарство-

лекарство" (наличие недопустимых комбинаций ЛП) [1107]. Кроме того, у пациентов с сопутствующими заболеваниями может различаться фармакокинетика. При начале терапии новым ЛП необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни. Всегда, когда это возможно, следует обсуждать и предлагать ценностно-ориентированный подход [1107]. Дополнительные преимущества лекарств при добавлении к и без того сложному режиму комбинированной фармакотерапии, часто сомнительны [1119]. Необходимость учета противопоказаний, в т.ч. и множественных, при назначении отдельных ЛП, а также неблагоприятного межлекарственного взаимодействия, значимо ограничивают возможности фармакотерапии.

У мультиморбидных пациентов с ССЗ наиболее неблагоприятными для прогноза являются МИ и ИМ, особенно повторные, а также ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, а из сопутствующих некардиальных заболеваний — СД, ХОБЛ и ЗНО. В случае сочетания ≥ 2 вышеперечисленных нозологий риск смерти от всех причин оценивается как еще более высокий [1115–1117, 1120]. Для мультиморбидных пациентов следует учитывать множественность показаний к медикаментозному лечению, целесообразность назначения многокомпонентной фармакотерапии, а также необходимость учета нескольких клинических рекомендаций (по лечению различных заболеваний), индивидуальных особенностей каждого пациента, поскольку в клинических рекомендациях невозможно проанализировать все многообразие сочетаний ССЗ и сопутствующей некардиальной патологии.

Помощь мультиморбидным пациентам с ССЗ зачастую носит фрагментарный характер и оказывается врачами разных специальностей, что затрудняет принятие консолидированных решений и соблюдение рекомендованного лечения [1107]. Мультиморбидные пациенты с ССЗ в большинстве исследований, лежащих в основе клинических рекомендаций, представлены недостаточно. Исследования с включением мультиморбидных пациентов, с оценкой конечных точек, имеющих значение для больных, и акцентом на клиническую практику, а также более широкое использование регистров и больших баз данных могут помочь в оптимизации лечения и ухода за мультиморбидными пациентами с ССЗ [1107].

Применительно к конкретным клиническим случаям мультиморбидности целесообразно объединять дополняющие, но не противоречащие друг другу положения из различных разделов одних либо двух и более клинических рекомендаций, специально разработанных для ведения пациентов с конкретной нозологией, с мультиморбидностью, а также обобщающих рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике [1121–1123].

Для мультиморбидных пациентов с ССЗ необходима смена парадигмы от лечения, ориентированного на болезнь, к помощи, ориентированной на конкретного пациента с учетом всех имеющихся у него заболеваний и предпочтений. Центральным должен быть вопрос: "Что является важным для Вас?", а не "Что является важным вообще?". Пациент-ориентированный подход должен включать оценку предпочтений пациента, интерпретацию доказательной базы и ее применение к конкретному пациенту с точки зрения общего прогноза, ожидаемой продолжительности жизни, функционального статуса, психологического состояния, качества жизни, а также клинической осуществимости.

Приверженность к лечению, побочные эффекты ЛП, экономическое бремя и стресс, испытываемый лицами, осуществляющими уход за пациентами, следует учитывать при оптимизации лечения и планов ухода, когда делается упор на приверженность к "основным" препаратам, но прекращается прием "второстепенных" [1119]. Более того, планирование последующей помощи следует начинать заранее. Необходимы мультидисциплинарные команды и тесное сотрудничество между средним медицинским персоналом и врачами-специалистами. Одной из перспектив может быть создание автоматизированных систем поддержки принятия решений при мультиморбидности и ССЗ, содействующих приведению в соответствие необходимых данных и принятию адекватных решений [1124].

17. Отдельные группы населения

17.1. Кардиоваскулярная профилактика у детей и подростков

Ключевое положение

• Профилактические мероприятия, начатые в детском и подростковом возрасте, являются наиболее перспективными с точки зрения первичной профилактики ФР ССЗ и других НИЗ, последующего снижения заболеваемости и смертности от них.

ССР у детей и молодых людей может быть связан с различными факторами. Во-первых, традиционные ФР могут рано дебютировать и оказывать свое повреждающее воздействие уже в детском возрасте (например, семейная гиперлипидемия, АГ, СД 2 типа). Во-вторых, некоторые медицинские состояния, повышающие долгосрочный риск ССЗ и требующие более агрессивного подхода к традиционным ФР, встречаются и у детей (в частности, хронические воспалительные заболевания, болезни почек, ОНЗ). В-третьих, ССР значительно повышен у детей с уже известными ССЗ (в частности, с врожденными пороками сердца).

Большинство поведенческих стереотипов закладывается в детском возрасте и в дальнейшем приобретает относительно стабильный характер. Про-

Таблица 60

Критерии оценки избыточной МТ и ожирения у детей и подростков

Возраст ребенка	Избыточная МТ	Ожирение
От рождения до 5 лет	> медианы МТ для ребенка данного роста на более чем 2 СО	> медианы МТ для ребенка данного роста на более чем 3 СО
От 5 до 19 лет	> ИМТ для ребенка данного возраста на более чем 1 СО	> ИМТ для ребенка данного возраста на более чем 2 СО

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, СО — стандартное отклонение.

Таблица 61

Уровни гиперхолестеринемии у детей и подростков

Уровень гиперхолестеринемии	Общий ХС	ХС ЛНП
Пограничный	>4,4 ммоль/л (170 мг/дл)	>2,9 ммоль/л (110 мг/дл)
Высокий	>5,2 ммоль/л (200 мг/дл)	>3,4 ммоль/л (130 мг/дл)

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин.

филактические мероприятия, начатые в детском и подростковом возрасте на этапе формирования поведенческих привычек, представляются наиболее перспективными с точки зрения первичной профилактики ФР ССЗ и других НИЗ, последующего снижения заболеваемости и смертности от них. Опыт многих стран свидетельствует, что профилактические меры тем эффективнее и экономически целесообразнее, чем в более раннем возрасте они начаты [1125]. Необходимо как можно в более раннем возрасте сформировать у человека парадигму здорового образа жизни.

Формирование здорового образа жизни и профилактика НИЗ у детей и подростков — это комплекс мероприятий, направленных на пропаганду здорового образа жизни, создание условий для ведения здорового образа жизни, информирование детей и их родителей о вреде употребления табака, психоактивных веществ и алкоголя, повышение мотивации к сохранению здоровья и ответственности за здоровье детей и подростков, регулярное прохождение ими профилактических обследований и обеспечение медицинской помощи по коррекции ФР и профилактике НИЗ [1125].

17.1.1. Эпидемиология ФР у детей и подростков

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой отягощенности детей и подростков традиционными ФР ССЗ [1126, 1127]. У значительной части (>60%) детей и подростков в разных комбинациях имеются такие ФР ССЗ, как низкая ФА, нездоровое питание, избыточная МТ, курение. Низкий уровень ФА имеют >40% российских школьников старших классов, у каждого второго ФА ограничена уроками физкультуры в школе [1127]. По данным ВОЗ, наблюдается неуклонный рост детей с избыточной МТ, особенно в странах со средним уровнем доходов населения. Если в 2013г избыточную МТ или ожирение имели 42 млн детей в возрасте до 5 лет, то к 2025г это число возрастет до 70 млн. Распространенность избыточной МТ и ожирения у детей и подростков в США

составляет 30%, в Греции — 40%, в России — 25,5% (19,9% имеют избыточную МТ и 5,6% — ожирение) [1128]. Рост распространенности ожирения среди детей и подростков привел к увеличению частоты нарушений углеводного обмена и заболеваемости СД 2 типа, который ранее крайне редко встречался в педиатрической практике [1129, 1130]. Опрос GATS показал, что в России курит каждый четвертый (24,4%, в т.ч. мальчики — 30,1% и девочки — 17,8%) 15-18-летний подросток [1131]. По данным ВОЗ, частота курения среди российских подростков еще выше — 33,4%, а по распространенности курения сигарет среди подростков Россия занимает четвертое место в мире после Северных Марианских островов (39,2%), Чили (38,4%) и Украины (33,9%) [1132]. Согласно данным исследования "Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья" (HBSC), которое проводилось в 2013-2014гг среди 220 тыс. подростков из 42 странах Европы и Северной Америки, в РФ в возрасте 13 лет и младше пробовали курить 22% девочек и 30% мальчиков, а регулярно курят табак (по крайней мере 1 раз в нед.) 7% девочек и 9% мальчиков [1133]. При этом более половины подростков хотели бы бросить курить ввиду ухудшения самочувствия, несмотря на относительно небольшой стаж курения [1134]. По данным исследования HBSC, в РФ в возрасте 15 лет употребляют алкоголь не менее 1 раза в нед. 6% девочек и 12% мальчиков, при этом в состоянии алкогольного опьянения находились не менее 2 раз в жизни 11% девочек и 17% мальчиков того же возраста [1133].

17.1.2. Скрининг ФР у детей и подростков

Рекомендован скрининг детей в отношении следующих ФР [1125, 1134]:

- *Отягощенный семейный анамнез* — преждевременное развитие ССЗ у ближайших родственников (родителей, бабушек и дедушек);

- *Избыточная МТ и ожирение*. Рост, МТ и ИМТ ребенка должны оцениваться при каждом осмотре в соответствии с критериями ВОЗ (табл. 60) [1135].

- **Курение.** При каждом осмотре следует оценивать статус курения родителей и проживающих с ребенком членов семьи, а с 9-10 лет вопросы о курении следует задавать самому ребенку.

- **Нездоровое питание и недостаточная ФА.** Соответствующие вопросы, направленные на выявление характера и режима питания, а также уровня ФА, следует задавать при каждом осмотре.

- Начиная с 3-х лет АД должно измеряться при каждом осмотре. САД и/или ДАД >90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста соответствует высокому нормальному АД, >95-го перцентиля — АГ [1136].

- **Дислипидемия.** У детей и подростков рекомендован выборочный скрининг нарушений липидного обмена [1137]. Его следует проводить у детей с отягощенным семейным анамнезом, начиная с 2-летнего возраста, и у детей с неотягощенным или неизвестным семейным анамнезом при наличии других ФР ССЗ. У детей различают пограничный и высокий уровни гиперхолестеринемии (табл. 61). Уровень ХС ЛВП у детей должен быть >0,9 ммоль/л (35 мг/дл), ТГ <1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

- **Перинатальные факторы.** В настоящее время выделяют 3 основных перинатальных ФР: материнское ожирение, выбор неонатального метода вскармливания и курение матери во время беременности. Материнское ожирение связано с гестационным диабетом, избыточной МТ младенца при рождении, детским ожирением, повышенным риском метаболического синдрома и СД 2 типа [1138, 1139]. Наиболее оптимальной стратегией неонатального метода кормления является грудное вскармливание без введения прикорма до 6 мес. и его продолжение до достижения ребенком возраста 2-х лет и старше. В связи с тем, что в среднем только 36% детей в возрасте до 6 мес. находится исключительно на грудном вскармливании, ВОЗ и ЮНИСЕФ совместно разработали Глобальную стратегию по кормлению детей грудного и раннего возраста [1140]. Беременной женщине строго рекомендуется отказаться от курения, т.к. курение во время беременности приводит к внутриутробной задержке роста плода. Проспективные исследования свидетельствуют, что низкая МТ при рождении связана с абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину, АГ, СД 2 типа и повышенным риском ИБС в отдаленном будущем [1140-1142].

17.1.3. Первичная профилактика у детей и подростков

В общей популяции детей и подростков проводится первичная профилактика, направленная главным образом на оздоровление образа жизни как ребенка, так и всех членов его семьи. Дети и их родители должны получать в доступной для них форме информацию о здоровом образе жизни, имеющихся у них ФР и их возможных последствиях. Очень важно на всех уровнях, включая государственный, обеспечивать еже-

дневную доступность для детского населения здорового питания (в детских садах, школах, во время организованного отдыха).

17.1.4. Консультирование детей и подростков по питанию

Наиболее важные компоненты консультирования детей и подростков по питанию [1143, 1144]:

- Соответствие энергетической ценности рациона энерготратам с учетом специфических потребностей растущего организма;

- Питание детей должно быть максимально разнообразным и включать все основные группы пищевых продуктов. Важным для детей являются достаточное потребление белка (за счет мяса, птицы, рыбы, творога);

- Рекомендуются продукты, богатые пищевыми волокнами, — фрукты, овощи, злаки, цельнозерновые продукты (в количестве возраст + 5 г/сут.), ежедневно овощи и фрукты в количестве не менее 400 г. Желательно, чтобы ребенок ежедневно получал 2 овощных блюда и 1 крупяное;

- Потребление жиров не ограничивается до достижения ребенком 2-летнего возраста. У детей старше 2-х лет рекомендуется потребление жиров в количестве 25-30% и насыщенных жиров <10% калорийности рациона, а также максимальное ограничение трансжиров;

- Потребление соли <5 г/сут.;

- Ограничение потребления сахаросодержащих напитков, сладостей и продуктов быстрого приготовления (особенно различных видов фаст-фуда);

- Поощрение здоровых пищевых привычек: ежедневный завтрак, питание не менее 4-5 раз/сут., прием пищи вместе с семьей;

- При ожирении без сопутствующих заболеваний ребенку рекомендуется *стабилизация МТ* (т.е. приоритет — отсутствие прибавки, т.к. по мере роста ИМТ будет снижаться сам по себе). Если есть сопутствующие заболевания, то рекомендуется постепенное снижение МТ, но не >450 г в мес. у детей в возрасте 2-11 лет, и не >900 г в нед. — у подростков.

17.1.5. Консультирование детей и подростков по ФА

ФА умеренной и значительной интенсивности ассоциируется с нормализацией САД и ДАД, уменьшением количества жировой ткани в организме, снижением ИМТ и инсулинорезистентности, уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ, а также повышением ХС ЛВП.

Основные аспекты консультирования детей и подростков по ФА [1145]:

- Для детей и подростков в возрасте 6-17 лет достаточным уровнем ФА считается нагрузка умеренной и высокой интенсивности длительностью не <60 мин в день;

- ФА должна быть развлечением для ребенка;
- ФА >60 мин в день приносит дополнительную пользу для здоровья;
- Большая часть ФА должна приходиться на аэробные физические нагрузки. ФА высокой интенсивности, включая упражнения по развитию скелетно-мышечной системы, должны проводиться как минимум 3 раза в нед.;
- Время, когда ребенок физически бездействует, должно ограничиваться (сокращение неактивного времени, затрачиваемого на телевизор, видео, компьютерные игры и Интернет);
- Для детей и подростков, ведущих пассивный образ жизни, рекомендуется постепенное повышение ФА: следует начинать с небольшой ФА (30 мин ежедневно) и постепенно увеличивать продолжительность и интенсивность нагрузок.

17.1.6. Консультирование детей и подростков по курению

Еще одним важным аспектом первичной профилактики ССЗ является защита детей от курения, как активного (что в большей степени актуально для подростков), так и пассивного. Последнее требует мер по ограничению курения в местах, где бывают дети, а также активного выявления курящих среди членов семьи при каждом осмотре ребенка.

При каждом визите к врачу ребенка в возрасте 9 лет и старше необходимо спросить, курит ли он. Если нет, то ребенка следует похвалить и подчеркнуть, что это важно для сохранения его здоровья. Если ребенок курит, рекомендуется зафиксировать это в карте и определить степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. Консультирование по отказу от курения желательно проводить с участием родителя(ей).

17.1.7. Принципы профилактического консультирования детей и подростков

При выявлении у ребенка ФР ССЗ общим принципом является начало их коррекции с немедикаментозных мероприятий — оздоровления питания, повышения ФА, снижения потребления соли и т.д. Консультирование по ФР ССЗ может проводиться в индивидуальном порядке или в группе (Школе) [1128]. Медикаментозное лечение начинается только при неэффективности изменения образа жизни или при наличии маркеров высокого риска — четких указаний на преждевременное развитие ССЗ в семейном анамнезе, признаков ПОМ (для начала АГТ), наличия множественных дополнительных ФР (для начала гиполипидемической терапии).

В следующих группах детей активные вмешательства рекомендуется начинать сразу, одновременно с оздоровлением образа жизни [1146]:

- Категория высокого риска: дети с гомозиготной СГХС, СД 1 и 2 типа, терминальной почечной недо-

статочностью, болезнью Кавасаки с сохраняющимися аневризмами коронарных артерий, васкулопатией трансплантата после пересадки солидных органов, реципиенты гематopoэтических стволовых клеток;

- Категория умеренно высокого риска: дети с тяжелым ожирением, гетерозиготной СГХС, подтвержденной АГ, коарктацией аорты, высокими уровнями Лп(а), предиализными стадиями ХБП, аортальным стенозом, ОНЗ после облучения органов грудной клетки;

- Категория повышенного риска: дети с ожирением, инсулинорезистентностью с сопутствующими нарушениями (дислипидемия, НАЖБП, СПКЯ), АГ "белого халата", гипертрофической и другими кардиомиопатиями, легочной гипертензией, хроническими воспалительными заболеваниями, ВИЧ, состоянием после хирургической коррекции аномалий отхождения коронарных артерий или транспозиции магистральных артерий, после кардиотоксической химиотерапии, дети, перенесшие болезнь Кавасаки с регрессом аневризм.

В Приложении 7 приведены соображения по тактике коррекции основных традиционных ФР у представителей этих категорий [1146].

17.2. Пол и гендер и их влияние на здоровье

Ключевые положения

- Эректильная дисфункция (ЭД) связана с риском развития ССО у мужчин, имеющих и не имеющих ССЗ.
- Некоторые акушерские состояния (преэклампсия и гестационная АГ) ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ в будущем. СПКЯ является значимым ФР развития СД.

По определению ВОЗ [1147], понятие пола включает в себя различные биологические и психологические характеристики женщин, мужчин и интерсексуалов: набор хромосом, органы репродуктивной системы и гормональный профиль, а гендер определяется как социально-приобретенные нормы, роли, поведение и характеристики, которые конкретное общество рассматривает в качестве подходящих для женщин и мужчин.

Половые и гендерные особенности мужчин и женщин проявляются в различиях состояния здоровья, в т.ч. сердечно-сосудистого [1148]. Причины гендерных различий ССЗ можно разделить на 3 группы: (1) связанные с репродуктивной функцией (ЭД, преэклампсия/гипертензия беременных) и присущие только одному полу; (2) комплексные и частично связанные с различием автономной регуляции сосудистых функций и стресса (легочная гипертензия, мигрень, АГ) состояния, встречающиеся у обоих полов, но с разной частотой; (3) связанные с особенностями развития и распространенности коронарного атеросклероза: локальные у мужчин и диффузные у женщин с вовлечением микроциркуляции [1149].

Таблица 62

Рекомендации по специфическим для женщин и мужчин клиническим состояниям

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У женщин с преэклампсией и/или гестационной АГ в анамнезе следует рассмотреть возможность периодического скрининга для выявления АГ и СД	Ila	B	[1159-1162]
У женщин с СПКЯ или гестационным СД в анамнезе следует рассмотреть возможность периодического скрининга для выявления СД	Ila	B	[1163-1166]
У женщин с анамнезом преждевременных родов можно рассмотреть возможность периодического скрининга для выявления АГ и СД	Ilb	B	[1167, 1168]
У мужчин с ЭД рекомендуется оценка ССР	Ila	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭД — эректильная дисфункция.

Существующие примеры физиологических, патологических и клинических различий, связанных с полом и гендером, включают различия по ФВ ЛЖ, частоте и проявлениям побочных эффектов лекарственных средств, особенностям ФР ССЗ (например, большая распространенность курения у мужчин) и осведомленности о них, а также различия в лечении ОКС и его исходах [1150-1157].

Важное значение имеет также влияние гендерных характеристик на отношение человека к профилактике и лечению, в т.ч. на его внимание к своему здоровью и приверженность к уже назначенной терапии [1158]. Гендерные различия могут влиять на практическую доступность медицинских услуг, восприятие болезни, принятие связанных со здоровьем решений и психосоматические особенности течения ССЗ [1149].

Несмотря на тот факт, что мужчины и женщины имеют схожие традиционные ФР, существуют определенные гендерные различия в распространенности и выраженности ФР.

17.2.1. Особенности профилактики ССЗ у мужчин

ЭД (продолжающаяся >3 мес. неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта) имеет место почти у 40% мужчин старше 40 лет, ее частота увеличивается с возрастом [1169, 1170].

Многие кардиоваскулярные ФР являются также ФР развития ЭД, в т.ч. гиперхолестеринемия, АГ, инсулинорезистентность, СД, курение, ожирение, метаболический синдром, малоподвижный образ жизни, депрессия, возраст [1171-1173]. У ССЗ и ЭД имеются также общие патофизиологические механизмы возникновения и прогрессирования [1174]. ЛП, используемые для профилактики ССО (некоторые бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, тиазидные диуретики), могут способствовать развитию ЭД. В то же время ЭД на 44-59% повышает риск ССО, в т.ч. на 62% риск ИМ,

на 39% — МИ, на 24-33% — смерти от всех причин [1175-1179]. Исследования продемонстрировали, что ЭД имеет связь с бессимптомной ИБС, хронологически предшествует появлению клинической симптоматики ИБС, цереброваскулярных заболеваний и атеросклероза периферических артерий (за период от 2 до 5 лет, в среднем 3 года) [1180-1182]. Изменение образа жизни в виде отказа от курения, соблюдение принципов здорового питания, регулярные физические нагрузки являются эффективными мерами для улучшения сексуальной функции у мужчин и для снижения у них риска возникновения ССЗ и их осложнений (табл. 62) [1174, 1182-1184].

17.2.2. Особенности профилактики ССЗ у женщин

У женщин присутствуют некоторые специфические ФР ССЗ. Их можно разделить на две категории — ФР, связанные с беременностью, и ФР, которые с ней не связаны.

17.2.2.1. ФР ССЗ, связанные с беременностью

Наиболее важными ФР, связанными с беременностью, являются преэклампсия, гестационная АГ и гестационный СД.

Преэклампсия, определяемая как связанная с беременностью АГ, которая сопровождается протеинурией и возникает во второй половине беременности, осложняет до 1-2% всех беременностей. Преэклампсия увеличивает ССР у беременных женщин в 1,5-2,7 раза [1160, 1161, 1185], риски развития АГ (ОР 3,0) [1162] и СД (ОР 2,0) [1159, 1160]. Несмотря на то, что в настоящее время нет опубликованных данных о том, что преэклампсия повышает ССР независимо от традиционных ФР, скрининг, направленный на раннее выявление АГ и СД у женщин с преэклампсией в анамнезе, достаточно обоснован [1186] (табл. 62).

Гестационная АГ (связанная с беременностью АГ без протеинурии, разрешившаяся в течение 6 нед. после родов) осложняет до 10-15% всех беременностей. Риск ССЗ, связанный с АГ беременных, ниже,

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?* (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением, или падения без травм?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием Мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Рис. 11. Скрининговый опросник "Возраст не помеха" для выявления ССА [1205].

Примечание: * — имеется в виду непреднамеренное снижение массы тела. Выявление этого синдрома требует анализа клинической ситуации с тщательной оценкой характера питания и онконастороженностью.

За каждый ответ "Да" начисляется 1 балл. 3 балла — высоко вероятен синдром старческой астении, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента. 2 балла — вероятен синдром старческой астении ("преастении"), коррекция выявленных нарушений, при возможности может быть рассмотрено направление к гериатру. 0 баллов — нет синдрома старческой астении.

Название опросника "ВоЗРаСт Не ПоМеХа" подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В — вес, ЗР — зрение, С — слух, Т — травмы, Н — настроение, П — память, М — моча, Х — ходьба.

чем риск, связанный с преэклампсией, но он все же довольно высок (ОР 1,7-2,5) [1168, 1185, 1187, 1188]. Кроме того, у женщин с гестационной АГ повышен риск развития стойкой АГ в будущем (ОР колеблется в широких пределах: от 2,0 до 7,2 и выше) [1162, 1189]. Нельзя исключить, что у этих женщин увеличен также риск развития СД, но точные оценки риска в этом отношении отсутствуют (табл. 62).

Гестационный СД резко увеличивает риск последующего развития СД (до 50% в течение первых 5 лет после беременности) и ССЗ (в 2 раза) [1163, 1190]. В настоящее время скрининг на гестационный СД проводится путем орального глюкозотолерантного теста. Однако имеются данные, что определение уровня глюкозы натощак или HbA_{1c} могут быть более предпочтительными [1166, 1191].

Невынашивание беременности так же, как и мертворождение, ассоциировано с умеренным повышением ССР (ОР 1,6 и 1,5, соответственно) [1192]. Кроме того, преждевременные роды могут быть связаны с повышенным риском ССЗ у родившихся недоношенными детей (ОР 1,6-2,0) [1185, 1192].

17.2.2.2. ФР, не связанные с беременностью

СПКЯ встречается у 5% женщин детородного возраста [1193, 1194]. Имеются противоречивые данные о связи СПКЯ с повышением риска ССЗ [1185] и его связи с риском развития АГ [1195]. Более убедительно показана роль СПКЯ в повышении риска СД у женщин (ОР 2-4) [1164, 1165], что указывает на целесообразность проведения периодического скрининга среди таких женщин для выявления СД (табл. 62).

Преждевременная менопауза, наблюдаемая примерно у 1% женщин до 40 лет и у 10% женщин к 45 годам [1185, 1196], ассоциирована с повышенным риском ССЗ (ОР 1,5) [1197-1199]. Выявлена обратная

линейная зависимость между ранней менопаузой и риском развития ИБС, причем каждое снижение возраста наступления менопаузы на 1 год было связано с увеличением риска ИБС на 2% [1200].

17.3. Особенности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста

Возраст — один из наиболее важных ФР ССЗ: большинство людей в возрасте 65 лет относятся к категории высокого/очень высокого ССР. Группа пациентов пожилого (60-74 лет) и старческого (75 лет и старше) возраста гетерогенна по своему физическому, функциональному и когнитивному статусу. Основным лимитирующим фактором профилактических вмешательств у них является синдром старческой астении (ССА). Это многофакторный гериатрический синдром, не зависящий от полиморбидности, который чаще развивается у пациентов старше 75 лет, но может развиваться и в более молодом возрасте при раннем старении или не развиваться у очень пожилых людей. ССА — не эквивалент старения, люди одного и того же хронологического возраста могут значительно различаться с точки зрения состояния здоровья и жизнеспособности. ССА отражает именно "биологический возраст", что наиболее значимо с точки зрения профилактических вмешательств. ССА делает человека более уязвимым к воздействию стрессовых факторов и представляет собой функциональный ФР неблагоприятных исходов, в т.ч. высокой общей смертности и смертности от ССЗ, а также зависимости от посторонней помощи. ССА потенциально модифицирует общий ССР во всем спектре сердечно-сосудистого континуума: у людей с ФР ССЗ, пациентов с субклиническим ССЗ, стабильным ССЗ, острым церебральным и коронарным синдромами и СН. ССА лучше, чем

традиционные ФР ССЗ, позволяет прогнозировать смертность как от всех причин, так и от ССЗ у очень пожилых людей. У пациентов с выраженным ССА может наблюдаться обратная взаимосвязь между уровнями традиционных ФР ССЗ (ИМТ, АД, ХС и ХС ЛНП) и прогнозом жизни [1201].

ССА может влиять на кардиоваскулярную профилактику и лечение пациента с ССЗ. Немедикаментозные вмешательства (например, сбалансированное питание с достаточным потреблением белка, добавление витамина Д, физические упражнения, социальная активность), направленные на профилактику/замедление прогрессирования/обратное развитие ССА, имеют первостепенное значение.

Оценка ССА не является критерием определения показаний к лекарственной терапии, имплантации устройств или хирургическому вмешательству, но служит основой разработки индивидуального плана лечения и ухода с заранее определенными приоритетами и целями. Следует учитывать, что у пациентов с ССА часто имеются множественные сопутствующие заболевания, полипрагмазия и высокая вероятность побочных эффектов лекарств и серьезных осложнений во время инвазивных и хирургических процедур.

В соответствии с клиническими рекомендациями "Старческая астения" скрининг ССА должен проводиться всем пациентам 60 лет и старше, независимо от повода обращения за медицинской помощью, с использованием опросника "Возраст не помеха", который разработан и валидирован для российской популяции (рис. 11) [1202]. По результатам скрининга пациент может быть направлен в врачу-гериатру для комплексной гериатрической оценки, на основании которой определяются индивидуальный план и цели ведения пациента, а также индивидуальные целевые уровни АД в зависимости от тяжести ССА.

17.3.1. АГ у лиц старших возрастных групп

Лечение АГ у пациентов пожилого и старческого возраста без ССА должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями "Артериальная гипертензия у взрослых". У пациентов с АГ и ССА вопрос об антигипертензивной терапии и целевом уровне АД решается с учетом всей клинической информации и комплексной гериатрической оценки [1203].

По соображениям безопасности не следует снижать САД <130 мм рт.ст. При достижении уровня САД <130 мм рт.ст. в связи с отчетливой ассоциацией уровня АД с выраженностью гериатрических синдромов может быть рассмотрено уменьшение доз препаратов вплоть до их отмены. Для снижения повышенного АД у пожилых возможно применение всех 5 основных классов антигипертензивных препаратов с предпочтением тиазидовых диуретиков и антагонистов кальция при изолированной систолической АГ. Начинать АГТ следует с низкой дозы

одного препарата. Несмотря на высокий ССР, ассоциированный с возрастом, комбинированная АГТ не должна быть терапией выбора на старте лечения и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии в низкой дозе.

17.3.2. СД у лиц старших возрастных групп

Данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют в пользу менее интенсивного контроля гликемии у пациентов пожилого и старческого возраста [167]. Достижение целевого уровня HbA_{1c} <7,5% рекомендуется при отсутствии тяжелых осложнений СД и/или риска тяжелой гипогликемии, <8,0% — при тяжелых осложнениях СД и/или риске тяжелой гипогликемии [1204].

17.3.3. Дислипидемия у лиц старших возрастных групп

На сегодняшний день нет достаточной доказательной базы в отношении эффективности липидснижающей терапии для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Данные отдельных исследований и их метаанализы указывают на то, что пациенты этой возрастной группы не получают той пользы от липидснижающей терапии, которая наблюдается у более молодых пациентов. Нет исчерпывающих данных о влиянии липидснижающей терапии, назначенной как для первичной, так и для вторичной профилактики, на развитие и течение гериатрических синдромов (старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений), физическое функционирование, функциональный статус и автономность. Возраст-ассоциированные изменения скелетной мускулатуры, когнитивное снижение, ССА, коморбидность, полипрагмазия, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут неблагоприятно влиять на отношение польза/вред статинов у пациентов старшего возраста.

Решение о назначении/продолжении липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше должно приниматься совместно с врачом-гериатром и базироваться на комплексной оценке ожидаемой продолжительности жизни, ССР и гериатрического статуса пациента, отражающего физическое и когнитивное функционирование, степень утраты автономности, мультиморбидность, полипрагмазию, предпочтения и цели пациента. Развитие ССА, саркопении, когнитивного снижения и других гериатрических синдромов может спровоцировать возникновение нежелательных явлений ранее хорошо переносимой терапии, что определяет необходимость тщательного мониторингирования безопасности лечения в контексте сохранения функционального статуса и качества жизни пожилого пациента и периодического пересмотра проводимого лечения [1205].

17.3.4. Ожирение у лиц старших возрастных групп

Несмотря на то, что с возрастом распространенность ожирения увеличивается, существует ряд факторов, которые значительно затрудняют перенос стратегий коррекции повышенной МТ, в т.ч. доказавших свою эффективность у людей среднего возраста, на пациентов пожилого и старческого возраста. Во-первых, для пожилого возраста характерно развитие саркопенического ожирения с уменьшением мышечной массы. Саркопения (возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы) лежит в основе развития ССА. Регулярные физические нагрузки являются важным компонентом коррекции ожирения в любом возрасте, при этом у пожилых людей ФА за счет поддержания мышечной массы и силы способна отдалить развитие ССА и/или замедлить его прогрессирование. Во-вторых, эпидемиологические данные позволяют предполагать, что критерии, определяющие необходимость снижения МТ в пожилом и старческом возрасте, могут отличаться от таковых у людей среднего возраста. Так, в отличие от людей среднего возраста, пожилые лица с ИМТ в пределах 25-29,9 кг/м² имеют более низкий риск смерти [1206]. Более того, у пожилых пациентов более высокая МТ ассоциирована с большей минеральной плотностью костей, меньшим риском остеопороза и перелома бедренной кости, а снижение МТ ассоциировано со снижением костной массы. В-третьих, в клинических исследованиях по коррекции ожирения с включением людей пожилого возраста внимание, как правило, уделялось риску СД, ССО, а не сохранению функциональной активности. При этом у лиц старческого возраста (≥ 75 лет) любая потеря МТ (намеренная или нет) может иметь потенциально опасные последствия в виде развития и/или прогрессирования саркопении, мальнутриции, потери костной массы и повышения смертности. Для пациентов пожилого возраста важно сохранение или наращивание мышечной массы и поддержание ФА. Физические нагрузки должны включать упражнения для гибкости, растяжки, баланса и выносливости. В рационе питания важное значение имеет достаточное потребление белка (не менее 1,0 г/кг МТ) и прием витамина Д.

18. Антитромботическая терапия

Ключевые положения

- Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется лицам без ССЗ с целью первичной профилактики из-за высокого риска кровотечений.
- Больным, перенесшим ИМ, ОКС и некардиоэмболические ишемические церебральные события, рекомендуется антитромбоцитарная терапия, в части случаев двойная или сочетающаяся с антикоагулянтом в низкой дозе.

• Пероральные антиагреганты используются для профилактики и лечения тромботических осложнений атеросклероза, а также во время и после ЧКВ для предотвращения тромбоза стентов.

С целью профилактики и лечения тромботических событий, в т.ч. после ЧКВ на различных артериях с установкой стентов и без, рекомендуются антитромбоцитарные препараты. К ним относятся: АСК в дозе 75-100 мг 1 раз/сут., клопидогрел — 75 мг 1 раз/сут., в сочетании с АСК прасутрел в дозе 10 мг 1 раз/сут. (у больных в возрасте ≥ 75 лет с МТ ниже 60 мг — 5 мг 1 раз/сут.) или тикагрелор в дозе 90 или 60 мг 2 раза/сут.

Одновременное применение двух антитромбоцитарных препаратов, а также сочетание АСК с т.н. "сосудистой" дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) может использоваться в дополнение к АСК для профилактики тромботических осложнений атеросклероза у больных с синусовым ритмом, не имеющих показаний к применению более высоких доз антикоагулянтов.

Оральные антикоагулянты: АВК и ПОАК рекомендуются для профилактики кардиоэмболического инсульта и тромбоэмболий у пациентов с ФП, а также для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии). Есть данные, указывающие, что АВК близки по эффективности к АСК в отношении профилактики тромботических событий у пациентов с коронарным атеросклерозом. Ниша для безальтернативного применения АВК в связи с появлением ПОАК сузилась до пациентов с искусственными клапанами сердца и митрального стеноза средней и тяжелой степени. Доза АВК подбирается индивидуально по величине международного нормализованного отношения (МНО), которое должно соответствовать целевому диапазону 2,0-3,0, а при необходимости сочетания АВК с антитромбоцитарными препаратами 2,0-2,5. Показатель TTR (Time in Therapeutic Range), отражающий долю измерений МНО, соответствующих терапевтическому диапазону, должен быть не $< 70\%$. Эффективные дозы ПОАК (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан), рекомендованные при разных патологиях, определены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Их выбор зависит от функции почек, печени, сопутствующей терапии, а применение не требует специального лабораторного контроля.

Антитромботическая терапия у лиц без АССЗ (первичная профилактика)

Исследования, выполненные в начале века, и их метаанализ [760] продемонстрировали, что назначение АСК пациентам с низким ССР уменьшает риск ССЗ на 12%, но при этом повышает риск геморрагических осложнений как у мужчин, так и у женщин [1207].

Однако исследования, выполненные позднее [1208-1210], не обнаружили существенной пользы от приема АСК у лиц с низким ССР, выявив при этом отчетливое повышение риска кровотечений. Метаанализ, объединивший исследования с АСК последних лет [1211], не обнаружил влияния на частоту смерти от всех причин, но выявил снижение ОР развития ИМ на 18%, ИИ на 17%, а также увеличение относительного риска больших (ОР 1,5), внутричерепных (ОР 1,32) и желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,52), без увеличения ОР фатальных кровотечений. Подобные данные были получены и в других исследованиях [1212, 1213].

Современные исследования, проведенные с АСК с целью первичной профилактики ССЗ, не позволяют рекомендовать ее применение в рутинной клинической практике. Тем не менее использование АСК можно рассмотреть у отдельных категорий пациентов с высоким риском ССО [1214, 1215], в частности, больных СД с высоким и очень высоким ССР без противопоказаний к АСК [1216]. У лиц в возрасте до 70 лет, имеющих очень высокий риск ССЗ, целесообразность широкого применения АСК окончательно не ясна и пока может рассматриваться в каждом случае индивидуально.

Антитромботическая терапия у лиц с установленными АССЗ (вторичная профилактика)

У пациентов с АССЗ назначение АСК ассоциируется с существенным уменьшением ССО (ИИ и ИМ) и снижением общей смертности на 10% [760]. Больным со стабильной ИБС при отсутствии противопоказаний рекомендуется монотерапия АСК [1208, 1217], а при непереносимости АСК — монотерапия клопидогрелом [1218]. Последняя может быть предпочтительнее у больных с ААНК, у перенесших ИИ или ТИА, а также при наличии атеросклеротического поражения нескольких сосудистых областей.

У некоторых категорий пациентов с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза и низким риском кровотечений целесообразно использовать два антитромботических препарата. Наибольшие доказательства имеются для комбинации АСК с тикагрелором (60 мг × 2 раза/сут.) и АСК с ривароксабаном (2,5 мг × 2 раза/сут.). Преимущества комбинации АСК с тикагрелором показаны для больных, перенесших ИМ не более чем 1-2 года назад при наличии следующих ФР: возраст 65 лет и старше, СД, повторный ИМ, многососудистое поражение коронарных артерий, ХБП [1103]. У пациентов, перенесших ИМ, оптимальным представляется не прерывать ДАТТ через год, а лишь уменьшить дозу тикагрелора до 60 мг × 2 раза/сут. У пациентов с СД без ИМ и инсульта в анамнезе, переживших установку стента в коронарные артерии, обнаружены преимущества комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг × 2 раза/сут. перед монотерапией АСК [1219].

Комбинация АСК с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в сравнении с монотерапией АСК у па-

циентов со стабильной ИБС (в т.ч. перенесших ИМ) и ААНК показала свои явные преимущества: снижение риска МИ, ИМ и смерти от ССЗ (ОР 0,86) [106], выраженное снижение риска острой ишемии нижних конечностей и ампутации конечностей [538], а также снижение риска венозных тромбоэмболических осложнений [1220]. При этом отмечалось повышение вероятности кровотечений, в основном желудочно-кишечных, не носивших фатальный характер [106].

ОКС и ЧКВ

У пациентов, перенесших ОКС, при отсутствии противопоказаний в виде высокого риска кровотечений, в течение 12 мес. рекомендуется ДАТТ в виде комбинации АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [1096-1098]. Если в качестве последнего используется тикагрелор, то его доза должна составлять 90 мг × 2 раза/сут.

У пациентов, перенесших ИМ без ИИ/ТИА в анамнезе, у которых имеется высокий риск тромботических осложнений и низкий риск кровотечений, к ДАТТ, состоящей из АСК и клопидогрела, можно рассмотреть добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг × 2 раза/сут. сроком на 12 мес. [1221, 1222].

При наличии у пациента, перенесшего ОКС, высокого риска кровотечений, длительность ДАТТ можно сократить до 1-3 мес. с переходом на терапию клопидогрелом или АСК [1223-1226]. У больных, перенесших ЧКВ, можно перейти на монотерапию тикагрелором (90 мг × 2 раза/сут.). Возможно заменить более сильные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов тикагрелор или прасугрел на клопидогрел (провести "деэскалацию") и продолжить комбинацию АСК и клопидогрела в течение 12 мес.

Плановые ЧКВ

Комбинация АСК и клопидогрела является оптимальной для больных, перенесших плановое ЧКВ, длительность ее приема составляет 6 мес., однако при высоком риске кровотечений длительность можно сократить до 3-х мес., а у пациентов с очень высоким риском вплоть до 1 мес. При сокращении длительности ДАТТ следует учитывать тип стента и другие факторы, определяющие риск тромбоза стента.

После установки стентов в сонные артерии и артерии нижних конечностей рекомендуемая длительность комбинации АСК и клопидогрела составляет от 1 до 3 мес. Сочетание АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг × 2 раза/сут. может быть альтернативой ДАТТ после установки стентов в артерии нижних конечностей, при этом есть данные о возможном добавлении к этой комбинации клопидогрела в дозе 75 мг/сут. в течение первого месяца после стентирования [1227].

Ишемический некардиоэмболический инсульт или ТИА у больных, не имеющих показаний к длительному применению высоких доз антикоагулянтов

У пациентов, переживших ишемический некардиоэмболический инсульт или ТИА, рекомендуется

длительная терапия АСК или клопидогрелом или сочетанием АСК с медленно высвобождающимся дигипиридамолом в дозе 200 мг × 2 раза/сут. В первые 3 нед. после небольшого некардиоэмболического инсульта или ТИА у пациентов, имеющих умеренный или высокий риск рецидива, следует рассмотреть назначение комбинации АСК с клопидогрелом или тикагрелором в дозе 60 мг × 2 раза/сут.

Вопросы безопасности терапии

У пациентов с повышенным (выше среднего) риском желудочно-кишечных кровотечений, находящихся на ДАТТ (АСК с ингибитором P2Y₁₂), назначение ингибиторов протонной помпы может быть целесообразно с целью повышения безопасности терапии [1228, 1229]. Однако ряд препаратов данного класса, которые специфически ингибируют CYP2C19 (о-

Таблица 63

Подходы к антитромботической терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца или перенесенными реконструктивными операциями на клапанах

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Хирургическая имплантация клапанных протезов			
Всем пациентам с механическими протезами клапанов рекомендуется пожизненная антикоагуляция с использованием АВК	I	B	[1231, 1232]
Пациентам на АВК рекомендуются самоконтроль МНО и коррекция терапии при условии адекватного обучения и контроля качества	I	B	[1233]
При хирургической имплантации биопротезов пациентам с другими показаниями для антикоагуляции рекомендуется лечение оральными антикоагулянтами	I	C	
Через 3 мес. после хирургической имплантации биопротезов у пациентов с ФП ПОАК предпочтительнее, чем АВК	IIa	B	[712, 1234-1239]
У пациентов без исходных показаний для оральных антикоагулянтов в первые 3 мес. после хирургической имплантации биопротеза аортального клапана должны рассматриваться малые дозы АСК (75-100 мг/сут.) или АВК	IIa	B	[1240, 1241]
У пациентов без исходных показаний для оральных антикоагулянтов в первые 3 мес. после хирургической имплантации биопротеза в митральную или трикуспидальную позицию должны рассматриваться АВК	IIa	B	[1242, 1243]
Присоединение к АВК малых доз АСК (75-100 мг/сут.) может рассматриваться у отдельных пациентов с механическими протезами в случае сопутствующих АССЗ и низкого риска кровотечений	IIb	C	
Добавление к АВК малых доз АСК (75-100 мг/сут.) должно рассматриваться в случае тромбоэмболических осложнений, несмотря на адекватный контроль МНО	IIa	C	
В течение первых 3 мес. после хирургической имплантации биопротеза в митральной позиции у пациентов с ФП ПОАК могут считаться предпочтительнее, чем АВК	IIb	C	[1234]
ПОАК не рекомендуются у пациентов с механическими протезами клапанов	III	B	[1244]
Хирургическая пластика клапанов			
В течение первых 3 мес. после пластики митрального и трикуспидального клапанов следует рассмотреть назначение АВК	IIa	C	
В первые 3 мес. после операций на аорте с сохранением аортального клапана у пациентов без исходных показаний для антикоагуляции следует рассмотреть антиагрегантную терапию малыми дозами АСК (75-100 мг/сут.)	IIa	C	
Транскатетерная имплантация аортального клапана			
У пациентов с другими показаниями для антикоагуляции после транскатетерной имплантации аортального клапана рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия	I	B	[1245]
У пациентов без других показаний для антикоагуляции после транскатетерной имплантации аортального клапана рекомендуется пожизненная антиагрегантная монотерапия	I	A	[1246-1248]
Рутинное использование антикоагулянтов после транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов без других показаний для антикоагуляции не рекомендовано	III	B	[1249]
Пациенты с показаниями для одновременной антиагрегантной терапии			
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым показана длительная антикоагулянтная терапия, рекомендуется ранняя (через <1 нед.) отмена АСК и продолжение двойной терапии оральным антикоагулянтом и ингибитором P2Y ₁₂ (предпочтительно клопидогрелом) на срок до 6 мес. (или до 12 мес. в случае ОКС), при условии, что риск тромбоза стента низок или риск кровотечения перевешивает опасения по поводу тромбоза стента, независимо от типа использованного стента	I	B	[1250-1254]
Через 12 мес. терапии оральными антикоагулянтами рекомендуется отмена антиагреганта	I	B	[712, 1255-1257]
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым показаны и антикоагулянтная, и антиагрегантная терапия, следует рассмотреть тройную терапию АСК, клопидогрелом и оральным антикоагулянтом в течение >1 нед., при условии, что риск тромбоза стента перевешивает риск кровотечения, при этом общая продолжительность должна быть ≤1 мес. Решение о длительности тройной терапии в таких случаях должно приниматься на основании оценки рисков тромбоза стента и кровотечений, и соответствующая рекомендация должна быть четко обозначена в выписном эпикризе	IIa	C	

Таблица 63. Продолжение

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
В отдельных случаях у получающих АВК пациентов (например, с механическими протезами) следует рассматривать монотерапию клопидогрелом на срок до 12 мес. (например, при HAS-BLED >3 или соблюдении критериев ARC-HBR и низком риске тромбоза стента)	Ila	B	[1257, 1258]
У пациентов, которым в дополнение к АВК требуются клопидогрел и/или АСК, следует рассматривать поддержание МНО в нижней части рекомендованного целевого диапазона в терапевтическом диапазоне >65-70%	Ila	B	[1250, 1259]
Антикоагулянтная терапия в периоперационном периоде			
Рекомендуется своевременная отмена АВК перед плановыми операциями с целью достижения МНО <1,5	I	C	
В тех случаях, когда нужен перерыв в приеме оральных антиагулянтов, временное назначение парентеральных антикоагулянтов рекомендуется у пациентов с:	I	C	
• механическими протезами клапанов			
• ФП и значимым митральным стенозом			
• ФП при оценке по CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3 у женщин или 2 у мужчин			
• тромбозом болей в течение предшествующих 4 нед.			
• высоким острым тромбозом болическим риском			
Рекомендовано временное назначение терапевтических доз НФГ или НМГ (подкожно)	I	B	[1260, 1261]
У пациентов с механическими протезами клапанов рекомендуется возобновлять АВК на 1 день после операции	I	C	
После операций на клапанах у пациентов с показаниями к временному назначению гепаринов в периоперационном периоде рекомендуется начинать НФГ или НМГ через 12-24 ч после операции	I	C	
Если пациент получает АСК, ее прием рекомендуется продолжать в течение всего периоперационного периода	I	C	
Если пациенту, получающему двойную антиагрегантную терапию после ЧКВ в течение последнего месяца необходима операция на клапанах, и при этом показаний для оральных антикоагулянтов нет, рекомендуется возобновить прием P2Y ₁₂ после операции, как только это будет считаться безопасным с точки зрения геморрагических осложнений	I	C	
Если пациенту, получающему двойную антиагрегантную терапию после ЧКВ в течение последнего месяца необходима операция на клапанах, и при этом показаний для оральных антикоагулянтов нет, можно рассмотреть временное назначение вместо ингибиторов P2Y ₁₂ , ингибиторов IIb/IIIa рецепторов	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированные гепарины, ОК — острый коронарный синдром, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 64

Целевые уровни МНО

Тромбогенность протеза*	ФР тромбозом болических осложнений, связанные с пациентом	
	Нет	≥1 ФР
Низкая	МНО 2,5	МНО 3,0
Умеренная	МНО 3,0	МНО 3,5
Высокая	МНО 3,5	МНО 4,0

Примечания: * — низкая тромбогенность протеза: протезы Carbmedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon; умеренная тромбогенность протеза: другие двустворчатые протезы с недостаточным количеством данных; высокая тромбогенность протеза: протезы Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (шаровой), Bjork-Shiley и другие поворотные-дисковые протезы.

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, ФР — факторы риска.

празол или эзомепразол), могут снижать фармакодинамическую клопидогрела. В связи с чем одновременное применение омепразола или эзомепразола с клопидогрелом не рекомендуется [665].

18.1. Профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с пороками сердца или протезированными клапанами

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП рассматривалась выше (Раздел 16.1).

Согласно последним Европейским рекомендациям по ведению пациентов с клапанными пороками сердца

2021г [1230], пациентам с митральным стенозом при синусовом ритме также необходима антикоагулянтная терапия при наличии перенесенных системных эмболий в анамнезе или обнаружении тромба в левом предсердии (класс I, уровень C). Назначение антикоагулянтов также следует рассмотреть в случае обнаружения при чреспищеводной ЭхоКГ выраженного спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии или его увеличения (диаметр в М-режиме >50 мм или объем левого предсердия >60 мл/м²) (класс IIa, уровень C).

Подходы к антитромботической терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца или

Таблица 65

Рекомендации по схеме и длительности антикоагулянтной терапии после перенесенных венозных тромбозов (с изменениями [1263])

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов без злокачественных новообразований			
Терапевтическая антикоагуляция в течение ≥3 мес. рекомендуется всем пациентам с ТЭЛА или ТГВ	I	A	[1264]
Отмена антикоагулянтной терапии через 3 мес. рекомендуется пациентам с первым эпизодом ТГВ/ТЭЛА, возникшим на фоне сильного преходящего/обратимого ФР (например, перелом нижней конечности и другие тяжелые травмы, протезирование коленного или тазобедренного суставов, ИМ в течение последних 3 мес.)	I	B	[1265-1267]
<i>Ситуации, в которых рекомендуется продление антикоагулянтной терапии более чем на 3 мес.</i>			
Неопределенно долгая продолжительность лечения оральными антикоагулянтами рекомендуется у пациентов с повторными венозными тромбозами (т.е. с хотя бы одним предшествующим эпизодом ТГВ или ТЭЛА), не связанными с сильными преходящими или обратимыми ФР	I	B	[1268]
Пациентам с антифосфолипидным синдромом рекомендуется лечение АВК на неопределенно долгий период	I	B	[1269]
<i>Ситуации, в которых должно рассматриваться продление антикоагулянтной терапии более чем на 3 мес.</i>			
Продление лечения оральными антикоагулянтами на неопределенно долгий срок должно рассматриваться у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, у которых не выявлено ФР	IIa	A	[1264, 1265, 1270-1273]
Продление лечения оральными антикоагулянтами на неопределенно долгий срок должно рассматриваться у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, у которых обнаружен сохраняющийся ФР, кроме антифосфолипидного синдрома	IIa	C	[1269, 1272, 1273]
Продление лечения оральными антикоагулянтами на неопределенно долгий срок должно рассматриваться у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным со слабым преходящим или обратимым ФР	IIa	C	[1265, 1270, 1272]
<i>Доза ПОАК при продленной антикоагуляции</i>			
Если у пациента без ОНЗ принимается решение о продленной оральной антикоагуляции, после 6 мес. использования терапевтических доз следует рассмотреть снижение дозы ПОАК (апиксабана до 2,5 мг 2 раза/сут. или ривароксабана до 10 мг 2 раза/сут.)	IIa	A	[1272, 1273]
<i>Продленное лечение альтернативными препаратами</i>			
У пациентов, которые отказываются от приема оральных антикоагулянтов или не могут их принимать, или не переносят их в любой форме, с целью продленной профилактики венозных тромбозов могут рассматриваться АСК или сулодексид	IIb	B	[1274-1276]
<i>Наблюдение пациентов на антикоагулянтной терапии</i>			
У пациентов, которые получают продленную антикоагулянтную терапию, рекомендуется оценивать с регулярными интервалами переносимость препарата, приверженность, состояние функции печени и почек, а также риск кровотечений	I	C	[1277]
У пациентов с активным злокачественным новообразованием			
У пациентов с ТЭЛА и активным злокачественным новообразованием подкожное введение НМГ в коррелируемых по МТ дозах должно считаться более предпочтительным, чем АВК	IIa	A	[1278-1281]
Ривароксабан или апиксабан должны считаться альтернативой подкожному введению НМГ в коррелируемых по МТ дозах у пациентов без опухолей желудочно-кишечного тракта	IIa	C	[1282]
У пациентов с ТЭЛА и злокачественным новообразованием по истечении первых 6 мес. должна рассматриваться продленная антикоагуляция — или на неопределенно долгий срок, или до излечения новообразования	IIa	B	[1283]
У пациентов со злокачественными новообразованиями случайно обнаруженные ТЭЛА должны вестись так же, как и клинически манифестные ТЭЛА, при условии вовлечения сегментарных или более проксимальных ветвей, множественных субсегментарных ветвей или сочетания вовлечения одного субсегментарного сосуда с подтвержденным ТГВ	IIa	B	[1284, 1285]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, МТ — масса тела, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ОКС — острый коронарный синдром, ОНЗ — онкологические заболевания, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

перенесенными реконструктивными операциями на клапанах представлены в таблице 63 [1230].

Целевой уровень МНО определяется типом протеза (его тромбогенностью) и дополнительными ФР тромбоэмболических осложнений (протезирование митрального или трикуспидального клапанов, тромбоэмболии в анамнезе, ФП, любая степень митрального стеноза, ФВ ЛЖ <35%) (табл. 64).

Поскольку в периоды вынужденной временной отмены антикоагулянтов из-за необходимости инвазивной диагностики или хирургического лечения у пациентов с протезированными клапанами сердца резко возрастает риск тромботических/тромбоэмболических осложнений, в настоящее время не рекомендуется прерывать антикоагуляцию для большинства малых хирургических вмешательств (включая

Таблица 66

Определение показаний к профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей у госпитализированных нехирургических больных (профилактика показана при сумме баллов ≥ 4)

Фактор риска	Баллы
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия < 6 мес. назад)	3
Венозные тромбозмболические осложнения в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥ 3 сут.)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤ 1 мес. назад	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
ИМ или ИИ	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной ЗТ или КПК	1

Сокращения: ЗТ — заместительная терапия, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КПК — комбинированный пероральный контрацептив.

удаление зубов и оперативное лечение катаракты). Это же относится к тем процедурам, при которых можно легко остановить кровотечение. Тем не менее обширные хирургические вмешательства требуют уровня МНО $< 1,5$, но, как показано в таблице 65, на этот период необходимо временное назначение гепаринов. Фондапаринукс не должен рутинно использоваться с этой целью, но может применяться у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе.

18.2. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозмболии легочных артерий

Профилактику тромбоза глубоких вен нижних конечностей следует проводить как минимум у следующих категорий остро заболевших нехирургических больных: госпитализированных с выраженной СН или тяжелым заболеванием легких с дыхательной недостаточностью, а также вынужденных соблюдать постельный режим и имеющих как минимум один из следующих ФР: ОНЗ, венозные тромбозмболии в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительные заболевания кишечника (класс I, уровень А). Дополнительное указание на целесообразность профилактики — возраст старше 40 лет. Помимо этого, для индивидуальной оценки риска и определения показаний к профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей рекомендуется использовать Шкалу, представленную в таблице 66 (класс I, уровень В) [1262]. У нехирургических больных, не получающих более высоких доз антикоагулянтов по другим показаниям, для профилактики тромбоза глубоких вен следует использовать подкожное введение нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД 2-3 раза/сут., одного из

низкомолекулярных гепаринов (далтепарин в дозе 5000 МЕ 1 раз/сут., надропарин в дозе 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут. у больных с МТ до 70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) при МТ > 70 кг, эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз/сут. или фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раза/сут. Рекомендуемая длительность профилактики — от 6 до 21 сут., вплоть до восстановления двигательной активности или выписки.

После эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбозмболии легочных артерий длительность использования лечебной дозы антикоагулянтов должна составлять как минимум 3 мес. Клинические ситуации, в которых необходимо продолжение лечения антикоагулянтами, представлены в таблице 65.

19. Приверженность к лечению

Ключевые положения

- У значительной части больных ССЗ, даже с высоким и очень высоким ССР, наблюдается низкая приверженность к лечению.
- Существуют клинические подходы, позволяющие повысить приверженность пациентов к лечению.

В последнее время понятие приверженности к лечению стали понимать значительно шире, чем прежде. Если раньше под приверженностью понимали только готовность пациента выполнять назначения врача, то в последнее время приверженность рассматривают как комплексную проблему, поскольку очевидно, что, например, регулярный прием эффективного в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ ЛП зависит от готовности врача назначать этот препарат (так называемая приверженность врача к соблюдению современных клинических рекомендаций), характеристик препарата (удобство применения, наличие/отсутствие побоч-

ных эффектов), а также желания самого пациента принимать назначенное лекарство [1286].

Приверженность врачей к соблюдению современных клинических рекомендаций стали рассматривать как обязательный элемент качественной терапии. Очевидно, что для решения этой проблемы, как минимум, необходимо знание врачами современных клинических рекомендаций, а также создание механизмов, заставляющих врача их соблюдать. Целый ряд исследований показал, что значительная часть пациентов высокого и очень высокого риска (в т.ч. перенесших ИМ и МИ) не получают ЛП, способных существенно улучшить прогноз их жизни, т.к. их далеко не всегда назначают практические врачи [1287].

Кроме того, пациенты не всегда склонны выполнять назначения врачей. Факторы, определяющие приверженность пациентов к назначенной терапии, многочисленны. Наименее приверженными к лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями (и особенно с их сочетанием), протекающими с малым количеством симптомов, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения рекомендаций врача [1288]. Существенную роль играет понимание больным опасности заболевания, наличие информации о действии конкретных лекарств и т.д. Существенно снижает приверженность к назначенному лечению наличие депрессии [71, 1289].

Очевидно, что отрицательные последствия низкой приверженности к терапии могут проявиться лишь в том случае, если назначенные лекарства обладают доказанным действием в отношении предупреждения ССО. В одном из исследований показано, что 25-30% больных после перенесенного острого ИМ прекращают прием по крайней мере одного препарата из групп статинов, бета-блокаторов, антигипертензивных препаратов, антиагрегантов [1290, 1291]. Результатом плохой приверженности являются ухудшение исходов заболевания, а также увеличение расходов на лечение [1292].

Различные виды приверженности и методы их оценки

Различают потенциальную и фактическую приверженность пациента к назначенной терапии. Под первой понимают готовность пациента выполнять рекомендации врача. Под фактической приверженностью понимают реальное соблюдение больным назначений врача, которое оценивается через определенный срок после сделанных назначений [1293].

Универсального и общепринятого метода оценки приверженности больного к назначенной терапии не существует. Условно все методы оценки приверженности можно разделить на прямые и косвенные. Первые наиболее точны (оценка концентрации принимаемого препарата или его метаболитов в крови, непосредственное наблюдение за приемом препарата пациентом), однако их применение, как правило, невозможно в реальной клинической практике по

этическим соображениям. Косвенные методы оценки включают подсчет использованных или оставшихся таблеток, электронные таблетницы, анкетирование пациентов, проверки в дневниках самоконтроля определенных параметров: уровня АД, пульса, числа приступов стенокардии и т.д.

Одной из наиболее известных и простых методик для оценки приверженности к лечению считается тест Мориски-Грина: 4-х вопросная версия и ее доработанный авторами вариант (состоит из 8 вопросов). Привлекательность теста в его лаконичности, универсальности, удовлетворительных показателях надежности, чувствительности и специфичности [1294]. Следует отметить, что валидизация переведенного на русский язык опросника Мориски-Грина не проводилась. Основным препятствием к широкому использованию опросника Мориски-Грина является обязательность авторского разрешения на его применение.

Недавно был разработан и апробирован оригинальный опросник "Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии", отличающийся лаконичностью. Он продемонстрировал высокие показатели надежности, валидности, чувствительности и может использоваться как в научных исследованиях, так и в клинической практике [1295].

Основные факторы, влияющие на приверженность

На приверженность больного к соблюдению рекомендаций врача влияет множество факторов [1296]. В целом наименее приверженными к лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями (и особенно с их сочетанием), протекающими с малым количеством симптомов, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения рекомендаций врача [1291].

Пути улучшения приверженности

Методы улучшения приверженности многообразны, их условно можно подразделить на связанные с врачами (повышение приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций), связанные с пациентами, в частности, повышение информированности пациентов в отношении заболевания и назначаемых лекарств (специальные Школы здоровья), связанные с самой терапией (оптимизация схемы и режима приема ЛП). Считается, что наилучшим в плане приверженности является режим: "одна таблетка один раз в день". С этой целью предложен "полипил" — несколько препаратов, обладающих доказанным влиянием на исходы болезни, заключенных в одну таблетку [1297]. Применение полипила продемонстрировало эффективность в недавних крупных исследованиях [1215]. Однако применение полипила сопряжено с целым рядом проблем: технологических, организационных и клинических (назначение всем пациентам одной комбинации препа-

Таблица 67
Рекомендации по ССР,
связанному с загрязнением воздуха

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с (очень) высоким ССР следует рекомендовать ограничение длительного пребывания в регионах с высоким уровнем загрязнения воздуха	IIb	C
В регионах с длительным воздействием высокого уровня загрязнения воздуха могут быть рассмотрены программы скрининга ССР у населения	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ССР — сердечно-сосудистый риск.

ратов имеет ограничения и противоречит принципу индивидуализации терапии). Кроме того, из-за высокой коморбидности большинства пациентов такой режим лечения трудно реализуем.

Для повышения приверженности больных к назначенному лечению предложены различные подходы: создание специальных упаковок ЛП с указанием времени приема, рассылка СМС-сообщений, телефонные звонки-напоминания и др. [1298]. Показано, что осознание больным опасности заболевания, понимание целей назначенного лечения и особенностей действия конкретных препаратов способно улучшить приверженность к назначенной терапии [1293].

20. Влияние окружающей среды и климата

20.1. Воздействие окружающей среды

Факторы окружающей среды, способные модифицировать ССР, включают загрязнение воздуха и почвы, а также уровень шума выше пороговых значений. Их наличие может повлиять на оценку индивидуального риска (табл. 67). Оценка индивидуального кумулятивного воздействия загрязняющих веществ и шума является сложной задачей.

Компоненты загрязнения атмосферного воздуха включают переносимые по воздуху твердые частицы (ТЧ) (размером от крупных 2,5–10 мкм в диаметре (ТЧ₁₀) до мелких <2,5 мкм (ТЧ_{2,5}) и ультрамелких <0,1 мкм), а также газообразные загрязнители (например, озон, диоксид азота, летучие органические соединения, монооксид углерода, диоксид серы), образующиеся в основном при сжигании ископаемого топлива. Повышенное воздействие свинца, мышьяка и кадмия связано с многими неблагоприятными исходами ССЗ, включая АГ, ИБС, МИ и смерть от ССЗ [1299]. Загрязнение окружающей среды ТЧ признано одним из ведущих модифицируемых ФР смертности, а на глобальном уровне этот ФР определяет продолжительность жизни (с поправкой на инвалидность) [294]. Результаты недавних исследований позволяют утверждать, что потеря в ожидаемой продолжи-

тельности жизни из-за загрязнения окружающего воздуха аналогична, если не превышает таковую от курения табака, и приводит к глобальной избыточной смертности, оцениваемой в 8,8 млн человек/год [295]. Результаты российских эпидемиологических исследований соответствуют данным ВОЗ по Европейскому региону. Дополнительная смертность населения в 219 больших городах РФ составила 67,9 тыс. случаев/год при воздействии ТЧ₁₀ и 88,2 тыс. случаев/год с учетом воздействия ТЧ_{2,5} [1300].

Краткосрочные эффекты на смертность связаны в первую очередь с воздействием ТЧ, диоксида азота и озона. Увеличение воздействия ТЧ_{2,5} на 10 лг/м³ сопровождается увеличением общей смертности в среднем на 1,0%. Долгосрочные эффекты связаны в основном с ТЧ_{2,5}. Доказательства связи воздействия ТЧ на ССЗ основаны на крупномасштабных эпидемиологических и экспериментальных исследованиях. Ассоциации со смертностью от АССЗ различаются, но большинство когортных исследований связывают долгосрочное загрязнение воздуха с повышенным риском фатальной или нефатальной ИБС, а также с субклиническим атеросклерозом. Фактические данные свидетельствуют о том, что снижение ТЧ_{2,5} связано с уменьшением воспаления, тромбоза и окислительного стресса, а также со снижением смертности от ИБС [173, 296, 1301]. Поскольку трудно получить достаточно точные оценки индивидуального воздействия, формально реклассифицировать риск в настоящее время сложно.

20.2. Изменение климата

За последние 50 лет произошли серьезные изменения климата, проявляющиеся глобальным потеплением, меняющимся характером атмосферных осадков. Экстремальные метеорологические явления (периоды засухи и наводнений) становятся все более интенсивными и частыми. Прогнозируется увеличение количества дней с экстремально высокой температурой, учащение волн жары и сильных осадков. Идет не только рост числа таких волн, но и их продолжительности. Изменение климата воздействует на социальные и связанные с окружающей средой факторы здоровья — чистый воздух, безопасную питьевую воду, пищевые продукты, — и становится серьезной проблемой для здоровья населения и окружающей среды. Особо уязвимы люди, проживающие в прибрежных районах, а также в мегаполисах, горных и полярных районах. Наиболее тяжелые последствия для здоровья наблюдаются у детей, лиц пожилого возраста, а также пациентов с хроническими заболеваниями, в т.ч. ССЗ [1302]. По оценкам ВОЗ, в европейском регионе климатические изменения ежегодно становятся причиной от 1 до 10% смертей в старших возрастных группах. Глобальные оцен-

ки указывают на более чем 150 тыс. дополнительных смертей и 5,5 млн лет нетрудоспособности/год, что составляет 0,3% от общего числа смертельных исходов и 0,4% от общего количества лет нетрудоспособности, соответственно.

Главной причиной изменения климата являются антропогенные факторы — увеличение использования ископаемого топлива, являющегося основным источником как загрязнения воздуха, так и "парниковых" газов. В связи с этим становятся неотложными социальные меры по сокращению таких видов топлива и переходу к возобновляемым источникам энергии с целью уменьшения загрязнения воздуха и изменения климата [1303]. Лицам, определяющим политику, также необходимо учитывать вопросы питания, особенно в контексте неустойчивых долгосрочных цепочек производства мясных продуктов питания, развитие систем общественного транспорта. Так, например, безопасное использование общественных видов транспорта и активное движение — такое как езда на велосипедах и пешая ходьба в качестве альтернативы использованию личных автомобилей, могут способствовать сокращению выбросов углерода и сократить бремя бытового загрязнения воздуха [1304].

Одним из главных негативных климатических факторов в последние годы стали так называемые "волны жары" — 5 и более дней с температурой выше пороговой для данного региона, сопровождающиеся ростом заболеваемости и смертности [1302, 1305]. Важность этой проблемы в контексте профилактики ССО определяется двумя моментами. Во-первых, ССЗ, наряду с психическими заболеваниями и возрастом старше 80 лет, ассоциируются с увеличением смертности во время волн жары [1306]. Во-вторых, волны жары ведут не только к развитию тепловых ударов, но и к резкому росту числа ССО [1307, 1308]. Причем основной вклад в дополнительную заболеваемость и смертность во время волн жары вносит именно ССЗ [1309]. Их частота зависит от уровня ССР пациента и максимальна у больных ИБС и СД 2 типа, но самым мощным предиктором осложнений показал себя отказ от медикаментозной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, антиаритмической и т.п.), применяемой ранее [1310].

Одним из наиболее эффективных методов по защите здоровья населения от климатических изменений является внедрение систем раннего предупреждения о наступлении волн жары или холода. Эти системы основаны на знании температурных порогов, превышение которых приводит к увеличению случаев климато-обусловленной смертности. Такие пороги установлены для Москвы, северных, южных городов, городов с резко-континентальным и муссонным климатом [1305]. Знание врачами этих самых простых биоклиматических характеристик го-

родов, в которых в наибольшей степени выражены климатические риски, позволяет заранее организовать необходимые профилактические мероприятия. Необходимо внедрение в медицинскую практику имеющихся научно-обоснованных методических рекомендаций для работников здравоохранения по профилактике тепловых заболеваний и ССО у больных ССЗ и других уязвимых групп, а также пропаганда этих знаний среди широких кругов населения. Медико-санитарные рекомендации ВОЗ [1311] при всех их несомненных достоинствах сложны для восприятия, понимания и последующего самостоятельного использования пациентами, особенно пожилыми. Опубликованы [1312] адаптированные рекомендации для больных ССЗ. Особый акцент в них сделан на таких вопросах, как питьевой режим, правила пользования кондиционером, самоконтроль АД и недопустимость самолечения. Большая эффективность адаптированных рекомендаций по сравнению с "классическими" у больных ССЗ была доказана в специально спланированном исследовании. Использование рекомендаций по саногенному поведению в период аномальной жары позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность во время волн жары [1313].

21. Организационные принципы профилактики ССЗ в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь

Ключевые положения

- Все врачи, фельдшера и медицинские сестры, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, должны информировать пациентов о важности соблюдения здорового образа жизни и ФР ССЗ.

- Раннее выявление ССЗ и их ФР должно осуществляться в рамках профилактических обследований.

Согласно современному международному определению, "Профилактика ССЗ определяется как совокупность скоординированных действий на популяционном или индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму заболеваний и их последствий". Из данного определения следует, что профилактика должна включать как меры, направленные на все население, так и меры медицинской профилактики, задачи которой стоят перед медицинскими организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь.

По силе влияния на здоровье конкретных людей меры медицинской профилактики считаются приоритетными и включают профилактические и клинические медицинские вмешательства, а также консультирование и обучение пациентов. Медицинские работники первичного звена здравоохранения играют важную роль при осуществлении профилактики ССЗ.

Доказано, что устранение или коррекция таких поведенческих ФР, как нездоровое питание, низкая ФА, курение, чрезмерное потребление алкоголя, позволяют предотвратить большинство случаев ССЗ и должны проводиться не только у лиц с умеренным и высоким ССР, но и у пациентов с установленным диагнозом ССЗ, что стирает грань между такими понятиями, как первичная и вторичная профилактика. На сегодняшний день основная проблема недостаточной эффективности мероприятий по профилактике ССЗ заключается в их плохой реализации на практике и недостаточном контроле.

Важным является не только снижение уровней ФР у пациентов с установленным ССЗ и у лиц с повышенным ССР, но и формирование приверженности населения в целом к здоровому образу жизни с целью предотвращения возникновения прогностически неблагоприятных для здоровья ФР. Профилактика и контроль риска ССЗ должны проводиться на протяжении всей жизни человека, поскольку риск ССЗ, так же как и прогрессирование атеросклероза, лежащее в его органической основе, — это динамический и непрерывный процесс, связанный как с возрастом, так с накапливающимися сопутствующими ФР и заболеваниями. Профилактика ССЗ на индивидуальном уровне должна ориентироваться на уровень ССР: чем выше риск, тем более активные меры необходимо предпринимать.

Для коррекции поведенческих ФР во всех случаях обязательным является поведенческое (мотивационное) консультирование, которое должно проводиться врачом общей практики, участковым врачом, врачами и медицинскими сестрами отделения (кабинета) медицинской профилактики, центра здоровья, отделения реабилитации. Для повышения эффективности поведенческого консультирования по ФР важен междисциплинарный принцип участия медицинских работников — врачей разных специальностей (включая диетолога, врача ЛФК) и психологов, а также прохождение ими специального обучения.

Образ жизни, определяющий формирование здоровья человека, как правило, зависит от модели поведения и жизненных установок, которые формирует и поддерживает социальное окружение. Средовые факторы могут затруднять ведение здорового образа жизни, что усложняет процесс поведенческого консультирования и требует специальных навыков консультирования от врача-консультанта. Адресное консультирование является основой для повышения мотивации и приверженности пациентов к выполнению врачебных советов. Важно, чтобы врач-консультант оценивал каждого пациента с позиции его жизненного опыта, желаний, забот, знаний и обстоятельств повседневной жизни. Принятие решений по устранению или коррекции поведенческих ФР должно быть согласовано с пациентом.

Дружелюбный и позитивный настрой повышают способность пациента справляться с проблемами, вызванными нездоровьем, и придерживаться рекомендуемых изменений образа жизни.

Наиболее эффективно консультирование может быть проведено специально подготовленным врачом, специалистом-психологом, фельдшером.

Рекомендуемые принципы эффективного профилактического консультирования, помогающие пациенту изменить поведенческие привычки:

- Потребуется затратить некоторое время на беседу с пациентом, чтобы сформировать взаимопонимание, иногда может быть достаточно даже несколько минут;
- Важно понять и постараться учесть личное мнение и точку зрения пациента относительно его заболевания и ФР ССЗ;
- Необходимо говорить на понятном пациенту языке, задавать встречные вопросы, чтобы проверить, что пациент понял из ваших советов и какие советы требуют дополнительного разъяснения (элемент обратной связи);
- Оценить совместно с пациентом его мотивацию к изменению образа жизни и шансы на успех по устранению или коррекции каждого ФР ССЗ;
- Объяснить пациенту, что изменение нездоровых поведенческих привычек и образа жизни, сформировавшихся годами, — это непростое дело. Предпочтительны постепенные изменения, в результате чего формируются новые устойчивые поведенческие привычки;
- Постараться поощрять мотивацию пациентов к изменению поведения и одобрять каждый поведенческий успех по контролю ФР;
- Для многих пациентов поддержка и поощрение их усилий по изменению образа жизни и поведенческих ФР необходимы в течение длительного времени;
- Важно, чтобы все медицинские специалисты действовали согласованно и последовательно, что способствует устойчивому формированию у пациента новых навыков и повышает приверженность к выполнению врачебных советов.

Важной, но непростой задачей врача, нередко требующей специальных знаний, является влияние на психосоциальные ФР (хронический стресс, тревожные или депрессивные симптомы), которые усугубляют клиническое течение ССЗ и затрудняют контроль поведенческих ФР. В ряде случаев при выявлении клинически значимой тревожной или депрессивной симптоматики целесообразно направление пациента на консультацию к психотерапевту, психиатру.

Профилактика ССЗ должна проводиться во всех медицинских организациях, и в первую очередь в учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Для эффективной индивидуальной профилактики ССЗ необходимо фор-

Таблица 68

Мероприятия профилактического медицинского осмотра и этапов диспансеризации

Мероприятия профилактического медицинского осмотра и первого этапа диспансеризации	
Анкетирование	сбор анамнеза, данных по отягощенной наследственности, жалоб и симптомов, характерных для конкретного заболевания, опрос на наличие ФР
Антропометрия	измерение роста, МТ, окружности талии, вычисление ИМТ
Измерение АД на периферических артериях	
Анализы	— исследование уровня ОХС в крови (допускается использование экспресс-метода); — определение уровня глюкозы в крови натощак (допускается использование экспресс-метода)
Определение относительного и абсолютного ССР	
Электрокардиография в покое	проводится при первом прохождении профилактического медицинского осмотра, далее в возрасте 35 лет и старше 1 раз в год
Измерение внутриглазного давления	проводится также при первом прохождении, далее в возрасте 40 лет и старше 1 раз в год
Мероприятия второго этапа диспансеризации	
Дуплексное сканирование брахицефальных артерий по показаниям	— для мужчин в возрасте от 45 до 72 лет включительно и женщин в возрасте от 54 до 72 лет включительно при наличии комбинации трех ФР НИЗ: повышенный уровень АД, гиперхолестеринемия, избыточная МТ или ожирение; — по направлению врача-невролога при впервые выявленном указании или подозрении на ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения для лиц в возрасте от 65 до 90 лет, не находящихся по этому поводу под диспансерным наблюдением

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, НИЗ — неинфекционные заболевания, ОХС — общий холестерин, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

мирование партнерских отношений между врачом и пациентом, т.к. изменение поведенческих ФР (отказ от курения, чрезмерного потребления алкоголя, оздоровление пищевых привычек и др.), а также и соблюдение медикаментозных рекомендаций врача находится в руках самого пациента, а задача врача — информировать, мотивировать и поддерживать позитивные изменения в образе жизни пациента и его активные действия по соблюдению рекомендаций.

Все клинические специалисты должны в своей практике определять ССР и совокупность ФР, влияющих на прогноз ССЗ, что поможет сформировать комплексную тактику лечебного и профилактического вмешательства в каждом конкретном случае. Профилактика ССЗ — процесс длительный и непрерывный, нередко пожизненный, который требует организации и проведения в постоянном режиме диспансерного (динамического) контроля в случаях выявления заболеваний или высокого ССР.

Раннее выявление ССЗ и их ФР (с коррекцией)

Раннее выявление ССЗ в первичном звене здравоохранения проводится в рамках профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Необходимо отметить, что, согласно позиции ВОЗ, в настоящее время нет единых рекомендаций относительно проведения скрининговых мероприятий по выявлению ССЗ. Многие страны формируют данные программы на основании не только результатов научных исследований, но и социально-экономических особенностей.

Диспансеризация и профилактический медицинский осмотр включают широкий спектр исследова-

ний и регламентируются Приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н [96].

Профилактический медицинский осмотр проводится ежегодно для лиц в возрасте 18 лет и старше, диспансеризация определенных групп взрослого населения — 1 раз в 3 года в возрасте от 18 до 39 лет включительно и ежегодно для лиц с 40 лет.

Диспансеризация состоит из двух этапов, первым из которых является профилактический медицинский осмотр и другие методы исследования.

В части профилактики и раннего выявления ССЗ и ФР их развития в рамках профилактического медицинского осмотра и первого этапа диспансеризации проводятся мероприятия, представленные в таблице 68.

На основании выявленных хронических заболеваний и ФР их развития проводится краткое индивидуальное профилактическое консультирование в рамках профилактического медицинского осмотра и первого этапа диспансеризации, а также углубленное профилактическое консультирование в рамках второго этапа диспансеризации.

Консультирование является ключевым мероприятием, позволяющим скорректировать существующие ФР НИЗ, в т.ч. ССЗ. Важным этапом консультирования является разъяснение пациентам, имеющим риски осложнений ССЗ (с высоким и очень высоким абсолютным ССР, больным ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза, болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением) основных симптомов ИМ и МИ, а также правил первой помощи при их развитии,

включая своевременный вызов скорой медицинской помощи. Таким образом, при проведении профилактического консультирования важным является многофакторный подход к рекомендациям по снижению риска ССЗ и их осложнений.

Мероприятия, проводимые в рамках второго этапа диспансеризации, также представлены в таблице 68.

В рамках приема по результатам профилактических мероприятий врач-терапевт может направить пациента на дополнительные исследования и консультации специалистов при наличии соответствующих показаний вне рамок профилактического медицинского осмотра и диспансеризации.

За период 2020–2022 гг в результате пандемии COVID-19 проведение диспансеризации и профилактических осмотров было приостановлено на срок не менее 4 мес., максимальный срок непрерывной приостановки проведения профилактических мероприятий составил 1 год и 3 мес.

При сравнении результатов профилактических мероприятий в 2019 и в 2021 гг наблюдается снижение выявления следующих ФР ССЗ:

- курения табака (2019 г — 10,6%, 2021 г — 9,5%);
- нерационального питания (2019 г — 27,6%, 2021 г — 21,7%);
- низкой ФА (2019 г — 18,9%, 2021 г — 16,3%).

Однако при снижении охвата профилактическими мероприятиями и абсолютных значений выявления ССЗ, частота выявления данной группы заболеваний остается стабильной.

С июля 2021 г в РФ стартовала программа углубленной диспансеризации, целью которой является раннее выявление ФР хронических НИЗ и их коррекция, а также выявление хронических НИЗ на ранних стадиях (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.07.2021 № 698н) [1314–1316]. Переболевшие COVID-19 имеют симптомы, которые могут впоследствии вызывать осложнения и отклонения в деятельности различных систем органов, в т.ч. сердечно-сосудистой системы.

Углубленная диспансеризация нормативно регламентируется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н [96], а также входит в Программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи согласно Постановлению Правительства РФ от 28.12.2021 № 2505 [1314].

Углубленная диспансеризация состоит из двух этапов. В части раннего выявления заболеваний и состояний, отражающих нарушения в деятельности сердечно-сосудистой системы, в рамках первого этапа проводится:

1. Анкетирование, вопросы которого позволяют врачу понять основные жалобы пациента, в т.ч. нарушения в деятельности сердечно-сосудистой системы;

2. Измерение насыщения крови кислородом (сатурация) позволяет выявить отклонения в деятельности дыхательной системы и быть показанием для направления на тест с 6-мин ходьбой;

3. Тест с 6-мин ходьбой проводится при уровне сатурации кислорода в крови >94% в сочетании с жалобами на одышку, отеки, которые появились впервые, или повысилась их интенсивность;

4. Определение концентрации Д-димера в крови проводится только лицам, перенесшим COVID-19 средней степени тяжести и выше, и позволяет выявить риск развития тромбозов;

5. Биохимический анализ крови включает в себя исследование 7 показателей (ОХС, ХС ЛНП, СРБ, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, лактатдегидрогеназа).

По результатам исследований первого этапа углубленной диспансеризации проводится прием (осмотр) врачом-терапевтом, который может направить пациента на дальнейшие исследования в рамках второго этапа. Это происходит в случае, если при проведении вышеописанных исследований выявлены отклонения от нормы или врачу требуются дополнительные исследования для более точного определения состояния здоровья пациента. В части выявления нарушений в деятельности сердечно-сосудистой системы он включает: эхокардиографию (при снижении сатурации 94% и менее; прохождении дистанции <550 м в рамках теста с 6-мин ходьбой) и дуплексное сканирование вен нижних конечностей (при повышении уровня Д-димера более чем в 1,5–2 раза относительно верхнего предела нормы).

По завершении всех мероприятий углубленной диспансеризации врач-терапевт принимает решение об установлении группы здоровья, необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения в связи с выявленными состояниями, оценивает показания к проведению реабилитационных мероприятий, а также может направить на дополнительные методы исследования с целью уточнения диагноза и/или состояния.

22. Кардиореабилитация и другие профилактические программы

Ключевые положения

• Участие в программах кардиореабилитации рекомендуется пациентам с АССЗ (особенно после перенесенных ССО и вмешательств на сердце и сосудах) с целью улучшения исходов.

• Пациентам ССЗ рекомендуются контролируемые структурированные комплексные мультидисциплинарные программы кардиореабилитации/вторичной профилактики.

Кардиореабилитация — это комплексное междисциплинарное вмешательство, в которое должны входить: оценка исходного состояния пациента; оп-

тимальная медикаментозная терапия в соответствии с текущими клиническими рекомендациями; образовательная программа по основам здорового образа жизни, самоконтролю ФР и предотвращению ССО (школы для пациентов); физические тренировки; контроль МТ, АД, липидов и глюкозы в крови; коррекция психосоциальных ФР; помощь по отказу от курения; оценка результатов программы и рекомендации по дальнейшему наблюдению [160].

За последние десятилетия накоплены убедительные доказательства положительного влияния программ кардиореабилитации на клиническое состояние и прогноз пациентов с ИБС. Участие в кардиореабилитации обеспечивает позитивную динамику ключевых ФР, включая отказ от курения, повышение физической работоспособности, контроль МТ, уровня АД и липидов в крови, большую приверженность к лечению, существенное улучшение психологического состояния и качества жизни пациентов [169, 1327-1331].

Вместе с тем доказательная база кардиореабилитации в последнее время подвергается критике в связи с неуклонным прогрессом в сфере лечения ССЗ. Высказываются сомнения в том, что результаты относительно старых исследований, наглядно продемонстрировавших клиническую и прогностическую ценность кардиореабилитации, все еще применимы в эру широкого внедрения в клиническую практику вмешательств по ранней реваскуляризации миокарда и современных стандартов оптимальной медикаментозной терапии. В этой связи очень важны результаты современного систематического обзора и мета-анализа CROS [1332] и его обновления CROS II [1317], с участием >219 тыс. пациентов, перенесших ИМ, ОКС, ЧКВ и АКШ, показавших существенно более низкую общую смертность и смертность от ССЗ среди пациентов, включенных в программы кардиореабилитации после острого ИМ.

В дополнение к доказанной клинической эффективности, программы кардиореабилитации эффективны экономически [1333, 1334]. Тем не менее в повседневной клинической практике кардиореабилитация используется недостаточно. Так, по данным многоцентрового исследования EUROASPIRE V [15], изучавшего мероприятия по вторичной профилактике у пациентов с ИБС после госпитализаций в связи с ОКС, рекомендацию принять участие в программе кардиореабилитации после исходной госпитализации получили только 64,0% российских пациентов и 46,2% участников из общей популяции исследования. При этом пройти хотя бы 50% занятий в программе кардиореабилитации удалось всего 39,4% участникам из России и 68,9% пациентам в исследовании в целом. Помимо проблемы доступности программ кардиореабилитации в целом, в результате различий финансирования, а также расхождений

между разными клиническими рекомендациями и другими нормативными документами, имеет место значительная неоднородность программ кардиореабилитации между странами, а также и внутри стран. Эта неоднородность может касаться содержания, продолжительности, интенсивности и объема реабилитационных мероприятий [1335, 1336]. В связи с этим в 2020г Европейская ассоциация профилактической кардиологии (ЕАРС) выпустила документ с изложением минимальных и оптимальных стандартов для программ кардиореабилитации [1337], который охватывает практически все аспекты — от требований к техническому оснащению и персоналу до длительности и содержания программы.

Кардиореабилитация классически состоит из трех этапов [1338]. В соответствии с Приказом "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" 2020г, медицинская реабилитация должна осуществляться:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

При этом кардиореабилитация должна осуществляться на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи.

I этап относится к стационарной реабилитации во время острого события (например, ИМ), после кардиохирургической операции либо вмешательства и начинается в отделении реанимации и интенсивной терапии. Он ориентирован на раннюю мобилизацию пациента, которую начинают сразу после стабилизации его состояния. В связи со все более сокращающимися сроками пребывания пациентов в стационаре, реализация этого этапа стала затруднительной, так что у пациентов с неосложненным течением он приобрел скорее вводный характер. II этап проводится в подостром периоде болезни и в стадии выздоровления под контролем специалистов в лечебном учреждении стационарного типа, например, в отделении реабилитации стационара, реабилитационном центре или специализированном санатории. После этого пациенты могут перейти к III этапу кардиореабилитации, который представляет собой длительную амбулаторно проводимую программу [1330, 1335, 1339]. Часть пациентов с нетяжелым течением ССЗ может быть направлена на III этап реабилитации, минуя II этап [1340].

В соответствии с текущими международными рекомендациями [102, 160], программы кардиореабилитации, реализуемые на всех этапах, должны

Таблица 69

Рекомендации по кардиореабилитации и другим профилактическим программам

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для улучшения исходов пациентам после осложнений АССЗ и/или реваскуляризации, а также пациентам с СН (преимущественно СНнФВ) рекомендовано участие в контролируемых структурированных комплексных мультидисциплинарных программах кардиореабилитации на основе физических тренировок	I	A	[747, 1317-1321]
Следует рассматривать методы увеличения показателей направления пациентов в программы кардиореабилитации и вторичной профилактики и их участия в таких программах (например, электронные подсказки или автоматические направления, запись к специалистам, совместные визиты, а также структурированное наблюдение медсестрами или другими медицинскими работниками и раннее начало программы после выписки)	Ila	B	[1321-1324]
Телемедицинские и мобильные технологии могут рассматриваться с целью повышения показателей участия пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики и долгосрочной приверженности к здоровому образу жизни	Ilb	B	[1325, 1326]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со снижением фракции выброса.

включать оценку исходного состояния пациента, консультирование по вопросам ФА, физические тренировки, контроль и при необходимости коррекцию МТ, коррекцию уровней липидов и АД, помощь по отказу от курения, оценку и при необходимости коррекцию психосоциальных ФР, а завершаться такая программа должна оценкой достигнутых результатов и разработкой структурированного плана последующего наблюдения. Программы кардиореабилитации представляют собой комплексное мультидисциплинарное вмешательство, проводимое и контролируемое командой из надлежащим образом подготовленных медицинских работников, при активном участии кардиологов (набор конкретных специалистов может различаться в зависимости от клинической ситуации и минимального или оптимального стандарта программы) (табл. 69) [102, 160]. Желательно вовлекать в программу кардиореабилитации членов семьи пациентов с целью повышения эффективности коррекции поведенческих ФР, связанных с образом жизни семьи.

Проводимые в рамках программы кардиореабилитации физические тренировки включают аэробные физические нагрузки и упражнения с мышечным сопротивлением, которые следует назначать индивидуально на основе предтренировочного скрининга и нагрузочного тестирования [160, 1337, 1341]. При назначении режима тренировок рекомендуется использовать модель FITT, охватывающую частоту, интенсивность, длительность и тип нагрузки. В типовых случаях частота тренировок составляет не менее 3 (в идеале — 6-7) раз в нед. для аэробных тренировок и 2 раза в нед. для силовых тренировок. Рекомендуемая интенсивность нагрузок — умеренная (45-59% от пикового потребления кислорода или 55-69% от МЧСС или 40-59% от резерва ЧСС или 12/20-14/20 по шкале Борга) для аэробных нагрузок или от умеренной до высокой для упражнений с сопротивлением (30-70% от максимального однократного повторения для упражнений на верхнюю часть

тела и 40-80% от максимального однократного повторения для упражнений на нижнюю часть тела). В ситуациях невозможности использовать ЧСС дополнительным ориентиром может являться "разговорный критерий". Длительность тренировки составляет для аэробных нагрузок — не менее 20-30 мин за тренировку (предпочтительно 45-60 мин), для силовых — 12-15 повторений одного упражнения. В зависимости от конкретной клинической ситуации могут также использоваться и другие режимы тренировок, такие как низкоинтенсивные или высокоинтенсивные интервальные тренировки, упражнения на гибкость, координацию движений, баланс и дыхательные упражнения. Суммарное количество тренировок в программах кардиореабилитации, вычисленное по формуле: "количество недель тренировок × среднее количество занятий в неделю × средняя продолжительность занятия в минутах", должно превышать 1 тыс. [1318], а оптимальное общее количество тренировок в программе должно превышать 36 занятий (впрочем, минимальный стандарт допускает 24 тренировки) [1337, 1319]. Существуют также цифровые системы обучения и поддержки принятия решений для оптимизации назначения физических тренировок при ССЗ, например, инструмент EXPERT [1342]. Важно отметить, что положительное влияние на прогноз доказано для всей программы тренировок целиком, а не для отдельных ее компонентов или упражнений [1343].

При реализации мероприятий по медицинской реабилитации на всех этапах мультидисциплинарной реабилитационной командой под руководством врача-кардиолога, прошедшего переподготовку по специальности "физическая и реабилитационная медицина", осуществляется:

— оценка реабилитационного статуса пациента и его динамики;

— установление реабилитационного диагноза, включающего характеристику состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности (функ-

ции, структуры организма, активности и участия пациента), влияния факторов среды и личностных факторов на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, одобренная на 54-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 22 мая 2001г) и его изменения в процессе проведения мероприятий по медицинской реабилитации;

- оценка реабилитационного потенциала, определяющего уровень максимально возможного восстановления пациента (возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, сохранение возможности осуществления повседневной деятельности, возвращение способности к самообслуживанию) в намеченный отрезок времени;

- формирование цели и задач проведения реабилитационных мероприятий;

- оценка ФР проведения реабилитационных мероприятий и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий;

- формирование и реализация индивидуального плана медицинской реабилитации (ИПМР);

- оценка эффективности реализованных в рамках ИПМР реабилитационных мероприятий;

- составление заключения (реабилитационного эпикриза), содержащего реабилитационный статус, реабилитационный диагноз, реабилитационный потенциал, итоги реализации ИПМР с описанием достигнутой динамики в состоянии пациента, оценку по шкале реабилитационной маршрутизации, рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента.

Одним из объективных ограничений, препятствующих должному охвату пациентов программами кардиореабилитации, является трудоемкость такой программы для пациентов, которым требуется посещать большое количество занятий в рамках программы. Для увеличения охвата пациентов программами кардиореабилитации были разработаны домашние программы кардиореабилитации с использованием дистанционных технологий. Особую важность дистанционные варианты кардиореабилитации приобрели в контексте пандемии COVID-19, которая привела к практически полному сворачиванию очных реабилитационных программ в связи с опасностью инфицирования пациентов и высокой нагрузкой медицинских работников [1344, 1345]. Телемедицинские вмешательства могут дополнять традиционную кардиореабилитацию и, безусловно, более эффективны, чем отсутствие вмешательства [1326].

Результаты отдельных исследований и метаанализов показывают сопоставимую эффективность и безопасность программ кардиореабилитации в дистанционном формате по сравнению с традиционными программами [1346-1349]. Следует также отметить за-

интересованность пациентов в участии в дистанционных программах кардиореабилитации, а также их экономическую эффективность [1348, 1350]. На данный момент дистанционные технологии способны обеспечить реализацию всех ключевых компонентов программ кардиореабилитации, включая консультирование, обучение, физические тренировки, психологическую поддержку, контроль за достижением целевых уровней ФР, при этом связь между медицинскими работниками и пациентами осуществляется с помощью различных телекоммуникационных и мобильных технологий, а передача объективных данных может осуществляться за счет носимых или имплантированных устройств. Рекомендации по домашним физическим тренировкам или видам активности делаются на основании исходного обследования пациента в клинике, а дальнейшая корректировка может проводиться как при очном визите, так и на основании сообщаемой пациентом информации. Мобильные устройства также могут помочь пациентам поддерживать здоровый образ жизни в долгосрочной перспективе после завершения специализированных программ кардиореабилитации [1351].

23. Стратегия профилактики на популяционном уровне

Профилактика на популяционном уровне является действенным подходом к снижению ССЗ и смертности. Джеффри Роуз еще в 1981г описал две основные стратегии профилактики ССЗ и так называемый "парадокс" профилактики [88]. Первая стратегия — это стратегия высокого риска, заключающаяся в поиске лиц с высоким риском и дальнейшей работе на индивидуальном уровне, а вторая — это массовая популяционная стратегия, призванная снизить уровни детерминант и ФР заболеваний и, следовательно, количество новых случаев заболеваний в популяции. Парадокс же заключается в том, что даже небольшие сокращения ФР на уровне популяции приводят к значительному снижению риска заболеваний, в то время как существенное снижение риска у группы высокого ССР сопровождается весьма умеренным снижением общего популяционного риска. Поэтому еще в XX веке было сделано заключение о том, что стратегии профилактики должны дополнять друг друга, но приоритет должен оставаться за популяционной профилактикой. Это подтверждается в последних публикациях, согласно которым 80% инсультов и острых форм ИБС развивается у лиц с низким и средним риском и только 20% — у лиц с высоким риском [82]. Согласно оценкам экспертов, популяционная стратегия позволит предотвратить до 90% случаев инсульта, в то время как стратегия высокого риска — только 11% [1352].

Несмотря на несомненную эффективность популяционной профилактики, включая экономический

Таблица 70

Ключевые участники профилактики ССЗ на популяционном уровне

Ключевые участники	Основные направления деятельности
Профессиональные медицинские научные организации	Научные исследования, пропаганда, продвижение здорового образа жизни, распространение научных знаний, разработка и внедрение в практику национальных рекомендаций по профилактике ССЗ
Образование	Обеспечение учебной программы по здоровому образу жизни на всех уровнях образования, создание среды для здорового образа жизни в образовательной среде
Правительство	Создание, поддержка и реализация законодательства и программ, поддерживающих инициативы по здоровому образу жизни на уровне населения
Медицинские организации	Интеграция мероприятий, направленных на здоровый образ жизни, в стандарт оказания медицинской помощи
Страхование	Обеспечение механизмов защиты инициатив в области здорового образа жизни
Некоммерческие организации	Создание, поддержка и реализация инициатив в области здорового образа жизни
СМИ	Распространение достоверной информации о здоровом образе жизни среди широкой общественности
Мобильное здравоохранение и технологии	Вывод на рынок технологических изобретений/достижений, поддерживающих инициативы по здоровому образу жизни
Работодатели	Создание среды здорового образа жизни на рабочем месте, программ здорового образа жизни для сотрудников
Пищевая промышленность	Обеспечение доступности здоровых продуктов питания, маркировка пищевых продуктов, ориентированная на здоровье
Индустрия здоровья и фитнеса	Обеспечение инфраструктуры и специалистов, способных предлагать населению программы здорового образа жизни
Отдельные лица и семьи	Потребители инициатив здорового образа жизни

Сокращения: СМИ — средства массовой информации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

эффект, ее реализация является непростой задачей, которая выходит далеко за пределы системы здравоохранения. Наиболее эффективные меры лежат в плоскости законодательства на федеральном и региональном уровнях, экономики (например, налоги и субсидии), требуют вовлечения других секторов и отраслей экономики: средств массовой информации, спорта, образования и др. Залогом успешного внедрения популяционной профилактики является эффективное межсекторальное взаимодействие, однако инициатором и драйвером этого процесса должна быть система здравоохранения.

Создание единой здоровьесберегающей среды и здорового образа жизни населения предусматривает наличие механизмов межведомственного взаимодействия и координации усилий ключевых участников (табл. 70) для увеличения продолжительности здоровой и активной жизни, реализации жизненного потенциала граждан, снижения уровня инвалидности и смертности [1353].

Для построения эффективной стратегии популяционной профилактики необходима налаженная система эпидемиологического мониторинга, которая позволит получать достоверную информацию о распространенности ФР, в т.ч. в динамике, как основу планирования и оценки эффективности мер популяционной профилактики. Оценка распространенности ФР позволяет выделить региональные, социально-демографические особенности ФР, что важно для разработки целевых программ снижения популяционного риска. Эпидемиологические данные используются, например, в интегральном показателе доли

граждан, ведущих здоровый образ жизни, который является индикатором эффективности Национального проекта "Демография" [1354]. В этот показатель включены пять основных ФР: курение, пагубное потребление алкоголя, потребление овощей и фруктов <400 г в день, низкая ФА, потребление соли >5 г [1355]. В 2019г было проведено первое исследование Росстата в масштабах всей страны с обследованием 60 тыс. населения и оценкой индикатора по всей стране и в отдельных регионах. Доля граждан РФ, ведущих здоровый образ жизни, в 2019г составила 12%, со значительной региональной вариативностью. В 2020г, несмотря на пандемию COVID-19, Росстат повторно провел исследование. Выявлена ожидаемая негативная динамика этого показателя на фоне ограничений, обусловленных пандемией: показатель снизился с 12 до 9,1% в целом по стране [1356], а в 2021г произошло дальнейшее снижение до 7,2%.

Национальный проект "Демография" [1354], основной целью которого является улучшение демографической ситуации в РФ за счет снижения смертности населения и повышения рождаемости к 2024г, стартовал в 2019г. В его составе два федеральных проекта, нацеленных на популяционную профилактику и снижение распространенности ФР: "Укрепление общественного здоровья" и "Спорт — норма жизни". В РФ действует также ряд законодательных и нормативно-правовых документов, направленных на стимулирование здорового образа жизни населения.

В целом меры популяционной профилактики можно подразделить на несколько основных категорий: ограничительные (законодательные), эконо-

мические, информационно-коммуникационные, создание среды, способствующей здоровому образу жизни.

Ограничительные (законодательные) меры, включают прежде всего меры, направленные на ограничение доступности алкогольной продукции, табака и никотин-содержащих продуктов, а также продуктов питания, не соответствующих критериям здорового питания. Законодательные меры в отношении алкоголя включают ограничения продажи алкоголя, ограничения маркетинга. Основным нормативно-правовым актом, регулирующим оборот алкогольной продукции на территории РФ, является Федеральный закон от 22 ноября 1995г № 171-ФЗ "О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции" [1357]. Не допускается розничная продажа алкогольной продукции в детских, образовательных, медицинских учреждениях, спортивных объектах и прилегающих к ним территориях, во всех видах общественного транспорта, остановочных пунктах, запрещена продажа алкоголя несовершеннолетним. На федеральном уровне не допускается продажа алкогольной продукции с 23:00 до 8:00 по местному времени, в некоторых регионах локальными нормативными актами часы продажи алкоголя сокращены еще в большей степени. 24 апреля 2020г вступил в силу Федеральный закон № 145 ФЗ, согласно которому запрещена розничная продажа алкогольной продукции в объектах общественного питания, расположенных в многоквартирных домах, имеющих зал обслуживания посетителей общей площадью <20 квадратных метров [1358]. Онлайн-продажа алкоголя в России запрещена с 2007г согласно пункту 5 Правил продажи товаров дистанционным способом, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 27.09.2007г № 612 [1359]. Однако купить алкоголь в интернете можно во многих онлайн-магазинах.

Чтобы уменьшить доступность алкогольных напитков, следует усилить соблюдение существующих законов и ужесточить наказания за их нарушение, а также принять новые меры и законы, например, запрещающие продажу алкоголя на автомобильных заправочных станциях, на первых этажах многоквартирных домов [1360].

Законодательное регулирование производства, оборота, продаж и потребления табака подробно рассмотрено в Разделе 5.

Ограничительные меры в отношении питания в РФ реализованы в меньшей степени, по сравнению с алкоголем и табачными изделиями. В ряде стран внедрены меры, направленные на ограничение маркетинга продуктов питания, не соответствующих критериям здорового питания, направленных на детей.

В РФ требования детализировать информацию о количестве добавленного сахара, соли и насыщенных жиров не являются строго обязательными. В исследовании продуктов питания для детей до 3 лет показано, что большая часть продуктов питания не содержала информации о количестве соли, добавленном сахаре и насыщенных жирах [1361].

Экономические меры, такие как налоги и повышение цен на табачные и никотин-содержащие продукты, а также сахаросодержащие напитки, являются одними из самых эффективных мер снижения их потребления и стимулирования здорового образа жизни, которые позволяют в т.ч. получать дополнительные денежные средства в бюджет. Эти средства могут и должны быть направлены на укрепление здоровья населения.

К экономическим мерам с доказанной эффективностью относят:

- *налоги* (повышение акцизов и цен на табачные изделия и алкогольные напитки; установление минимальной цены за единицу алкогольной продукции; налоги на сахаросодержащие напитки; налоги на продукты с высоким содержанием соли, сахара и насыщенных жиров и др.);
- *субсидии* (субсидии, направленные на снижение стоимости овощей и фруктов и других продуктов здорового питания для потребителя; субсидирование сельского хозяйства для стимулирования выращивания овощей и фруктов и др.);
- *инвестиции в инфраструктуру* (строительство супермаркетов и продуктовых магазинов здорового питания, объектов для занятий ФА и др.);
- *прямые выплаты* (краткосрочные выплаты на рабочем месте для стимулирования рационального питания и ФА, отказа от курения; прямые однократные выплаты для снижения избыточной МТ и др.);
- *налоговые льготы* для работодателей, реализующих комплексные корпоративные программы укрепления здоровья и профилактики нерационального питания, низкой ФА, табакокурения и потребления алкоголя [1362].

Повышение акцизов на алкогольную продукцию и введение минимальной цены за единицу приводят к росту цен на алкоголь и последующему снижению объемов продаж и, следовательно, потребления, т.е. являются эффективным подходом к сокращению пагубного потребления алкоголя [1363].

В метаанализе показано, что увеличение акциза на алкоголь в 2 раза приводит к снижению смертности от заболеваний, связанных с потреблением алкоголя, на 35% [1364].

В последние годы активно внедряются налоги на продукты питания с высоким содержанием соли, сахара и насыщенных жиров в целях сокращения их потребления. Введение налога на сахаросодержащие напитки приводит к сокращению содержания сахара

в напитках и снижению потребления сахара в целом, без экономических последствий [1365].

Анализ эффективности мер ценовой политики показал, что субсидии в размере от 10% до 30% цены для потребителя приводят к увеличению потребления овощей и фруктов [1366].

Создание здоровьесберегающей среды включает создание инфраструктуры, способствующей ведению здорового образа жизни, т.е. увеличение доступности здорового питания, возможности увеличения ФА, мотивирование и приобщение к культуре здорового образа жизни. Значимый блок мероприятий находится в сфере сохранения окружающей среды и планирования городского пространства. Например, пространственное расположение, тип и плотность точек питания в районе проживания человека влияют на рацион питания населения, определяя индивидуальное пищевое поведение [1367]. Расположение, тип и плотность точек по продаже табачной продукции, в т.ч. ЭС и систем нагревания табака, ассоциированы с увеличением интенсивности курения как среди взрослого, так среди подросткового населения, а также с увеличением вероятности пассивного курения [1368].

Необходима разработка и реализация ряда вмешательств на популяционном уровне, выходящем за рамки индивидуального изменения поведения, например:

- использование правил зонирования для повышения доступности продуктовых магазинов, спортивных объектов для массового спорта;

- создание "магазинов здорового питания", которые улучшают доступность, популярность свежих и здоровых продуктов питания;

- ограничение количества ресторанов быстрого питания; ограничение продажи фастфуда вокруг школ и зон отдыха;

- стимулирование развития фермерства и фермерских рынков с целью повышения доступности свежей продукции;

- использование правил зонирования для снижения доступности точек по продаже алкоголя и табака, регулирование числа и местоположения точек торговли алкогольными напитками и табачными изделиями.

Коммуникационные кампании в широком смысле определяются как "целенаправленные попытки информировать или влиять на поведение большой аудитории в определенный период времени с использованием организованного набора коммуникаций для получения некоммерческих выгод для отдельных лиц и общества" [1369].

Кампании по информированию о здоровье вносят важный вклад в развитие общественного здравоохранения во всем мире и часто считаются важнейшими компонентами масштабных вмешательств, таких как борьба с раком и табакокурением [1370].

Приложение 1

Шкала субъективной оценки физической нагрузки (Шкала Борга¹)

Уровень нагрузки		Ощущения
6	Вообще без усилия	Очень просто
7	Крайне легко (7,5)	Без усилия
8		Нормальное дыхание
9	Легко	Нет чувства усилия в руках или ногах
10		Небольшое усилие
11	Трудновато	Дыхание глубже
12		Возникает ощущение, что мышцы работают
13	Трудно	Среднее усилие
14		Дыхание учащено и углублено
15	Тяжело	Чувствуется мышечная работа
16		Можно слегка вспотеть
17	Очень тяжело	Немного трудно говорить из-за частого дыхания
18		Тяжелая работа, одышка еще позволяет говорить
19	Крайне тяжело	Чувствуется, как сильно бьется сердце
20		Потоотделение ++
21	Очень тяжело	Очень тяжелая работа
22		Очень трудно говорить
23	Крайне тяжело	Сильная одышка
24		Мышцы болят
25	Максимальное усилие	Чувство напряжения в груди
26		Потоотделение +++

Примечание: ¹ — Borg RPE scale (© Gunnar Borg 1970, 1985, 1994, 1998).

Приложение 2

Есть ли у Вас предиабет или сахарный диабет 2 типа?

Опросник для пациентов FINDRISC
(Русскоязычная версия валидирована*)

Инструкция

- Ответьте на все 8 вопросов опросника.
- Для каждого вопроса выберите 1 правильный ответ и отметьте его в соответствующем квадратике.
- Сложите все баллы, соответствующие Вашим ответам на вопросы.
- Используйте Ваш суммарный балл для определения Вашего риска развития сахарного диабета 2 типа или предиабета.
- Передайте заполненный опросник Вашему врачу/медсестре и попросите их объяснить Вам результаты опросника.

1. Возраст

☐ До 45 лет	0 баллов
☐ 45-54 года	2 балла
☐ 55-64 года	3 балла
☐ Старше 65 лет	4 балла

2. Индекс массы тела

Индекс массы тела позволяет выявить наличие у Вас избыточного веса или ожирения. Вы можете подсчитать свой индекс массы тела сами:

Вес _____ кг: (рост _____ м)² = _____ кг/м²

☐ <25 кг/м ²	0 баллов
☐ 25-30 кг/м ²	1 балл
☐ >30 кг/м ²	3 балла

3. Окружность талии

Окружность талии также указывает на наличие у Вас избыточного веса или ожирения.

Мужчины Женщины

<94 см	<80 см	0 баллов
94-102 см	80-88 см	3 балла
>102 см	>88 см	4 балла

4. Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?

☐ Каждый день	0 баллов
☐ Не каждый день	1 балл

5. Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?

Делаете ли Вы физические упражнения по 30 минут каждый день или 3 часа в течение недели?

☐ Да	0 баллов
☐ Нет	2 балла

6. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарства для снижения артериального давления?

☐ Нет	0 баллов
☐ Да	2 балла

7. Обнаруживали ли у Вас когда-либо уровень глюкозы (сахара) в крови выше нормы

(во время диспансеризации, проф. осмотра, во время болезни или беременности)?

☐ Нет	0 баллов
☐ Да	5 баллов

8. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?

☐ Нет	0 баллов
☐ Да: дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры	3 балла
☐ Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок	5 баллов

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Сумма баллов _____

КЛЮЧ К ОПРОСНИКУ

Ваш риск развития сахарного диабета в течение 10 лет составит:

Общее количество баллов	Уровень риска СД 2	Вероятность развития СД 2
<7	Низкий риск	1 из 100, или 1%
7-11	Слегка повышен	1 из 25, или 4%
12-14	Умеренный	1 из 6, или 17%
15-20	Высокий	1 из 3, или 33%
>20	Очень высокий	1 из 2, или 50%

Сокращение: СД — сахарный диабет.

- Если Вы набрали <12 баллов: у Вас хорошее здоровье, и Вы должны продолжать вести здоровый образ жизни.
- Если Вы набрали 12-14 баллов: возможно, у Вас предиабет. Вы должны посоветоваться со своим врачом, как Вам следует изменить образ жизни.
- Если Вы набрали 15-20 баллов: возможно, у Вас предиабет или сахарный диабет 2 типа. Вам желательно проверить уровень глюкозы (сахара) в крови. Вы должны изменить свой образ жизни. Не исключено, что Вам понадобятся и лекарства для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови.
- Если Вы набрали >20 баллов: по всей вероятности, у Вас есть сахарный диабет 2 типа. Вы должны проверить уровень глюкозы (сахара) в крови и постараться его нормализовать. Вы должны изменить свой образ жизни, и Вам понадобятся лекарства для контроля за уровнем глюкозы (сахара) в крови.

Снижение риска возникновения предиабета или сахарного диабета 2 типа

Вы не можете повлиять на свой возраст или наследственную предрасположенность к предиабету и сахарному диабету, но Вы можете изменить Ваш образ жизни и снизить тем самым риск развития этих заболеваний.

Вы можете снизить массу тела, стать более активным физически и потреблять более здоровую пищу. Эти изменения образа жизни особенно необходимы по мере увеличения возраста или при наличии у Вас наследственной отягощенности по сахарному диабету.

Здоровый образ жизни необходим и в том случае, если у Вас уже диагностировали предиабет или сахарный диабет 2 типа.

Для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови, массы тела и уменьшения неблагоприятного прогноза заболевания может понадобиться лекарственная терапия.

* Мустафина С. В., Рымар О. Д., Сазонова О. В. и соавт. Валидизация финской шкалы риска "FINDRISC" на европеоидной популяции Сибири. Сахарный диабет. 2016;19:113-8.

Приложение 3

**Госпитальная шкала тревоги и депрессии
(Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS)**

Данный вопросник поможет нам оценить Ваше состояние. Внимательно прочитав каждое утверждение, отметьте на бланке тот ответ, который наиболее соответствует Вашему состоянию в течение последней недели. Не задумывайтесь долго над ответом: обычно первая реакция является наиболее верной.

Т Я ИСПЫТЫВАЮ НАПРЯЖЕННОСТЬ, МНЕ НЕ ПО СЕБЕ 3 ☐ Все время 2 ☐ Часто 1 ☐ Время от времени 0 ☐ Совсем не испытываю	Д МНЕ КАЖЕТСЯ, ЧТО Я СТАЛ ВСЕ ДЕЛАТЬ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО 3 ☐ Практически все время 2 ☐ Часто 1 ☐ Иногда 0 ☐ Совсем нет
Т Я ИСПЫТЫВАЮ ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ ИЛИ ДРОЖЬ 3 ☐ Очень часто 2 ☐ Часто 1 ☐ Иногда 0 ☐ Совсем не испытываю	Д ТО, ЧТО ПРИНОСИЛО МНЕ БОЛЬШОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ, И СЕЙЧАС ВЫЗЫВАЕТ У МЕНЯ ТАКОЕ ЖЕ ЧУВСТВО 3 ☐ Это совсем не так 2 ☐ Лишь в очень малой степени это так 1 ☐ Наверное, это так 0 ☐ Определенно это так
Т Я ИСПЫТЫВАЮ СТРАХ, КАЖЕТСЯ, БУДТО ЧТО-ТО УЖАСНОЕ МОЖЕТ ВОТ-ВОТ СЛУЧИТЬСЯ 3 ☐ Определенно это так, и страх очень сильный 2 ☐ Да, это так, но страх не очень сильный 1 ☐ Иногда, но это меня не беспокоит 0 ☐ Совсем не испытываю	Д Я НЕ СЛЕЖУ ЗА СВОЕЙ ВНЕШНОСТЬЮ 3 ☐ Определенно это так 2 ☐ Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 ☐ Может быть, я стал меньше уделять этому внимания 0 ☐ Я слежу за собой так же, как и раньше
Т Я ИСПЫТЫВАЮ НЕУСИДЧИВОСТЬ, СЛОВНО МНЕ ПОСТОЯННО НУЖНО ДВИГАТЬСЯ 3 ☐ Определенно это так 2 ☐ Наверное, это так 1 ☐ Лишь в некоторой степени это так 0 ☐ Совсем не испытываю	Д Я СПОСОБЕН РАССМЕЯТЬСЯ И УВИДЕТЬ В ТОМ ИЛИ ИНОМ СОБЫТИИ СМЕШНОЕ 3 ☐ Совсем не способен 2 ☐ Лишь в очень малой степени это так 1 ☐ Наверное, это так 0 ☐ Определенно это так
Т БЕСПОКОЙНЫЕ МЫСЛИ КРУТЯТСЯ У МЕНЯ В ГОЛОВЕ 3 ☐ Постоянно 2 ☐ Большую часть времени 1 ☐ Время от времени и не так часто 0 ☐ Только иногда	Д Я СЧИТАЮ, ЧТО МОИ ДЕЛА (ЗАНЯТИЯ, УВЛЕЧЕНИЯ) МОГУТ ПРИНЕСТИ МНЕ ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ 3 ☐ Совсем так не считаю 2 ☐ Значительно меньше, чем обычно 1 ☐ Да, но не в той степени, как раньше 0 ☐ Точно так же, как и обычно
Т У МЕНЯ БЫВАЕТ ВНЕЗАПНОЕ ЧУВСТВО ПАНИКИ 3 ☐ Очень часто 2 ☐ Довольно часто 1 ☐ Не так уж часто 0 ☐ Совсем не бывает	Д Я ИСПЫТЫВАЮ БОДРОСТЬ 3 ☐ Совсем не испытываю 2 ☐ Очень редко 1 ☐ Иногда 0 ☐ Практически все время
Т Я ЛЕГКО МОГУ СЕСТЬ И РАССЛАБИТЬСЯ 3 ☐ Совсем не могу 2 ☐ Лишь изредка это так 1 ☐ Наверное, это так 0 ☐ Определенно это так	Д Я МОГУ ПОЛУЧИТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ХОРОШЕЙ КНИГИ, РАДИО ИЛИ ТЕЛЕПРОГРАММЫ 3 ☐ Очень редко 2 ☐ Редко 1 ☐ Иногда 0 ☐ Часто

Критерии тревоги/депрессии по HADS

Рассчитывается суммарный показатель по подшкале тревоги (Т) и подшкале депрессии (Д):

0-7 — норма;

8-10 — субклинически выраженная тревога/депрессия;

≥11 — клинически выраженная тревога/депрессия.

Приложение 4

Опросник по состоянию здоровья PHQ-2

ФИО _____ Возраст _____

Как часто Вас беспокоили проблемы <i>за последние 2 недели?</i>	Ни разу	Несколько дней	Более половины времени	Почти каждый день
У Вас был снижен интерес или удовольствие от выполнения ежедневных дел	0	1	2	3
У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности	0	1	2	3

Опросник по состоянию здоровья PHQ-9

ФИО _____ Возраст _____

Как часто Вас беспокоили следующие проблемы за последние 2 недели?	Ни разу	Несколько дней	Более половины времени	Почти каждый день
1 У Вас был снижен интерес или удовольствие от выполнения ежедневных дел	0	1	2	3
2 У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности	0	1	2	3
3 Вам было трудно заснуть или у Вас прерывистый сон, или Вы слишком много спали	0	1	2	3
4 Вы были утомлены или у Вас было мало сил	0	1	2	3
5 У Вас плохой аппетит или Вы переедали	0	1	2	3
6 Вы плохо о себе думали: считали себя неудачником (неудачницей) или были разочарованы, или считали, что подвели семью	0	1	2	3
7 Вам было трудно сосредоточиться на каждодневных делах, таких как чтение газет или просмотр передач	0	1	2	3
8 Вы двигались или говорили так медленно, что другие это отмечали, или наоборот, Вы были настолько суетливы или беспокойны, что двигались гораздо больше обычного	0	1	2	3
9 Вас посещали мысли о том, что Вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-либо вред	0	1	2	3
Суммируйте:				
Итого:				

Итоговая оценка выраженности депрессии по опроснику PHQ-9 (суммарный балл)

Минимальная депрессия	Легкая депрессия	Умеренная депрессия	Тяжелая депрессия	Крайне тяжелая депрессия
1-4 балла	5-9 баллов	10-14 баллов	15-19 баллов	20-27 баллов

Приложение 5

Тест оценки качества жизни больного ХОБЛ CAT (COPD Assessment Test)

Данный тест оценивает качество жизни пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Отметьте кружком один из баллов (от 0 до 5), наиболее соответствующий Вашему самочувствию

Ф.И.О. пациента _____ Дата " ____ " _____ 20__ г.

Результат, соответствующий 0 баллов	Число баллов						Результат, соответствующий 5 баллам
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

Интерпретация CAT-теста

0-10 баллов — незначительное влияние ХОБЛ на качество жизни,

11-20 баллов — умеренное влияние ХОБЛ на качество жизни,

21-30 баллов — выраженное влияние ХОБЛ на качество жизни,

31-40 баллов — очень серьезное влияние ХОБЛ на качество жизни.

Приложение 6

Модифицированная шкала одышки — Modified Medical Research council dyspnea Scale (mMRC)

Ф.И.О. пациента _____ Дата " ____ " _____ 20__ г.

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при очень интенсивной нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 м
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании

Приложение 7

Тактика коррекции ФР у детей с высоким, умеренно высоким и повышенным риском ССЗ

Фактор риска	Оценка и дальнейшие действия	Общие стратегии коррекции			Терапевтические цели в зависимости от категории риска	
		Образ жизни	Фармакотерапия	Высокий риск	Умеренно высокий риск	Повышенный риск
АД	Измерение и интерпретация АД должны производиться с учетом возраста, пола и процентиля роста. При САД или ДАД ≥ 90 -го процентиля необходимо во время того же визита выполнить 2 дополнительных измерения и усреднить результаты. При ненормальных результатах необходимо консультирование по немедикаментозным мероприятиям для коррекции АД и повторный визит для измерения через 1-2 нед. Если АД остается повышенным, необходимо обследование, включающее измерение АД на обеих руках и ногах, СМАД, эхокардиографию и лечение в зависимости от его результатов, категории риска и степени повышения АД.	Рацион с низким содержанием натрия (<2300 мг/сут.), высоким содержанием фруктов, овощей и других источников пищевых волокон, а также постного белка. Исключение напитков с добавленным сахаром. Умеренная или интенсивная ФА ≥ 5 ч/нед.	Выбор антигипертензивного препарата исходя из клинических обстоятельств, в соответствии с применимыми рекомендациями.	Пороговое АД для изменения образа жизни: САД или ДАД ≥ 90 -го процентиля. Пороговое АД для начала фармакотерапии: САД или ДАД ≥ 95 -го процентиля, или $\geq 130/80$ мм рт.ст. (что будет ниже).		
				Фармакотерапию и изменение образа жизни необходимо начать одновременно в течение 1 нед.	При АД в пределах 90-95-го процентиля допустимо изменение образа жизни в течение 1 мес.; если АД будет выше целевого уровня, необходимо начать фармакотерапию. При более высоких исходных значениях АД фармакотерапию и изменение образа жизни необходимо начать одновременно в течение 1 нед.	При АД в пределах 90-95-го процентиля допустимо изменение образа жизни в течение 3 мес.; если АД будет выше целевого уровня, начать фармакотерапию. При более высоких исходных значениях АД фармакотерапию и изменение образа жизни необходимо начать одновременно в течение 1 нед.
				Целевой уровень: САД и ДАД <90 -го процентиля или $<130/80$ мм рт.ст., что будет ниже.		
Липиды: ХС ЛНП	Ежегодный скрининг ХС неЛВП (не натошак). При ОХС $>5,2$ ммоль/л, ЛВП $<1,2$ ммоль/л или ХС неЛВП $>3,8$ ммоль/л определить липидный профиль натошак. При повышении ХС ЛНП — диагностическое обследование и коррекция, исходя из категории риска.	Рацион с высоким содержанием пищевых волокон из фруктов и овощей, цельных злаков, с высоким содержанием ПНЖК и МНЖК кислот, низким содержанием насыщенных жиров и исключением трансжиров. Возможно использование добавок с фитостеролами. Умеренная или интенсивная ФА ≥ 5 ч/нед.	Статины и препараты из дополнительных групп (ингибиторы всасывания холестерина) при отсутствии достижения целевых уровней. При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии — также аферез ЛНП и ингибиторы PCSK9.	Пороговое значение: ХС ЛНП $\geq 3,4$ ммоль/л.	Пороговое значение: ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л.	Пороговое значение: ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л.
				Лечение: Одновременное начало статинов и немедикаментозных мероприятий.	Лечение: Изменение образа жизни на 3 мес., при ХС ЛНП выше целевого начать статины.	Лечение: Изменение образа жизни на 6 мес., при ХС ЛНП выше целевого начать статины.
				Целевой уровень: ХС ЛНП $<2,5$ ммоль/л.	Целевой уровень: ХС ЛНП $<3,4$ ммоль/л.	Целевой уровень: ХС ЛНП $<3,4$ ммоль/л.

Липиды: ТГ	Ежегодный скрининг ХС нелВП (не натошак). При ОХС >5,2 ммоль/л, ЛВП <1,2 ммоль/л или ХС нелВП >3,8 ммоль/л определить липидный профиль натошак. При повышении ТГ — консультирование по изменению образа жизни, повтор анализа через 1-2 нед. Если ТГ остаются повышенными, диагностическое обследование и лечение в зависимости от их уровня. Умеренное повышение ТГ 1,5-4,5 ммоль/л и ХС нелВП <3,8 ммоль/л — изменение образа жизни и повторный анализ через 3 мес. Значительное повышение ТГ >4,5-11,3 ммоль/л или ТГ 1,5-4,5 ммоль/л и ХС нелВП ≥3,8 ммоль/л — лечение в зависимости от категории риска. Тяжелое повышение ТГ >11,3 ммоль/л — одновременное начало изменения образа жизни и омега 3 или других препаратов.	Рацион с ограничением простых углеводов, добавленного сахара, высоким содержанием пищевых волокон из фруктов и овощей, умеренным количеством сложных углеводов, высоким содержанием ПНЖК или МНЖК, без специального ограничения насыщенных жиров. Умеренная или интенсивная ФА ≥5 ч/нед. Снижение МТ при необходимости.	Фенофибрат, добавки с омега-3 в высоких дозах (~4 г/сут. EPA + DHA). Статины при повышении ХС нелВП или апоВ.	Пороговое значение: ТГ >4,5 ммоль/л, или ТГ 1,5-4,5 ммоль/л и ХС нелВП ≥3,8 ммоль/л.		
				Лечение: Изменение образа жизни и фармакотерапия, начинать одновременно.	Лечение: Изменение образа жизни в течение 3 мес., при неэффективности фармакотерапия.	Лечение: Изменение образа жизни в течение 6 мес., при неэффективности — фармакотерапия.
				Целевой уровень: <1,7 ммоль/л и ХС нелВП <3,8 ммоль/л.		
Глюкоза крови (при отсутствии диагноза СД)	Ежегодный скрининг глюкозы натошак или HbA _{1c} . При уровнях глюкозы натошак ≥7,0 ммоль/л или A _{1c} ≥6,5% (соответствует впервые выявленному СД) направить к эндокринологу.	Рацион с ограничением добавленного сахара до ≤5% от общей калорийности, высоким содержанием овощей и фруктов, обогащением ПНЖК и МНЖК, без специального ограничения насыщенных жиров. Умеренная или интенсивная ФА ≥5 ч/нед. Снижение МТ при необходимости.	Метформин	Пороговое значение: глюкоза ≥5,6 ммоль/л или A _{1c} ≥5,7%.		
				Лечение: Консультирование по образу жизни, при недостаточном ответе через 1 мес. направить к эндокринологу.	Лечение: Консультирование по образу жизни, при недостаточном ответе через 3 мес. направить к эндокринологу.	Лечение: Консультирование по образу жизни, при недостаточном ответе через 6 мес. направить к эндокринологу.
				Целевой уровень: глюкоза <5,6 ммоль/л и A _{1c} <5,7%.		
ФА	О ФА следует спрашивать не менее 1 раза в год (организованные занятия спортом, ФА по дороге в школу или детский сад, длительность "экранного времени").	Рекомендовать умеренную или интенсивную активность ≥5 ч в нед. и ≤2 ч/сут. "экранного времени" (не связанного с учебой).	Не применимо	Повторная оценка и консультирование при каждом визите.	Повторная оценка и консультирование каждые 6 мес.	Повторная оценка и консультирование каждые 12 мес.

Питание	Расспрос о привычках питания.	Здоровое питание охватывает следующие характеристики: фрукты и овощи ≥ 4 -5 порций в день, рыба ≥ 2 порций в неделю, натрий ≤ 1500 мг/сут., отсутствие напитков с добавленным сахаром, цельные злаки ≥ 3 порций в день.	Не применимо	Оценка рациона и консультирование при каждом визите.	Оценка рациона и консультирование каждые 6 мес.	Оценка рациона и консультирование каждые 12 мес.
МТ	Расчет процентиля ИМТ, исходя из возраста и пола, при необходимости измерение ОТ. Обучение по ограничению калорийности рациона для ребенка и всей семьи. Повторное консультирование каждые 2-4 нед. в течение 6 мес.	Здоровое питание и ФА (см. выше). При недостаточном ответе направить ребенка для участия в специализированной программе снижения МТ.	Решения о фармакотерапии принимается специалистом по снижению МТ.	Пороговое значение: ИМТ ≥ 95 -ого процентиля.		
				Лечение: Изменение образа жизни, включающее направление к специалисту, может рассматриваться фармакотерапия.	Лечение: Изменение образа жизни, при неэффективности через 3 мес. направление к специалисту.	Лечение: Изменение образа жизни, при неэффективности через 6 мес. направление к специалисту.
				Целевой уровень: ИМТ < 95 -ого процентиля.		
Курение	Скрининг воздействия табака (включая курение сигарет и электронных сигарет, пассивное курение).	Консультирование по снижению воздействия и отказу от курения.	При неэффективности может рассматриваться НЗТ в виде пластыря или жевательной резинки.	Отсутствие воздействия.		

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, МТ — масса тела, нЛВП — не-липопротеиды высокой плотности, НЗТ — никотинзаместительная терапия, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ТГ — триглицериды, ФА — физическая активность, ХС — холестерин, apoB — аполипопротеид В, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Литература/References

https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf



Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Евразийской ассоциации кардиологов, Евразийской ассоциации терапевтов (ЕАТ), Российской ассоциации геронтологов и гериатров

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации (заседание от 27.12.2022г)

Президиум Рабочей группы: Ежов М.В.* , д.м.н. (Москва), Кухарчук В.В., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Сергиенко И.В., д.м.н. (Москва).

Рабочая группа: Алиева А.С., к.м.н. (Санкт-Петербург), Анциферов М.Б., профессор, д.м.н. (Москва), Аншелес А.А., д.м.н. (Москва), Арабидзе Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва), Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва), Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Ахмеджанов Н.М., к.м.н. (Москва), Балахонова Т.В., профессор, д.м.н. (Москва), Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово), Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Бубнова М.Г., профессор, д.м.н. (Москва), Воевода М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Новосибирск), Галстян Г.Р., профессор, д.м.н. (Москва), Галявич А.С., профессор, д.м.н. (Казань), Горнякова Н.Б., к.м.н. (Москва), Гуревич В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Дупляков Д.В., профессор, д.м.н. (Самара), Ерегин С.Я., к.м.н. (Ярославль), Ершова А.И., д.м.н. (Москва), Иртюга О.Б., к.м.н. (Санкт-Петербург), Карпов Р.С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Томск), Карпов Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва), Качковский М.А., профессор, д.м.н. (Самара), Кобалава Ж.Д., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Козиолова Н.А., профессор, д.м.н. (Пермь), Коновалов Г.А., профессор, д.м.н. (Москва), Константинов В.О., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Космачева Е.Д., профессор, д.м.н. (Краснодар), Котовская Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва), Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Мешков А.Н., д.м.н. (Москва), Небиеридзе Д.В., профессор, д.м.н. (Москва), Недогода С.В., профессор, д.м.н. (Волгоград), Обрезан А.Г., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Олейников В.Э., профессор, д.м.н. (Пенза), Покровский С.Н., профессор, д.м.н. (Москва), Рагино Ю.И., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Новосибирск), Ротарь О.П., д.м.н. (Санкт-Петербург), Скибицкий В.В., профессор, д.м.н. (Москва), Смоленская О.Г., профессор, д.м.н. (Екатеринбург), Соколов А.А., профессор, д.м.н. (Москва), Сумароков А.Б., к.м.н. (Москва), Ткачева О.Н., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Филиппов А.Е., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Халимов Ю.Ш., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Шапошник И.И., профессор, д.м.н. (Челябинск), Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Якушин С.С., профессор, д.м.н. (Рязань), Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: дислипидемия, нарушения липидного обмена, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, атеросклероз, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

*Автор, ответственный за переписку:

Ежов Марат Владиславович — д.м.н., Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России (Москва), тел./факс: +7 (495) 414-60-67, e-mail: MVEzhov@cardio.ru

Для цитирования: Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Ткачева О.Н., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ



Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023

The Russian Society of Cardiology (RKO)

With the participation of: The National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA), the Russian Association of Endocrinologists (RAE), the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOKR), the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOT), the Eurasian Association of Cardiologists, the Eurasian Association of Therapists (EAT), the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians

Presidium of the Task Force: Ezhov M. V.*, Kukharchuk V. V., Sergienko I. V.

Task Force: Alieva A. S., Antsiferov M. B., Ansheles A. A., Arabidze G. G., Aronov D. M., Arutyunov G. P., Akhmedzhanov N. M., Balakhonova T. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Voevoda M. I., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Gornyakova N. B., Gurevich V. S., Dedov I. I., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Eregina S. Ya., Ershova A. I., Irtyuga O. B., Karpov R. S., Karpov Yu. A., Kachkovsky M. A., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Konovalov G. A., Konstantinov V. O., Kosmacheva E. D., Kotovskaya Yu. V., Martynov A. I., Meshkov A. N., Nebieridze D. V., Nedogoda S. V., Obrezan A. G., Oleinikov V. E., Pokrovsky S. N., Ragino Yu. I., Rotar O. P., Skibitsky V. V., Smolenskaya O. G., Sokolov A. A., Sumarokov A. B., Tkacheva O. N., Filippov A. E., Halimov Yu. Sh., Chazova I. E., Shaposhnik I. I., Shestakova M. V., Yakushin S. S., Shlyakhto E. V.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: dyslipidemia, lipid metabolism disorders, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, atherosclerosis, atherosclerotic cardiovascular diseases.

*Corresponding author:
MVEzhov@cardio.ru

For citation: Ezhov M. V., Kukharchuk V. V., Sergienko I. V., Alieva A. S., Antsiferov M. B., Ansheles A. A., Arabidze G. G., Aronov D. M., Arutyunov G. P., Akhmedzhanov N. M., Balakhonova T. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Voevoda M. I., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Gornyakova N. B., Gurevich V. S.,

Dedov I. I., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Eregina S. Ya., Ershova A. I., Irtyuga O. B., Karpov R. S., Karpov Yu. A., Kachkovsky M. A., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Konovalov G. A., Konstantinov V. O., Kosmacheva E. D., Kotovskaya Yu. V., Martynov A. I., Meshkov A. N., Nebieridze D. V., Nedogoda S. V., Obrezan A. G., Oleinikov V. E., Pokrovsky S. N., Ragino Yu. I., Rotar O. P., Skibitsky V. V., Smolenskaya O. G., Sokolov A. A., Sumarokov A. B., Tkacheva O. N., Filippov A. E., Halimov Yu. Sh., Chazova I. E., Shaposhnik I. I., Shestakova M. V., Yakushin S. S., Shlyakhto E. V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YWZOWJ

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	253
Термины и определения	254
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний, состояний)	255
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	255
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	255
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	256
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	257
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	257
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	257
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	257
2.1. Критерии установления диагноза	257
2.2. Жалобы и анамнез	258
2.3. Физикальное обследование	258
2.4. Лабораторные диагностические исследования	258
2.5. Инструментальные диагностические исследования	259
2.6. Иные диагностические исследования	260
2.7. Оценка сердечно-сосудистого риска	260
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	261
3.1. Целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности	261
3.2. Немедикаментозное лечение дислипидемии	261
3.3. Медикаментозная терапия дислипидемии	261
3.3.1. Общие принципы медикаментозной терапии	261
3.3.2. Основные классы препаратов для лечения ДЛП	262
3.3.3. Медикаментозная терапия ДЛП для достижения ЦУ ХС ЛНП	264
3.3.4. Медикаментозная терапия ГТГ	265
3.4. Аппаратное лечение дислипидемии	265
3.5. Лечение дислипидемии в отдельных клинических ситуациях	265
3.5.1. СГХС	265
3.5.1.1. Определение. Эпидемиология	265
3.5.1.2. Этиология и патогенез. Генетические основы заболевания	266
3.5.1.3. Диагностические критерии заболевания	266
3.5.1.3.1. Диагностические критерии геСГХС	266
3.5.1.3.2. Диагностические критерии гоСГХС	266
3.5.1.4. Каскадный скрининг	267
3.5.1.5. Лечение	267
3.5.1.5.1. Целевые уровни ХС ЛНП	267
3.5.1.5.2. Медикаментозная терапия	267
3.5.2. ДЛП и СД	267
3.5.3. ДЛП и ХБП	269
3.5.4. ДЛП и ОКС/чрескожные коронарные вмешательства	269
3.5.5. ДЛП у пожилых	269
3.5.6. ДЛП у женщин, при беременности и лактации	270
3.5.7. ДЛП и цереброваскулярная болезнь	270
3.5.8. ДЛП и клапанные пороки сердца	271
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	271
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	271
6. Организация оказания медицинской помощи	273
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	273
7.1. Критерии оценки качества медицинской помощи	273
Литература/References	274
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	279
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	280
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	282
Приложение А3.1. Принципы диагностики и оценки сердечно-сосудистого риска	284
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	287
Приложение Б1. Алгоритм лечения гипертриглицеридемии	287
Приложение Б2. Алгоритмы медикаментозной терапии для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности	288
Приложение Б3.	290
Приложение Б4. Принципы гиполипидемической терапии и диспансерное наблюдение больных с ДЛП	291
Приложение В. Информация для пациентов	293
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	294

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертония
 АД — артериальное давление
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСБ — атеросклеротическая бляшка
 АСТ — аспаргатаминотрансфераза
 АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
 геСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
 ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктаза
 гоСГХС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
 ГТГ — гипертриглицеридемия
 ГХС — гиперхолестеринемия
 ДИ — доверительный интервал
 ДЛП — дислипидемия
 ЕОА — Европейское общество атеросклероза
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИИ — ишемический инсульт
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИМТ — индекс массы тела
 КИ — кальциевый индекс
 КТ — компьютерная томография
 КФК — креатинфосфокиназа
 ЛВП — липопротеиды высокой плотности
 ЛНП — липопротеиды низкой плотности
 Лп(а) — липопротеид(а)
 ЛПЛ — липопротеинлипаза
 ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности
 ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности
 миРНК — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота
 неЛВП — липопротеиды невысокой плотности
 омега-3 ПНЖК — омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты

ОКС — острый коронарный синдром
 ОР — относительный риск
 ОХС — общий холестерин
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 СГХС — семейная гиперхолестеринемия
 СД — сахарный диабет
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ССР — сердечно-сосудистый риск
 ТГ — триглицериды
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФР — факторы риска
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ХМ — хиломикроны
 ХС — холестерин
 ЦУ — целевой уровень
APOB — ген аполипопротеина В
DLCN — Dutch Lipid Clinic Network
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
LDLR — ген рецептора липопротеидов низкой плотности
PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9
SCORE — системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation)

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Термины и определения

Дислипидемии (ДЛП) — состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом и с учетом ценностей и предпочтений пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма¹.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства².

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность³.

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента¹.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности⁴.

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности¹.

Изменение образа жизни — мероприятия, направленные на нормализацию веса и характера питания, двигательной активности, целью которых является снижение сердечно-сосудистого риска (ССР).

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния¹.

Пожилые пациенты — пациенты, которым от 60 до 75 лет.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом⁵.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи¹.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [2].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда, в конкретной ситуации [2].

Хроническая болезнь почек (ХБП) — надпочечное понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение ≥ 3 мес.

Целевой уровень (ЦУ) — уровень того или иного лабораторного, инструментального, клинического показателя, различный для разных групп пациентов с тем или иным заболеванием, достижение которого в процессе лечения позволяет добиться наиболее благоприятного соотношения польза (снижение ССР) — риск (неблагоприятные эффекты).

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

² Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. М., 2009. 316 с.

³ Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.

⁴ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".

⁵ Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия, 1991-96 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний, состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

ДЛП — состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [3].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Первичные ДЛП имеют генетическую природу, развиваются в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным моногенным ДЛП. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующие рецептор липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (*LDLR*), аполипопротеин В-100 (*APOB*) и профермента пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9 (*PCSK9*), сопровождающееся стойким повышением уровня холестерина (ХС) ЛНП и ранним развитием атеросклероза. Заболевание проявляется в виде двух форм: менее тяжелой гетерозиготной и более тяжелой гомозиготной [4]. Но в подавляющем большинстве случаев они развиваются как первичные полигенные ДЛП, т.е. являются следствием сочетания слабых генетических влияний с факторами внешней среды: курением, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни. Наиболее атерогенными ДЛП являются изолированная гиперхолестеринемия (ГХС) (фенотип IIa), представленная семейной и полигенной ГХС, комбинированная гиперлипидемия (различные фенотипы гиперлипидемии в одной семье). Менее атерогенна изолированная гипертриглицеридемия (ГТГ) (фенотип IV или V). ГТГ натошак может быть связана с рядом факторов, внешних и внутренних. К внешним факторам, способствующим развитию ГТГ и, соответственно, высокой ее распространенности в популяции, относятся избыточное питание с преобладанием жирной пищи, простых углеводов с высоким гликемическим индексом (сахар, глюкоза), а также избыточное потребление алкоголя, длительный прием ряда лекарств, в первую очередь глюкокортикоидов, неселективных бета-адреноблокаторов. Вторичная ГТГ встречается значительно чаще первичной и может быть обусловлена в первую очередь инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: сахарным диабетом (СД) 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. К мета-

болическим факторам, способствующим формированию ГТГ, относится низкая активность липолипидических ферментов, в частности, периферической липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая определяется или генетическими особенностями фермента, или повышением содержания в липопротеидах ингибиторов ЛПЛ, в первую очередь апоСIII [5, 6]. Среди первичных причин повышения триглицеридов (ТГ) следует упомянуть наследственные механизмы (гиперпродукция липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени) [7]. Основными причинами вторичных ДЛП являются СД, гипотиреоз, ХБП.

Патогенез атеросклероза, ассоциированного с ДЛП

Атеросклероз проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек (АСБ). Это динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии. Однако со временем атеросклероз прогрессирует, приводя в итоге к клиническим проявлениям заболевания. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифакториальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза "ответ на повреждение" и липидно-инфильтрационная гипотеза. Гипотеза "Ответ на повреждение" ставит во главу угла нарушение целостности эндотелия в качестве иницилирующего фактора атеросклеротического процесса. Факторы, вызывающие повреждение эндотелия, весьма многообразны, но наиболее распространены окись углерода, поступающая в кровь при активном и "пассивном" курении, повышение артериального давления (АД), ДЛП, в особенности ГХС, обусловленная либо семейной предрасположенностью, либо вредными привычками, в первую очередь диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут выступать модифицированные (окисленные, дезаилированные) липопротеиды и целый ряд других, как эндогенных, так и экзогенных факторов. На месте повреждения эндотелия происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и в близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной васкуляризации бляшки из системы *vasa vasorum* адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий (апоплексии) в ней, что, в свою очередь, ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя

сосуда в коронарных артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причем внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается "нормальным", до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит компенсаторные возможности медиального слоя артерии, и не приведет к прогрессирующему сужению ее просвета. Именно на этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза. Кроме того, происходит изменение фенотипа гладкомышечных клеток, который при повреждении сосудистой стенки из сократительного переходит в секреторный с высвобождением провоспалительных цитокинов и активацией молекул адгезии.

Липидная теория атеросклероза предполагает пусковым моментом в развитии атеросклероза инфильтрацию интимы и субэндотелия липидами и липопротеидами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки, происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрывка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение АД, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется в зависимости от локализации либо нестабильной стенокардией, либо инфарктом миокарда (ИМ), либо ишемическим инсультом (ИИ).

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в Российской Федерации (РФ) получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек [8]. Распространенность ГХС (уровень общего ХС (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л) в среднем составила $58,4 \pm 0,34\%$. Существенных различий уровня ХС у мужчин и женщин не выявлено. С возрастом распространенность ГХС увеличивается практически в 2 раза: от $37,7 \pm 0,73\%$ в возрастной группе 25-34 года до $74,5 \pm 0,54\%$ среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет ($p < 0,01$). Независимо от пола среди жителей сельской местности ГХС встречается чаще, чем среди горожан ($63,2 \pm 0,82\%$ и $57,4 \pm 0,38\%$, соответственно, $p < 0,001$). Атерогенные сдвиги в липидном профиле в виде ГХС обусловлены в основном повышенным ($\geq 3,0$ ммоль/л) уровнем ХС ЛНП. Достоверно более высокая распространенность повышенного уровня ХС ЛНП у жителей села по сравнению с горожанами ($62,4 \pm 0,60\%$ vs $59,2 \pm 0,38\%$, $p < 0,05$) обусловлена в основном более высокими значениями этого показате-

ля среди женщин ($61,3 \pm 1,08\%$ vs $56,5 \pm 0,48\%$, $p < 0,05$). Повышенный уровень ТГ обнаружен у $30,2 \pm 0,52\%$ мужчин всей выборки, что достоверно выше, чем у женщин ($20,1 \pm 0,34\%$, $p < 0,0001$). Распространенность высокого уровня ТГ связана с возрастом, особенно это характерно для женщин: $8,8 \pm 0,59\%$ в младшей возрастной группе (25-34 года) и $34,4 \pm 0,71\%$ среди женщин в возрасте 55-64 лет ($p < 0,0001$). В то же время частота ГТГ достоверно выше у мужчин с низким уровнем благосостояния по сравнению с мужчинами с высоким уровнем благосостояния ($30,9 \pm 0,66\%$ vs $23,8 \pm 3,41\%$, $p < 0,05$). У жителей села распространенность ГТГ незначительно, но достоверно выше, чем у горожан ($p < 0,05$ для всех случаев). Низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) (меньше 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин) обнаружен в 19,5% случаев.

Также результаты исследования ЭССЕ-РФ показали, что 23% лиц из популяции имели выраженное повышение уровня ОХС $> 6,2$ ммоль/л, а выраженное повышение уровня ХС ЛНП $> 4,2$ ммоль/л встречалось в 20,6% [140].

Взаимосвязь ДЛП с риском развития сердечно-сосудистых осложнений

Крупнейшим проспективным исследованием было исследование MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). У 361662 обследованных мужчин 35-57 лет были определены основные факторы риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), включая липиды сыворотки крови. Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), с которого регистрируется значительный прирост смертности от ИБС. Абсолютный риск ИБС при самых высоких средне-популяционных значениях ОХС был в 20 раз выше, чем при наиболее низких уровнях, равных 4,7 ммоль/л [9].

Метаанализ 4 проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемское, MRFIT, Coronary Primary Prevention Trial, Lipid Research Clinic) выявил зависимость повышения уровня ХС ЛВП на 1 мг/дл и снижения на 2-3% риска ИБС, независимо от других ФР, включая ХС ЛНП [10].

В метаанализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32% у мужчин и на 76% — у женщин [10]. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study), уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л означает достоверно более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [10]. При достижении ЦУ ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л риск ССО у пациентов с ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л на 64% выше, чем пациентов с ХС ЛВП $\geq 1,4$ ммоль/л [11]. Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже достиг-

нутыми ЦУ ХС ЛНП ($<2,1$ ммоль/л) [12]. Показано, что у пациентов с ТГ $>2,3$ ммоль/л и одновременно ХС ЛВП $<0,8$ ммоль/л риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС ЛВП [12, 13].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E78.0 Чистая гиперхолестеринемия

- Семейная гиперхолестеринемия
- Гиперлипопротеидемия Фредриксона, тип IIa
- Гипер-бета-липопротеидемия
- Гиперлипидемия, группа A
- Гиперлипопротеидемия с липопротеидами низкой плотности

E78.1 Чистая гиперглицеридемия

- Эндогенная гиперглицеридемия
- Гиперлипопротеидемия Фредриксона, тип IV
- Гиперлипидемия, группа B
- Гипер-пре-бета-липопротеидемия
- Гиперлипопротеидемия с липопротеидами очень низкой плотности

E78.2 Смешанная гиперлипидемия

- Обширная или флотирующая бета-липопротеидемия
- Гиперлипопротеинемия Фредриксона, типы IIb или III
- Гипер-бета-липопротеидемия с пре-бета-липопротеидемией
- Гиперхолестеринемия с эндогенной гиперглицеридемией

— Гиперлипидемия, группа C

— Тубоэруптивная ксантома

— Ксантома туберозная

E78.3 Гиперхиломикронемия

- Гиперлипопротеидемия Фредриксона, типы I или V

— Гиперлипидемия, группа D

— Смешанная гиперглицеридемия

E78.4 Другие гиперлипидемии

- Семейная комбинированная гиперлипидемия

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные ДЛП, т.к. в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. В настоящее время ВОЗ принята классификация Fredrickson (1976), согласно которой выделяют несколько ее фенотипов (таблица А3.1, Приложение А3). Следует подчеркнуть, что данная

классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип ДЛП, вне зависимости от того, является ли она приобретенной или наследственной. Классификация также позволяет определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа ДЛП. Так, IIa, IIb и III типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы — "относительно" атерогенными. Классификация наследственных (семейных) ДЛП приведена в таблице А3.5, Приложение А3.1.

Принципы формулировки диагноза

Примеры формулировки диагноза

Гиперлипидемия (Гиперлипопротеидемия — ГЛП) IIa типа. Гиперлипопротеидемия(a).

Смешанная гиперлипидемия.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

К клиническим проявлениям заболевания приводят прогрессия атеросклеротического процесса, вызванного ДЛП. В зависимости от преимущественно пораженного сосудистого бассейна комплекс симптомов и синдромов широко варьирует. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, которая клинически проявляется стенокардией, ИМ, с частым исходом в хроническую сердечную недостаточность. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами его хронической ишемии с последующим развитием атеросклеротической энцефалопатии и/или инсульта. Атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается клинической картиной перемежающей хромоты. При отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Критерии установления диагноза

Диагноз ДЛП на основании значения липидных параметров устанавливается в соответствии с пороговыми значениями, указанными в таблице А3.2, Приложение А3.

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов:

- выявление основных ФР (таблица А3.3, Приложение А3);
- выявление клинических симптомов атеросклероза (данные опроса и осмотра);
- определение липидного профиля (венозная кровь) с расчетом ХС ЛНП, ХС липопротеидов не-высокой плотности (нЛВП);
- оценка ССР по шкале SCORE2;

- исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования).

2.2. Жалобы и анамнез

Многие пациенты с повышенным уровнем липидов сыворотки крови могут не иметь никаких жалоб. Симптомы зависят от локализации атеросклеротического процесса — сосудистого бассейна, который преимущественно вовлечен в процесс. Поражение коронарного русла приводит к появлению болей в левой половине грудной клетки, загрудинной области при физической нагрузке или в покое, нарушениям сердечного ритма (жалобы на неритмичное, резко учащенное сердцебиение или ощущение "замирания", "перебоев в работе сердца"), одышки, отеков нижних конечностей. При локализации атеросклеротического процесса преимущественно в цереброваскулярном бассейне преобладают жалобы на головную боль, субъективное чувство головокружения, снижение памяти, внимания, работоспособности, появление "шума в ушах", "шума в голове". Развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей приводит к перемежающейся хромоте, в тяжелых случаях — появлению интенсивных болей в нижних конечностях в покое, больше в ночное время, в горизонтальном положении пациента (интенсивность болевого синдрома может снижаться после перехода пациента в положение сидя/стоя).

На первом этапе обследования собирается анамнез, во время которого выясняется наличие у пациента ИБС, артериальной гипертензии (АГ), СД, атеросклероза периферических артерий, СГХС, метаболического синдрома, ожирения, ХБП. При сборе семейного анамнеза особое внимание должно уделяться раннему проявлению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у родственников пациента 1-й линии родства.

2.3. Физикальное обследование

Всем пациентам для выявления клинических признаков нарушений липидного обмена и признаков состояний/заболеваний, обусловленных нарушениями липидного обмена, рекомендовано проводить физикальное обследование в объеме: осмотр (липидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет, ксантелазмы, ксантомы); пальпация основных магистральных артерий верхних и нижних конечностей, сонных артерий; определение характера пульса; аускультация сердца и магистральных сосудов; измерение окружности талии [141, 142].

ЕОК/ЕОА нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Ксантомы (*xanthomata*) — это очаговые образования различного цвета (от нормального до желто-коричневого, оранжевого или розового); чаще всего располагаются в области сухожилий, суставов,

на ладонях, стопах, ягодицах, бедрах. Гистологически ксантомы представляют собой скопление ксантомных (пенистых) клеток, клеток-макрофагов, нагруженных липидами. Ксантомные клетки обычно имеют одно ядро, но встречается и многоядерные клетки типа инородных тел (клетки Тунтона); среди них могут быть гистиоциты и лимфоидные клетки. Фиброз обычно не наблюдается. В старых очагах преобладают фибробласты и новообразованные коллагеновые волокна, окружающие группы пенистых клеток. В дальнейшем фиброзная ткань замещает пенистые клетки. Различают 4 клинические разновидности ксантом — плоскую, множественную узелковую (эруптивные ксантомы), туберозную, сухожильную. Плоские ксантомы (*xanthoma planes*) наблюдаются чаще у пожилых людей, представляют собой желтовато-оранжевые плоские или слегка выпуклые полосы в складках ладони и пальцев. Эруптивные ксантомы (син.: *xanthoma papulosum multiplex*, множественные узелковые ксантомы) характеризуются множественными плоскими или полусферическими узелками от 2 до 6 мм в диаметре, желтоватого или желтовато-оранжевого цвета с розово-синюшным венчиком у основания. Элементы высыпаний могут быть рассеянными по всему кожному покрову, но чаще — на разгибательных поверхностях конечностей, в области суставов, спины, ягодиц. Туберозные ксантомы (син.: *xanthoma tuberosum*, туберкулёзная ксантома, узловатая ксантома) встречаются у больных с СГХС в области разгибательных поверхностей коленных и локтевых суставов, на ягодицах. Высыпания симметричны — безболезненные, плотной консистенции узлы величиной от 1,5 до 3,5 см в диаметре, желтоватого цвета с буроватым или синюшным оттенком. Сухожильные ксантомы (син.: *xanthoma tendinea*, ксантома сухожилий) — плотные, медленно увеличивающиеся, опухолевидные образования желтого цвета, располагающиеся в области ахилловых сухожилий и сухожилий разгибателей пальцев.

Ксантелазмы — это плоские, желтые образования на коже век. Величина их колеблется от нескольких миллиметров до 3-5 см и более.

Липидная дуга роговицы имеет диагностическое значение у лиц моложе 40-45 лет.

2.4. Лабораторные диагностические исследования

- Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации ССР по шкале SCORE2 [226].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с дислипидемией рекомендуется лабораторное исследование с определением уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего билирубина в крови, определение активности аланинами-

нотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) в крови и общий (клинический) анализ крови [142].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР С, УДД 5)

- Определение уровня ХС ЛВП в крови рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE2 [226].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР С, УДД 5)

- У всех пациентов старше 40 лет рекомендовано определять уровень ХС ЛНП как главный показатель оценки ССР [14, 15].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР С, УДД 4)

- Пациентам высокого/очень высокого риска рекомендуется, кроме уровня ХС ЛНП, рассчитать ХС неЛВП [226].

ЕОК/ЕОА ІІаС (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ГТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом рекомендовано проводить лабораторную оценку ХС неЛВП — для более точной оценки ССР [15, 16].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР А, УДД 1)

- В случаях, когда трактовка сердечно-сосудистого риска вызывает затруднения (сомнения) в особенности у пациентов с ГТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом рекомендовано лабораторное исследование уровня атерогенного аполипопротеина В100.

ЕОК/ЕОА ІС (УУР С, УДД 5)

- Хотя бы раз в жизни у любого взрослого рекомендовано измерить уровень липопротеида(а) (Лп(а)) в крови. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС (геСГХС).

ЕОК/ЕОА ІІаС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с отягощённым семейным анамнезом рекомендовано измерять уровень Лп(а) в крови. Уровень Лп(а) ≥50 мг/дл ассоциируется с увеличением ССР.

ЕОК/ЕОА ІІаС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Принципы определения уровня липидов сыворотки крови: традиционно образцы крови для анализа липидов берутся натощак, однако последние исследования говорят о том, что колебания концентрации липидов плазмы крови незначительны в зависимости от приема пищи [17, 18]. Однако у лиц с ГТГ забор крови рекомендуется проводить натощак.

Референсный метод определения уровня ХС ЛНП является многостадийным:

- 1) ультрацентрифугирование в плотности 1,006 г/мл в течение 18 ч для удаления липопротеидов, богатых ТГ (хиломикрон (ХМ) и ЛОНП);

- 2) выделение донной фракции (плотности 1,006 г/мл) и преципитация в ней липопротеидов, содержащих апоВ смесью гепарин и $MnCl_2$ для выделения ЛВП;

- 3) определение концентрации ХС в донной фракции и супернатанте референсным методом для определения ХС (модифицированный метод Абеля-Кендалла);

- 4) вычисление ХС ЛНП как разности для значений ХС в донной фракции и ХС ЛВП. Препаративное выделение методом ультрацентрифугирования в солевом растворе определенной плотности позволяет изолировать ЛНП и определить их состав.

Длительность и трудоемкость ультрацентрифугирования привела к разработке методов, более доступных для лабораторной практики. Самым распространенным способом определения уровня ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае необходимо определить уровень ХС, ТГ и ХС ЛВП в крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации липопротеидов, содержащих апоВ (ЛОНП и ЛНП), и вычислить значение концентрации ХС ЛНП по формуле Фридлянда:

$ХС\ ЛНП\ (в\ мг/дл) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/5,$

$ХС\ ЛНП\ (в\ ммоль/л) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2.$

В основе этой формулы лежат два допущения:

- 1) большая часть ТГ плазмы находится в ЛОНП;
- 2) массовое отношение ТГ/ХС в ЛОНП равно 5:1.

Формула Фридлянда позволяет получить значения ХС ЛНП, сопоставимые с полученными референсным методом при ТГ <200 мг/дл, при концентрации 200–400 мг/дл возможна ошибка расчётов. Применение этой формулы при концентрации ТГ >400 мг/дл, наличии ХМ, ДЛП III типа приводит к завышению содержания ХС ЛОНП и занижению ХС ЛНП и не позволяет получить сопоставимые результаты. В настоящее время разработаны прямые методы выделения ЛНП, пригодные для использования в клинико-диагностической лаборатории⁴. Исследовать уровень липидов с целью скрининга для определения риска не обязательно натощак. Однако при таком определении уровня липидов риск может быть недооценен у больных СД, т.к. в одном исследовании пациенты с диабетом имели на 0,6 ммоль/л ниже ХС ЛНП после приема пищи [3]. В последующем, для уточненной и дальнейшей характеристики тяжелых ДЛП, а также для наблюдения пациентов, рекомендуется определять уровень липидов натощак.

- Пациентам с клиническими проявлениями СГХС (ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет, ксантома, ГХС (ХС ЛНП >5 ммоль/л у взрослых, >4 ммоль/л у детей) для установления клинического диагноза СГХС рекомендуется использовать диагностические критерии Голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network — DLCN) (таблица Г1, Приложение Г) [44, 141].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР С, УДД 5)

2.5. Инструментальные диагностические исследования

Неинвазивные методы визуализации могут обнаружить наличие, оценить степень и оценить клинические последствия атеросклеротического повреждения сосудов. Визуализация коронарных артерий

с помощью компьютерной томографии (КТ) сердца и сонных артерий методом дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий являются информативными в выявлении атеросклеротического поражения артерий. Обнаружение кальцификации коронарной артерии с помощью неконтрастной КТ дает хорошую оценку атеросклеротической нагрузки и тесно связано с ССО. КТ-ангиография имеет высокую чувствительность 95-99% и специфичность 64-83% для диагностики ИБС [19]. Для скрининга атеросклероза коронарных артерий может использоваться кальциевый индекс (КИ), определяемый при КТ по Agatston [20]. Это исследование позволяет обеспечить дополнительную стратификацию риска [21], имеет меньшую стоимость, не требует внутривенного введения контрастных веществ (таблица А3.4, Приложение А3.1). Использование КИ улучшает как дискриминацию, так и реклассификацию категории риска [22, 23]. Оценка АСБ в сонной или бедренной артерии с помощью ультразвука является прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий, сравнимым с КИ [24, 25], в то время как измерение толщины интимы-медиа сонной артерии уступает КИ и наличию бляшек в сонной артерии [26, 27] и не используется в качестве стратификатора риска.

У бессимптомных лиц с умеренным риском наличие КИ >100 единиц по Agatston и наличие АСБ в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может перевести их в категорию более высокого риска. При этом КИ невысок и имеет низкую специфичность у пациентов моложе 45 лет с тяжелой СГХС, включая гомозиготную СГХС (гоСГХС).

- Всем пациентам с ДЛП рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий [28].

ЕОК/ЕОА ПаВ (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с выявленными АСБ в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования рекомендовано реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого с целью эффективного управления определяющими риск факторами [28, 29, 44].

ЕОК/ЕОА ПаВ (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с коронарным атеросклерозом и значением КИ >100 единиц по данным КТ сердца рекомендовано реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого с целью эффективной коррекции ФР [27, 30].

ЕОК/ЕОА ПаВ (УУР В, УДД 2)

2.6. Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования в рамках диагностики ДЛП не предусмотрены, возможно расширение диагностических исследований по реше-

нию врача в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента.

2.7. Оценка сердечно-сосудистого риска

- У всех бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП, СГХС, с ХС ЛНП <4,9 ммоль/л рекомендуется проведение скрининга для оценки общего риска с использованием шкалы SCORE2 [44, 226].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентов с установленными ранее ССЗ, СГХС, СД, ХБП 3-5 стадий, очень высоким риском по шкале SCORE2 или уровнем ХС ЛНП ≥4,9 ммоль/л рекомендовано относить к категории высокого или очень высокого риска с целью эффективного управления определяющими ФР [3, 44].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В РФ для расчета риска фатальных и нефатальных ССО в процентах в течение ближайших 10 лет следует использовать шкалу SCORE2 для стран с высоким ССР (таблица Г2, Приложение Г) [226]. Для оценки риска по шкале SCORE2 следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и ХС неЛВП данного пациента. Оценка риска по шкале SCORE2 не рекомендована у лиц с подтвержденным ССЗ, СД, ХБП, с единственным, но выраженным ФР (например, тяжелая АГ), с СГХС. Такие пациенты автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска ССО и требуют интенсивной коррекции ФР. Наличие стеноза >50% в крупных (магистральных) артериях любого сосудистого бассейна по данным любых инструментальных методов исследования, даже в отсутствие клинических симптомов, также переносит пациента в категорию очень высокого риска.

Категории ССР, согласованные со шкалой SCORE2, представлены в таблице Г2 Приложения Г.

Следует обратить особое внимание на выделение внутри категории очень высокого риска категории экстремального риска. К экстремальному риску следует относить: наличие ≥2 ССО в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л.

Под атеросклеротическим ССЗ (АССЗ) подразумевают все проявления ИБС, ИИ или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз артерий нижних конечностей.

- Пациентов с СГХС и АССЗ рекомендовано относить к категории очень высокого риска с целью эффективного управления определяющими ФР [31].

ЕОК/ЕОА IC (УУР В, УДД 2)

- Пациентов с СГХС без АССЗ рекомендовано относить к категории высокого риска с целью эффективного управления определяющими ФР [31].

ЕОК/ЕОА IC (УУР В, УДД 2)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня ССР. Тактика немедикаментозной и медикаментозной терапии суммирована в таблице Б4.1, Приложение Б4.

3.1. Целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности

- У пациентов очень высокого риска рекомендовано достижение ЦУ ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8 ± 4 нед. терапии как для первичной, так и вторичной профилактики ССО [33, 36, 44].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с подтвержденным АССЗ, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально переносимой дозы ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, рекомендован ЦУ ХС ЛНП $<1,0$ ммоль/л [34, 35, 44].

ЕОК/ЕОА IIb (УУР С, УДД 5)

- У пациентов высокого риска рекомендован ЦУ ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного [33, 36, 44].

ЕОК/ЕОА Ia (УУР С, УДД 5)

- У пациентов умеренного риска рекомендован ЦУ ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л для первичной профилактики ССЗ [33, 44].

ЕОК/ЕОА IIa (УУР С, УДД 5)

- У пациентов низкого риска рекомендован ЦУ ХС ЛНП $<3,0$ ммоль/л [36, 44].

ЕОК/ЕОА IIb (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Статины — С10АА ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

3.2. Немедикаментозное лечение дислипидемии

Для профилактики ССЗ доказала свое преимущество диета [37] с высоким уровнем употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. Рекомендуется использовать жиры растительных масел. Такая диета является эффективным средством первичной и вторичной профилактики атеросклероза [39]. В частности, многоцентровое рандомизированное исследование PREDIMED, выполненное в Испании, у лиц из группы высокого риска, но без ССЗ, доказало снижение частоты

основных ССО (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины) на 28-31% при ежедневном употреблении оливкового масла или орехов [40]. Наблюдательные исследования подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы, по крайней мере, дважды в неделю и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в низких дозах в качестве пищевой добавки могут снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта в первичной профилактике без влияния на метаболизм липопротеидов плазмы [41]. Оценка биологически активных добавок и функциональных продуктов питания должна в обязательном порядке включать в себя не только доказательства полезных свойств по влиянию на липидный профиль и атеросклероз, но также и хорошую переносимость. Важным является производственный стандарт для указанных продуктов, гарантирующий стандартизацию и качество. К пищевым добавкам, влияющим на липидный профиль, относится красный дрожжевой рис (монаколин), действие которого, как и статинов, связано с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы. В крупном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС, монаколин снижал частоту ССО на 45% [42]. Гипохолестеринемический эффект (снижение ХС ЛНП на 15-25%) наблюдается при ежедневном приеме монаколина К в дозе 10 мг [43]. Монаколин К можно применять, с учетом доказанной клинической эффективности и безопасности, у лиц низкого и умеренного риска с умеренно повышенным ХС ЛНП и отсутствием показаний для приема статинов. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов и рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов представлены в таблице В1 Приложения В ("Информация для пациентов") и таблице Б4.2 Приложения Б4.

Немедикаментозные методы для снижения ТГ включают в себя снижение избыточной массы тела (индекс массы тела (ИМТ) 20-25 кг/м², окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)), уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), ограничение в потреблении легко всасываемых углеводов [44].

3.3. Медикаментозная терапия дислипидемии

3.3.1. Общие принципы медикаментозной терапии

Комментарии. При планировании гиплипидемической терапии рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- оценить общий риск развития ССЗ;
- обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ;

— определить ЦУ ХС ЛНП в соответствии с категорией риска;

— подсчитать в процентах степень снижения уровня ХС ЛНП, необходимого для достижения целевого значения;

— выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС ЛНП;

— эффективность и переносимость терапии статинами варьируемы, поэтому может потребоваться титрация дозы препарата;

— если монотерапия статином не позволяет достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в т.ч. статина с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб) (у лиц очень высокого риска возможно начать гиполипидемическую терапию сразу с комбинации статина с эзетимибом);

— врачу убедить пациента в необходимости непрерывной (пожизненной) гиполипидемической терапии.

3.3.2. Основные классы препаратов для лечения ДЛП

К средствам, корригирующим ДЛП, относятся статины, эзетимиб, фибраты, другие гиполипидемические средства (эзетимиб, омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты (омега-3 ПНЖК), алирокумаб**, эволокумаб**, инклисиран**).

Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызвали регрессию АСБ. Крупнейший метаанализ 19 исследований с различными статинами показал снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л [45]. Относительное снижение риска при первичной профилактике сопоставимо с таковым во вторичной профилактике. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит не от препарата, а от степени снижения ХС ЛНП. В РФ представлены (в порядке убывания гиполипидемического эффекта) розувастатин в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг, аторвастатин** — 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут., питавастатин — 1, 2 и 4 мг, симвастатин** — 10, 20 и 40 мг. Максимальное снижение ХС ЛНП на 50-55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина**. Статины различаются по своим свойствам всасы-

вания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Всасывание препаратов варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Препараты, потенциально взаимодействующие с статинами, представлены в таблице А3.9, Приложение А1 [46-54]. Важно отметить, что по данным опубликованного в 2014г метаанализа 8 важнейших рандомизированных клинических исследований со статинами (n=38153, 6286 ССО у 5387 человек) была продемонстрирована меньшая частота ССО при уровне ХС ЛНП <1,3 ммоль/л (50 мг/дл). При сравнении с участниками с уровнем ХС ЛНП >4,5 ммоль/л (175 мг/дл) было отмечено прогрессивное снижение относительного риска (ОР) развития ССО в зависимости от уровня ХС ЛНП: 2,0-2,6 ммоль/л (75-100 мг/дл), 1,3-2,0 ммоль/л (50-75 мг/дл) и <1,3 ммоль/л (50 мг/дл): 0,56 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,46-0,67), 0,51 (0,42-0,62) и 0,44 (0,35-0,55), соответственно [55]. В настоящее время для достижения ЦУ ХС ЛНП и снижения риска ССО оправдано использование трех статинов: розувастатина, аторвастатина**, питавастатина.

Фибраты. Механизм их действия заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR α), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат** может использоваться в комбинации со статинами [39]. Фенофибрат** увеличивает синтез апоА1, апоА2, активность ЛПЛ и снижает синтез апоСIII, апоВ100 и концентрацию малых плотных частиц ЛНП на 50%. Это ведет к увеличению уровня ХС ЛВП на 10-30%, ускорению превращения ХМ в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться до 50% [56, 57]. Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат** снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена на 21%, С-реактивного белка на 34% [56, 57].

Ингибиторы абсорбции ХС. Эзетимиб ингибирует всасывание в кишечнике ХС, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание ХС на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1),

эзетимиб снижает количество ХС, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС ЛНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП на 15-22%. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивала дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15-20%. В исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) у пациентов с ХБП было отмечено снижение частоты развития ССЗ в основной группе, получавшей терапию эзетимибом в сочетании с симвастатином** по сравнению с группой, получавшей плацебо, на 17% [58]. Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) — самое крупное и продолжительное рандомизированное клиническое исследование по применению эзетимиба, включившее 18144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) [32]. На момент включения больные не получали эзетимиба или максимальной дозы любого статина, но должны были иметь относительно невысокий уровень ХС ЛНП (1,3-3,2 ммоль/л или 50-125 мг/дл). Период наблюдения за больными достигал 7 лет. Через 1 год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группе эзетимиба составил 1,4 ммоль/л (54 мг/дл), что на 0,4 ммоль/л (14 мг/дл) меньше, чем в группе симвастатина**. В группе комбинированного лечения было продемонстрировано значимое снижение суммарного количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% (ОР 0,936; 95% ДИ 0,89-0,99, $p=0,016$), снижение абсолютного риска — на 2,0% [32]. Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь ЦУ даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9) алирокумаб и эволокумаб** (по АТХ — C10AX Другие гиполипидемические средства)** являются ингибиторами (моноклональными антителами к PCSK9 — белку, контролирующему экспрессию рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов [59]. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС ЛНП в плазме крови [60]. Алирокумаб** в дозировках 75 и 150 мг и эволокумаб** в дозировке 140 мг подкожно с частотой введения 1 раз в 2 нед. в клинических исследованиях показали возможность снижения уров-

ня ХС ЛНП на 60% и риска ССО на 15% у больных с АССЗ в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной терапией статинами. Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) включило 27564 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22040 пациентов (81%) в прошлом перенесли ИМ (из них 5500 в сроки от 4 нед. до 1 года перед включением в исследование), у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) — периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали статины в режиме высокой интенсивности и 30,4% — умеренной интенсивности, у 5,1% дополнительно к статину назначали эзетимиб. Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволокумаб** подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 нед. или 420 мг в мес., тогда как пациентам в группе контроля на протяжении исследования подкожно вводили плацебо [34]. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба**: уровень ХС ЛНП снизился на 59% с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом** на сердечно-сосудистые исходы: частота событий, оцениваемых по первичной конечной точке, в группе эволокумаба** была ниже на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,79-0,92, $p<0,001$), а по вторичной точке — ниже на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,73-0,88, $p<0,001$), чем в группе плацебо. Чуть позднее были представлены результаты дополнительного, заранее спланированного анализа, целью которого было определение связи между границами и степенью снижения уровня ХС ЛНП и частоты ССО [61]. В этот анализ были включены 25982 человека (94% от общего количества рандомизированных, 13013 — на эволокумабе**, 12969 — плацебо). Их ранжировали по уровню достигнутого к 4-й нед. лечения ХС ЛНП на 5 подгрупп: $<0,5$ ммоль/л ($n=2669$), $0,5-1,3$ ммоль/л ($n=8003$), $1,4-1,8$ ммоль/л ($n=3444$), $1,9-2,6$ ммоль/л ($n=7471$), $>2,6$ ммоль/л ($n=4395$). Было отмечено, что при снижении ХС ЛНП вплоть до $0,2$ ммоль/л ($7,7$ мг/дл) уменьшается частота ССО без увеличения риска нежелательных явлений. Однако статистически значимое снижение частоты событий из первичной и вторичной конечных точек было показано только в первых двух подгруппах низких значений ХС ЛНП, т.е. менее $0,5$ и $1,3$ ммоль/л: на 24% и 15% (ОР 0,76 ($0,64-0,90$) и 0,85 ($0,76-0,96$)) для первичной точки и на 31% и 25% ($0,69$ ($0,56-0,85$)) и ($0,75$ ($0,64-0,86$)) для вторичной точки, соответственно. В связи с этими данными авторы отметили целесообразность пересмотра ЦУ ХС ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого ССР. Исследование ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular

Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов с перенесенным 1-12 мес. назад ОКС продемонстрировало, что алирокумаб** статистически значимо снижает риск крупных сердечно-сосудистых событий. Они отмечались у 903 пациентов (9,5%) в группе терапии препаратом алирокумаб** и у 1052 пациентов (11,1%) в группе плацебо, что соответствует снижению ОР на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78-0,93, $p < 0,001$). Кроме того, на фоне алирокумаба** снижался риск смерти от всех причин на 15%. У пациентов с исходно более высоким уровнем ХС ЛНП (≥ 100 мг/дл/2,6 ммоль/л) при применении алирокумаба** отмечалось более выраженное снижение риска сердечно-сосудистых событий на 24% ниже (ОР 0,76, 95% ДИ 0,65-0,87), а смерти от всех причин — на 29% (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56-0,90), в сравнении с плацебо [35].

Инклисиран** — это химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК). В гепатоцитах инклисиран** использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови [145-148]. Инклисиран** вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем 2 раза в год.

В группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease) 9, 10, 11 была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая эффективность инклисирана** для следующих групп пациентов: СГХС, АССЗ и эквиваленты ССР, такие как СД 2 типа, СГХС или 10-летний риск ССО $\geq 20\%$ по Фрамингемской шкале или эквивалентной ей. Было установлено, что назначение инклисирана приводит к снижению уровня ХС ЛНП у указанных категорий больных на 50-58% как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [149, 150]. Профиль безопасности инклисирана** сопоставим с плацебо [149, 150], не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения [44]. В метаанализе по результатам трех рандомизированных клинических исследований было показано снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24% (отношение рисков 0,76, 95% ДИ 0,61-0,92) [225].

Омега-3 ПНЖК в соответствии с современными воззрениями являются основными препаратами для снижения уровня ТГ. Недавно завершившееся исследование REDUCE-IT (Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia) с участием 8179 пациентов доказало влияние омега-3 ПНЖК на твердые конечные точки [62]. Критериями вклю-

чения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 типа + >1 ФР, уровень ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и $<5,6$ ммоль/л, достигнутый ЦУ ХС ЛНП $>1,03$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ИИ, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение ОР развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% ($p < 0,001$), в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (форма эйкозопентаеновой кислоты 4 г/сут.) в сравнении с плацебо. Таким образом, омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, могут использоваться для терапии ГТГ в дозе 2-4 г/сут.

Сравнение эффективности статинов, фибратов и эзетимиба представлено в таблице А3.10, Приложение А3.1.

Сводные данные по эффективности, дозам, побочным эффектам гиполипидемических препаратов приведены в таблице А3.11, Приложение А3.1.

3.3.3. Медикаментозная терапия ДЛП для достижения ЦУ ХС ЛНП

- Всем пациентам с ДЛП рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения ЦУ ХС ЛНП [33, 63, 64].

Комментарий: дозы статинов для интенсивного и умеренного снижения ХС ЛНП приведены в таблице А3.13, Приложение А3.1. При непереносимости высокоинтенсивной терапии статинов следует рассмотреть снижение дозы препарата с последующей переоценкой переносимости.

ЕОК/ЕОА IА (УУР В, УДД 1)

- Пациентам, не достигшим ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в т.ч. статин с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб) [32].

ЕОК/ЕОА IВ (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с очень высоким риском и недостижением ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб** (**ЕОК/ЕОА IА**), эволокумаб** (**ЕОК/ЕОА IА**) или инклисиран** (**ЕОК/ЕОА нет**) с целью вторичной профилактики ССЗ [34, 35, 61, 218].

(УУР А, УДД 1)

- В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных очень высокого риска ($>4,0$ ммоль/л) рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб) [219].

ЕОК/ЕОА нет (УУР А, УДД 1)

• В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска ($>5,0$ ммоль/л) рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина максимально переносимой дозе + эзетимиб + ингибитора PCSK9: алирокумаба** (ЕОК/ЕОА IА), эволокумаба** (ЕОК/ЕОА IА) или инклисирана** (ЕОК/ЕОА нет) [218, 220, 221, 227].

(УУР А, УДД 1)

• У пациентов с очень высоким риском, без СГХС и недостижением ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина с/без эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб**, эволокумаб** или инклисиран** [34, 35, 61, 218] с целью первичной профилактики ССЗ.

ЕОК/ЕОА ПЬС (УУР А, УДД 2)

• Пациентам с непереносимостью любой дозы статина рекомендован прием эзетимиба¹ [1].

ЕОК/ЕОА ПаС (УУР А, УДД 2)

• Пациентам с непереносимостью любой дозы статина, которые на фоне приема эзетимиба не достигли ЦУ ХС ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба**, эволокумаба** или инклисирана** [65-67, 218].

ЕОК/ЕОА ПЬС (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Степень снижения уровня ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии указан в таблице А3.11, Приложение А3.1. Алгоритмы медикаментозной терапии достижения ЦУ ХС ЛНП приведены в Приложении Б2.

3.3.4. Медикаментозная терапия ГТГ

• Пациентам любой категории риска рекомендован ЦУ ГТГ $<1,7$ ммоль/л [11, 144, 151].

ЕОК/ЕОА ПаС (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Важными причинами остаточного риска являются высокий уровень ГТГ и низкий уровень ХС ЛВП в плазме крови. Даже при достижении ЦУ ХС ЛНП у пациентов сохраняется остаточный риск ССО. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study), уровень ГТГ $<1,7$ ммоль/л (<150 мг/дл) указывает на более низкий риск ССО, более высокие уровни указывают на необходимость поиска причин повышения уровня ГТГ. Повышенные уровни ГТГ и низкий уровень ХС ЛВП синергично увеличивают риск ССО у пациентов с уже достигнутыми ЦУ ХС ЛНП [15, 144, 151].

• Пациентам высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статином уровня ГТГ 1,7-2,3 ммоль/л, рекомендовано добавить препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза/сут. [62].

ЕОК/ЕОА ПаВ (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с уровнем ГТГ $>2,3$ ммоль/л на терапии статином рекомендовано добавить фенофибрат** (предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин + фенофибрат)) или пре-

парат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза/сут. [62, 71-73].

Комментарии. В исследовании ECLIPSE-REAL к концу 12 нед. терапии комбинацией фенофибрата** и статина значительно снизили ОХС, ГТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, но более значимым и статистически значимым снижением было в группе, получавшей комбинацию розувастатина и фенофибрата** [152-154].

ЕОК/ЕОА ПаВ (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с уровнем ГТГ $>5,0$ ммоль/л рекомендовано назначить фенофибрат** и препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза/сут. [217].

ЕОК/ЕОА ПаВ (УУР В, УДД 2)

Алгоритм выбора медикаментозной терапии ГТГ представлен в Приложении Б1.

3.4. Аппаратное лечение дислипидемии

Экстракорпоральные методы удаления атерогенных липопротеидов назначаются пациентам, у которых после 6 мес. комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Помимо этого, плазмаферез, плазмасорбция проводятся по следующим показаниям: гоСГХС и ХС ЛНП $>7,8$ ммоль/л или геСГХС и ХС ЛНП $>7,8$ ммоль/л + 1 дополнительный фактор ССР, или геСГХС и ХС ЛНП $>5,0$ ммоль/л + 2 ФР или уровень Лп(а) >50 мг/дл; геСГХС и ХС ЛНП $>4,1$ ммоль/л у лиц очень высокого риска; СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске ССО [3].

Плазмаферез, плазмасорбция проводятся ежедневно или 1 раз в 2 нед. Во время процедуры из плазмы крови пациента удаляется до 80% уровня ХС ЛНП, при этом концентрация уровня ХС ЛНП в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70-80%. В настоящее время существует ряд методов плазмафереза, плазмасорбции ХС ЛНП: каскадная плазмофильтрация, гепарин-преципитация ЛНП (HELP), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция ЛНП.

Плазмаферез, плазмасорбция проводятся только в специализированных отделениях больниц и клиник.

Показания к ЛНП и Лп(а) плазмаферезу, плазмасорбции приведены в таблице А3.12, Приложение А3.1.

3.5. Лечение дислипидемии в отдельных клинических ситуациях

3.5.1. СГХС

3.5.1.1. Определение. Эпидемиология

СГХС — генетически детерминированное моногенное нарушение липидного обмена с преимущественно аутомно-доминантным типом наследования, сопро-

обладающее значительным повышением уровня ХС ЛНП в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте [4, 196]. Различают две формы: геСГХС и гоСГХС. В структуре моногенных ДЛП геСГХС занимает первое место по распространенности и составляет в среднем 1 на 200-250 человек [4, 196]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в ряде регионов Российской Федерации, распространенность геСГХС колеблется от 1:108 до 1:173 лиц [197]. ГоСГХС встречается значительно реже, распространенность составляет 1 случай на 160-300 тыс. населения Европы [198].

3.5.1.2. Этиология и патогенез. Генетические основы заболевания

Развитие СГХС обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов, в результате которых нарушается захват клетками ЛНП-частиц и в крови повышается уровень ХС ЛНП [199, 200].

Самая частая генетическая причина СГХС — мутация в гене рецептора ЛНП (*LDLR*), который расположен главным образом на поверхности гепатоцитов и играет ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛНП-частиц [201, 202]. На сегодняшний день известно >1600 мутаций *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора и вызывать развитие СГХС. Мутации в гене *LDLR* обуславливают от 85 до 90% случаев СГХС [203].

Вторая по частоте причина — мутация в гене апо-липопротеина В (*APOB*), кодирующего апобелок В100, входящий в состав ЛНП-частиц и ответственный за связывание ЛНП с рецептором. В результате изменений в гене половина ЛНП-частиц не способна связаться с ЛНП-рецептором [204]. Мутации гена *APOB* обеспечивают от 5 до 10% случаев СГХС [205]. Показано, что носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ОХС и ХС ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *APOB* [206].

Третий ген, мутации в котором способны приводить к развитию СГХС, — это ген, кодирующий *PCSK9* — сериновую протеазу, участвующую в разрушении ЛНП-рецептора [215-218]. Мутации гена *PCSK9* обеспечивают меньше 5% случаев СГХС [203]. Уровни ХС ЛНП у носителей миссенс-мутаций *PCSK9* очень варьируют от относительно умеренных до очень высоких [207].

3.5.1.3. Диагностические критерии заболевания

Потенциальную вероятность наличия СГХС необходимо оценивать в случаях [201, 212]:

— ОХС ≥ 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥ 5 ммоль/л без терапии для взрослых и ОХС $> 6,7$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л у детей;

— Ранний дебют ССЗ атеросклеротического генеза (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет);

— Кожные/сухожильные ксантомы;

— Случай внезапной сердечной смерти члена семьи.

С учетом генетической предрасположенности быстрая прогрессия атеросклероза у пациентов с СГХС приводит к раннему дебюту ССЗ атеросклеротического генеза, чаще всего — ИБС. Длительное бессимптомное течение заболевания диктует необходимость опираться в первую очередь на лабораторные показатели и семейный анамнез при выявлении новых случаев СГХС для своевременного старта терапии в зоне первичной профилактики.

Для клинической диагностики заболевания целесообразно использование специализированных критериев, разработанных для взрослых и детей с геСГХС и для пациентов с гоСГХС. Крайне важно проведение дообследования с целью исключения вторичных ДЛП и их вклада в повышенные значения ХС ЛНП у лиц с подозрением на СГХС.

3.5.1.3.1. Диагностические критерии геСГХС

• Для диагностики геСГХС у взрослых пациентов 18 лет и старше рекомендовано использовать диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) — шкалы Голландских липидных клиник (таблица Г1, Приложение Г) [44, 211].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе. Внутри группы баллы не суммируются, учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп. В соответствии с набранной суммой баллов геСГХС может быть определенной, вероятной или возможной. При этом диагноз геСГХС выставляется только при наличии определенной или вероятной формы. Для определения 95-го перцентиля уровня ХС ЛНП в зависимости от пола и возраста следует использовать значения, приведенные в таблице А3.6 Приложения А3.1 (популяционные показатели ХС ЛНП в зависимости от пола и возраста, по данным исследования ЭССЕ-РФ) [140].

Для диагностики геСГХС у взрослых пациентов 18 лет и старше только в случаях отсутствия возможности определения ХС ЛНП, а также у детей рекомендовано использовать диагностические критерии Simon Broome Registry — Саймона Брума (таблица А3.7, Приложение А3.1) [211, 213].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

Диагноз геСГХС выставляется в случае соответствия пациента критериям определенного или вероятного диагноза СГХС.

3.5.1.3.2. Диагностические критерии гоСГХС

Для диагностики гоСГХС и у взрослых, и у детей рекомендовано использовать критерии, предложен-

ные экспертами Европейского общества по атеросклерозу (ЕОА) (таблица А3.8, Приложение А3.1) [198].

ЕОК/ЕОА IC (УУР А, УДД 3)

Согласно данным критериям, диагноз гоСГХС выставляется у детей и взрослых при наличии одного из двух условий.

Таким образом, диагностика СГХС возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям, однако выявление конкретной мутации существенно облегчает постановку диагноза СГХС и последующее проведение каскадного скрининга, а также позволяет точнее стратифицировать ССР [222].

- Выполнение молекулярно-генетического исследования для верификации СГХС показано лицам с суммой баллов ≥ 6 согласно клиническим критериям DLCN или при постановке диагноза геСГХС согласно критериям Саймона Брума [215, 216].

ЕОК/ЕОА IC (УУР А, УДД 2)

3.5.1.4. Каскадный скрининг

- Каскадный скрининг рекомендован к проведению родственникам первой, второй и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленным диагнозом СГХС, а в случае, если у пробанда выявлен патогенный или вероятно-патогенный вариант нуклеотидной последовательности генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* — проведение генетического каскадного скрининга у родственников пробанда с целью определения у них наличия или отсутствия данного генетического варианта. При подтверждении наличия патогенных или вероятно-патогенных вариантов у родственника рекомендовано выставление диагноза СГХС, даже если уровень ХС ЛНП ниже диагностических значений согласно клиническим критериям [211, 213].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

3.5.1.5. Лечение

3.5.1.5.1. Целевые уровни ХС ЛНП

- У пациентов очень высокого риска с СГХС рекомендовано достижение ЦУ ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного для первичной профилактики ССО [31, 37, 44].

ЕОК/ЕОА IIaC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов очень высокого риска с СГХС и АССЗ рекомендовано достижение ЦУ ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного для вторичной профилактики ССО [31, 37].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов высокого риска с СГХС рекомендовано достижение ЦУ ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного [33, 36, 44].

ЕОК/ЕОА IA (УУР С, УДД 5)

3.5.1.5.2. Медикаментозная терапия

Гиполипидемическую терапию рекомендовано инициировать сразу после установления диагноза.

Всем пациентам с СГХС рекомендована стартовая терапия статином в дозах, необходимых для достижения ЦУ ХС ЛНП [33, 63, 64].

ЕОК/ЕОА IA (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Дозы статинов для интенсивного и умеренного снижения ХС ЛНП приведены в таблице Б3.2, Приложение Б3. При непереносимости высокоинтенсивной терапии статинами следует рассмотреть снижение дозы препарата с последующей переоценкой переносимости.

Пациентам, не достигшим ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина, рекомендуется комбинированная терапия статином с эзетимибом предпочтительно в одной таблетке (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб) [32].

ЕОК/ЕОА IB (УУР А, УДД 2)

У пациентов с очень высоким риском и недостижением ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб** (**ЕОК/ЕОА IA**), инклисиран** (**ЕОК/ЕОА нет**) или эволокумаб** (**ЕОК/ЕОА IA**) с целью вторичной профилактики ССЗ [34, 35, 61, 218].

(УУР А, УДД 2)

Пациентам с непереносимостью любой дозы статина рекомендован прием эзетимиба для достижения ЦУ ХС ЛНП [65, 66].

ЕОК/ЕОА IIaC (УУР А, УДД 2)

Пациентам с непереносимостью любой дозы статина, которые на фоне приема эзетимиба не достигли ЦУ ХС ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба** (**ЕОК/ЕОА IIbC**), инклисирана** (**ЕОК/ЕОА нет**) или эволокумаба** (**ЕОК/ЕОА IIbC**) [65–68, 218].

(УУР А, УДД 1)

Пациентам очень высокого риска с СГХС, если не достигнут ЦУ ХС ЛНП на максимально переносимых дозах статина в комбинации с эзетимибом, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба** (**ЕОК/ЕОА IC**), инклисирана** (**ЕОК/ЕОА нет**) или эволокумаба** (**ЕОК/ЕОА IC**) [4, 68, 69, 218, 222].

(УУР А, УДД 1)

3.5.2. ДЛП и СД

- У пациентов с СД 2 типа и категории очень высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$ и $< 1,4$ ммоль/л [33, 74, 75].

ЕОК/ЕОА IA (УУР В, УДД 1)

- У пациентов с СД 2 типа и категории высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$ и $< 1,8$ ммоль/л [44, 74].

ЕОК/ЕОА IA (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с СД 1 типа и высоким/очень высоким риском рекомендована терапия статином [44, 76].

ЕОК/ЕОА IА (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с СД, которым начата терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, но ЦУ ХС ЛНП не достигнут, рекомендована интенсификация терапии [44].

ЕОК/ЕОА IIаС (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с СД 2 типа, на фоне терапии статином, но с уровнем ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л, рекомендовано добавление фенофибрат** к терапии статином, предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин + фенофибрат) [73].

ЕОК/ЕОА IIаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Длительное наблюдение за больными СД на фоне комбинированной терапии фенофибратом** и статином позволило доказать состоятельность такой стратегии в плане долгосрочного прогноза — выявлено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности. На протяжении всех трех временных срезов было получено достоверное снижение количества больших ССО на 34–36% [227].

• Пациентам с СД, у которых после интенсификации терапии статином ЦУ ХС ЛНП не достигнут, рекомендовано к статину добавить эзетимиб [32, 77], в т.ч. статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб).

ЕОК/ЕОА IА (УУР А, УДД 2)

• Рекомендуется назначение других гиполипидемических средств, таких как ингибиторы PCSK9 — алирокумаба**, эволокумаба** или инклисирана** всем пациентам с СД 2 типа высокого и очень высокого ССР с недостаточным снижением ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба для достижения ЦУ ХС ЛНП и снижения риска ССО [44, 214].

ЕОК/ЕОА IА (УУР С, УДД 5)

• Пациенткам с СД до наступления менопаузы и планирующим беременность или не принимающим контрацептивы не рекомендована терапия статином [3, 44].

ЕОК/ЕОА IIIС (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа в возрасте ≤ 30 лет с повреждением органов-мишеней и/или ХС ЛНП $> 2,5$ ммоль/л рекомендована терапия статином [3, 44, 75].

ЕОК/ЕОА IIbС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Согласно Российским рекомендациям по лечению СД 2019г (IX пересмотр), рекомендация ESC по лечению дислипидемии 2019г, терапию ACC3 в сочетании с СД 2 типа следует начинать с ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа или с аналогов глюкагоноподобного пептида-1. У пациентов с СД 2 типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий ССР, в качестве гипогликемической терапии рекомендованы эмпаглифлозин** для снижения риска

новых сердечно-сосудистых событий или дапаглифлозин** для снижения риска госпитализаций по причине сердечной недостаточности [81].

Для ведения пациентов с ССЗ с целью снижения ССР рекомендуются:

1. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа: эмпаглифлозин**, дапаглифлозин**. Аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1): лираглутид, дулаглутид, семаглутид.

2. Бигуаниды: метформин** (как препарат второго ряда).

Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа

По итогам исследования EMPA-REG Outcome было на фоне эмпаглифлозина** продемонстрировано снижение частоты достижения первичной конечной точки на 14% ($p=0,038$), при этом результаты по каждому из компонентов комбинированной точки были различными: общая смертность снизилась на 32% ($p<0,001$), сердечно-сосудистая смертность — на 38% ($p<0,0001$) [78].

Аналоги ГПП-1. В 2016г опубликованы результаты исследования LEADER, посвященного эффективности и безопасности лираглутида. Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в 410 центрах 32 стран и включало 9340 пациентов, из которых 4668 были рандомизированы в группу лираглутида, 4672 — в группу плацебо. Частота сердечно-сосудистой смерти была ниже в группе лираглутида (4,7%), чем в группе плацебо (6,0%, ОР 0,78, 95% ДИ 0,66–0,93, $p=0,007$), общей смертности — 8,2% и 9,6%, соответственно (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74–0,97, $p=0,02$). Было продемонстрировано снижение риска достижения первичной комбинированной тройной конечной точки на 13%, сердечно-сосудистой смерти — на 22%, комбинированной конечной точки (коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) — на 20%, риска смерти от всех причин — на 15%, увеличение времени до наступления микрососудистого события (нефропатии) — на 22% [79]. Влияние терапии семаглутидом на сердечно-сосудистые исходы изучалось в исследовании SUSTAIN-6. 3297 пациентов с СД 2 типа и высоким ССР были рандомизированы в группы семаглутида (0,5 или 1 мг 1 раз в нед.) или плацебо в дополнение к стандартной противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии. У 83% включенных пациентов было установлено наличие ССЗ и/или ХБП III–V стадии. Срок наблюдения составил 104 нед. Выявлено уменьшение риска комбинированной тройной конечной точки на фоне приема семаглутида на 26%, инсультов на 38%, при этом препарат не уменьшал частоты общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [80].

Для снижения количества ССО и улучшения прогноза больных СД 2 типа рекомендуется отдавать

приоритет препаратам с подтвержденными сердечно-сосудистыми преимуществами. С учетом имеющихся доказательств благоприятного влияния эмплаглифлозина** и лираглутида на ССО, данные препараты следует рассматривать, наряду с метформином**, в качестве первой линии терапии больных СД 2 типа высокого и очень высокого риска. При наличии ХСН предпочтение отдается эмплаглифлозину**.

- У пациентов с СД 2 типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий ССР, в качестве гипогликемической терапии рекомендованы эмплаглифлозин** или дапаглифлозин** для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий [81].

ЕОК/ЕОА IА (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с СД 2 типа и ССЗ в качестве гипогликемической терапии рекомендован эмплаглифлозин** для снижения риска смерти [81].

ЕОК/ЕОА IВ (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с СД 2 типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий ССР, в качестве гипогликемической терапии рекомендован лираглутид для снижения риска как новых ССО, так и риска смерти [79].

ЕОК/ЕОА IВ (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с СД 2 типа без ССЗ рекомендован метформин** для снижения ССР [82].

ЕОК/ЕОА IIаС (УУР А, УДД 2)

3.5.3. ДЛП и ХБП

На начальных стадиях ХБП повышены уровни ТГ, а уровни ХС ЛВП снижены. Для ХБП характерен увеличение уровня Лп(а). Пациенты с ХБП 3–5-й стадии имеют высокий или очень высокий ССР [83, 84].

- У диализ-независимых пациентов ХБП 3–5-й стадии рекомендуется применение статина или комбинации статин/эзетимиб [85–88].

ЕОК/ЕОА IА (УУР В, УДД 1)

- У пациентов с ХБП 5-й стадии с АССЗ, уже получающих статин, эзетимиб, или комбинацию статин/эзетимиб, при начале диализа, рекомендовано продолжить исходную гиполипидемическую терапию [85, 86, 89–91].

ЕОК/ЕОА IIаС (УУР В, УДД 1)

- Пациентам с ХБП 1–4 стадии и уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л рекомендовано рассмотреть назначение омега-3 ПНЖК с целью снижения уровня ТГ [155–158].

ЕОК/ЕОА IIаВ (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с диализ-зависимой ХБП, и не имеющих АССЗ, не рекомендуется начало терапии статином [92, 93].

ЕОК/ЕОА IIIА (УУР А, УДД 2)

3.5.4. ДЛП и ОКС/чрескожные коронарные вмешательства

- У всех пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний или установленной непереносимости

рекомендовано начать или продолжить терапию статином в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходных значений ХС ЛНП [94, 95].

ЕОК/ЕОА IА (УУР А, УДД 2)

- Всем пациентам через 4–6 нед. после ОКС рекомендовано оценить достижение целевых показателей ХС ЛНП (снижение на 50% от исходного и $< 1,4$ ммоль/л), безопасность терапии статином и, при необходимости, скорректировать дозы препаратов [3, 44, 94, 95, 158].

ЕОК/ЕОА IIаС (УУР А, УДД 1)

- Пациентам, через 4–6 нед. после ОКС, не достигшим целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статином, рекомендована комбинация статина с эзетимибом [32], в т.ч. статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб).

ЕОК/ЕОА IА (УУР А, УДД 2)

- Пациентам после ОКС при недостижении целевых уровней ХС ЛНП через 4–6 нед. на фоне максимально переносимых доз статином с и без эзетимиба рекомендовано присоединение алирокумаба** или эволокумаба** [35, 44].

ЕОК/ЕОА IВ (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с противопоказаниями к терапии статином или подтвержденной непереносимостью статинов рекомендована терапия эзетимибом [65, 66].

ЕОК/ЕОА IIаС (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с ОКС, которые при поступлении имеют уровень ХС ЛНП выше целевого, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статина и эзетимибом, рекомендовано раннее назначение (во время госпитализации в связи с коронарным событием) алирокумаба** или эволокумаба** [96, 97].

ЕОК/ЕОА IIаС (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Если на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛНП остается значительно повышенным ($> 2,5$ ммоль/л), можно рассмотреть блокаторы PCSK9 без предварительного применения эзетимиба.

3.5.5. ДЛП у пожилых

- У пожилых лиц с АССЗ рекомендована терапия статином так же, как и у более молодых пациентов [98].

ЕОК/ЕОА IА (УУР А, УДД 1)

- У пожилых лиц при наличии высокого и очень высокого риска для первичной профилактики рекомендована терапия статином [98].

ЕОК/ЕОА IА (УУР А, УДД 1)

- Пациентам старше 75 лет при наличии высокого и очень высокого риска для первичной профилактики рекомендована терапия статином [98].

ЕОК/ЕОА IIаВ (УУР А, УДД 1)

- У пожилых пациентов при наличии потенциального риска лекарственного взаимодействия ре-

комендуется назначать статины в низкой дозе с последующей титрацией до достижения ЦУ ХС ЛНП [99–101]. При необходимости достижения более низкого ЦУ ХС ЛНП у пациентов очень высокого и экстремального риска рассмотреть возможность комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимибом [44].

ЕОК/ЕОА IC (УУР С, УДД 5)

3.5.6. ДЛП у женщин, при беременности и лактации

• Назначение гиполипидемических средств не рекомендуется при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. Пациенткам с тяжелой СГХС возможно назначение секвестрантов желчных кислот (не адсорбируемых) и/или применение плазмафереза, плазмосорбции [44].

ЕОК/ЕОА нет (УУР С, УДД 5)

• У женщин группы высокого риска вне беременности и вне периода грудного вскармливания рекомендуется назначение статинов для первичной профилактики ИБС [33, 36].

ЕОК/ЕОА нет (УУР С, УДД 1)

• Женщинам с целью вторичной профилактики вне беременности и вне периода грудного вскармливания рекомендованы статины по тем же показаниям и с теми же целевыми уровнями ХС ЛНП, что и мужчинам [34, 36].

ЕОК/ЕОА нет (УУР С, УДД 1)

Комментарии. Использование современных низкодозированных комбинированных гормональных пероральных контрацептивов у женщин в репродуктивном возрасте не приводит к увеличению риска острых коронарных событий [102]. Их применение возможно у женщин после оценки липидных показателей, при нормальном уровне ХС. При наличии ГХС (уровень ХС ЛНП выше 4 ммоль/л) и/или множественных факторах ССР и/или высоком риске тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть альтернативные гормональные пероральные контрацептивы [103]. Заместительная терапия эстрогенами, несмотря на положительное влияние на показатели липидного профиля, не продемонстрировала возможности снижения ССР и не может быть рекомендована для сердечно-сосудистой профилактики у женщин [104].

Прием липидснижающих препаратов при подготовке к беременности, во время беременности и лактации запрещен. У пациенток с тяжелой СГХС во время беременности/лактации следует использовать плазмаферез, плазмосорбцию.

Женщины репродуктивного возраста:

- во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции;
- женщины с СГХС должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене

гиполипидемических средств не позднее, чем за 4 нед. до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания;

— в случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом;

— в связи с результатами нескольких пилотных клинических исследований о негативном влиянии статинов на фертильную функцию у мужчин можно рекомендовать пациенту с СГХС воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

3.5.7. ДЛП и цереброваскулярная болезнь

• Пациентам с перенесенным ИИ рекомендована интенсивная липидснижающая терапия для достижения ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л [32, 33, 44, 105, 186].

ЕОК/ЕОА IA (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Дополнительные преимущества от снижения уровня ХС ЛНП ниже 1,8 ммоль/л были продемонстрированы в исследовании TST (Treat Stroke to Target): у пациентов с ранее перенесенным ИИ выбор такой тактики лечения позволял уменьшать риск развития повторных сердечно-сосудистых событий на 22%. Результаты исследования IMPROVE-IT и двух метаанализов показали дополнительное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при снижении уровня ХС ЛНП <1,4%, позволив определить формулу "чем ниже ХС ЛНП, тем ниже риск сердечно-сосудистых событий".

• Рекомендуется большинству пациентов с ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) назначение высокоинтенсивной терапии статинами в максимально переносимых дозах для достижения ЦУ ХС ЛНП [33, 70, 188].

ЕОК/ЕОА IA (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Под высокоинтенсивной терапией статинами подразумевается назначение аторвастатина** в дозах 40–80 мг/сут. или розувастатина в дозах 20–40 мг/сут. При повышении уровня ТГ выше целевого значения (2,3 ммоль/л) назначение статинов также является терапией первой линии.

• Рекомендуется пациентам старше 75 лет, перенесшим ИИ или ТИА, начинать умеренно-интенсивную терапию статинами [188–190].

ЕОК/ЕОА IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Под умеренно интенсивной терапией статинами подразумевают назначение аторвастатина** 10–20 мг/сут., розувастатина 5–10 мг/сут., питевастатина 4 мг/сут.

• Рекомендуется пациентам старше 75 лет с ИИ или ТИА, ранее получавшим высокоинтенсивную терапию статинами, продолжить ее, не изменяя режим интенсивности [191, 192].

ЕОК/ЕОА нет (УУР С, УДД 4)

• Рекомендуются пациентам с ИИ или ТИА, не достигшим целевых значений ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинами в течение 4–12 нед., добавление к терапии эзетимиба [186, 193].

ЕОК/ЕОА IА (УУР В, УДД 4)

• Рекомендуются пациентам с ИИ или ТИА и непереносимостью статинов назначение эзетимиба с целью достижения целевого значения ХС ЛНП [66, 67].

ЕОК/ЕОА IВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Под непереносимостью статинов понимается развитие побочных эффектов после отмены и повторного рестарта терапии, в т.ч. с назначением другого статина и/или в сниженной дозе.

• Рекомендуются пациентам с ИИ или ТИА добавление к проводимой терапии статинами и эзетимибом алирокумаба**, инклисирана** или эволокумаба**, с целью достижения целевого значения ХС ЛНП [34, 150, 187, 225].

ЕОК/ЕОА IА (УУР А, УДД 1)

• Рекомендуются пациентам с ИИ и ТИА оценка эффективности проводимой гиполипидемической терапии, ее безопасности и приверженности пациента к проводимому лечению (включая изменение образа жизни) [196, 197].

ЕОК/ЕОА нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Целесообразно проводить оценку лабораторных параметров (измерение уровня липидов натощак, АЛТ, АСТ) спустя 4–12 нед. после начала приема статинов или увеличения их дозы. После достижения ЦУ ХС ЛНП и ТГ (целевое значение для ТГ — <2,3 ммоль/л) рекомендован ежегодный лабораторный контроль (при отсутствии проблем с приверженностью пациента или других конкретных причин более частого мониторинга). Рутинный контроль печеночных ферментов во время лечения статинами не рекомендуется, за исключением наличия симптомов, свидетельствующих о патологии печени.

3.5.8. ДЛП и клапанные пороки сердца

• Пациентам с аортальным стенозом без сопутствующей ИБС не рекомендовано начинать гиполипидемическую терапию с целью замедления прогрессирования аортального стеноза в отсутствие других показаний к такому лечению [106–109].

ЕОК/ЕОА IIIА (УУР А, УДД 2)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

• Для всех пациентов с нарушениями липидного обмена рекомендована разработка индивидуально-го плана реабилитационных мероприятий, включа-

ющая в себя рекомендации по достижению ЦУ ХС ЛНП, повышению приверженности к лечению, питанию, физической активности, контролю веса [100].

ЕОК/ЕОА нет (УУР В, УДД 2)

• С целью снижения риска ССО всем пациентам с ДЛП рекомендованы по крайней мере 3,5–7 ч умеренной физической активности в нед. или 30–60 мин большинство дней в нед. [110–112].

ЕОК/ЕОА нет (УУР А, УДД 1)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Курение

• Рекомендовано прекратить курение в любой форме [159].

ЕОК/ЕОА IА (УУР В, УДД 2)

• Курильщикам рекомендуется назначение никотинзаместительной терапии или варениклина [160, 161].

ЕОК/ЕОА IIаА (УУР А, УДД 1)

• Отказ от курения рекомендован вне зависимости от набора веса, т.к. прибавка в весе не уменьшает пользы прекращения курения для АССЗ [162].

ЕОК/ЕОА IВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Несмотря на то, что в сигаретах по типу "нагревание без горения" содержится меньше токсичных веществ, чем в обычных сигаретах, они содержат табак, поэтому их использование не рекомендуется. Долгосрочное влияние электронных сигарет на сердечно-сосудистую и дыхательную системы требует дополнительных исследований [163].

Физическая активность

• Взрослым любого возраста для снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности рекомендовано стремиться по крайней мере к 150–300 мин аэробной физической активности умеренной интенсивности в нед. или 75–150 мин интенсивных нагрузок или эквиваленту из их сочетания [164].

ЕОК/ЕОА IА (УУР С, УДД 5)

• Взрослым, которые не могут выполнять 150 мин физической активности средней интенсивности в нед., рекомендуется оставаться настолько активными, насколько позволяют их способности и состояние здоровья [165].

ЕОК/ЕОА IА (УУР В, УДД 2)

Питание

• Для снижения риска ССЗ рекомендовано использование средиземноморской диеты и ее аналогов [40], замена насыщенных жиров на ненасыщенные [166] и ограничение употребления соли [167].

ЕОК/ЕОА IА (УУР В, УДД 1)

• Рекомендовано употребление большего количества растительной пищи, богатой клетчаткой, включая цельнозерновые, фрукты, овощи, бобовые и оре-

хи [168], рыбы, преимущественно жирных сортов, по крайней мере 1 раз в нед. и ограничение обработанного мяса [169]. Рекомендуется ограничить потребление простых углеводов, в частности сахаросодержащих напитков, максимум до 10% от потребляемой энергии [170].

ЕОК/ЕОА ІВ (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано ограничение употребления алкоголя до 100 г (чистого алкоголя) в нед. [171].

ЕОК/ЕОА ІВ (УУР В, УДД 2)

Ожирение

- Людям с избыточным весом и лицам с ожирением рекомендуется снижение веса для уменьшения АД, ДЛП и риска СД 2 типа, и, таким образом, улучшения профиля ССР [172].

ЕОК/ЕОА ІА (УУР А, УДД 1)

- Следует рассмотреть возможность бариатрической хирургии при морбидном ожирении и отсутствии эффекта от немедикаментозных мер [173].

ЕОК/ЕОА ІаВ (УУР А, УДД 1)

СД

- Для скрининга СД у лиц с АССЗ или без нее рекомендуется оценить гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) (который можно брать не натощак) или уровень глюкозы в крови натощак [174].

ЕОК/ЕОА ІаА (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуемый уровень HbA_{1c} для снижения ССР и микроваскулярных осложнений СД у большинства пациентов 1 и 2 типов СД равен $<7,0\%$ [175].

ЕОК/ЕОА ІА (УУР А, УДД 2)

АД

- Рекомендуется достижение уровня АД $<140/90$ мм рт.ст. у всех пациентов, индивидуальные целевые уровни зависят от возраста и наличия сопутствующей патологии [176].

ЕОК/ЕОА ІА (УУР А, УДД 1)

- Рекомендуется для пациентов 18–69 лет поддерживать систолическое АД в интервале 120–130 мм рт.ст. [177]. У пациентов ≥ 70 лет, получающих терапию, рекомендовано целевое значение систолического АД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 мм рт.ст. при удовлетворительной переносимости [178]. У всех пациентов, получающих терапию, рекомендовано снижение диастолического АД <80 мм рт.ст. [179].

ЕОК/ЕОА ІА (УУР А, УДД 1)

Антитромботическая терапия

- Антитромботическая терапия рекомендована для вторичной профилактики ССЗ [180].

ЕОК/ЕОА ІА (УУР А, УДД 1)

Профилактика при различных клинических состояниях

- Пациентам с онкологическими заболеваниями рекомендуется выявление и контроль ФР АССЗ [181].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР С, УДД 4)

- Всем пациентам с хронической обструктивной болезнью легких рекомендовано обследование на АССЗ и ФР АССЗ [182].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР В, УДД 2)

- У взрослых с ревматоидным артритом рекомендуется умножение имеющегося риска ССО на 1,5 [183].

ЕОК/ЕОА ІаВ (УУР В, УДД 3)

- У пациентов с АССЗ, ожирением и гипертонической болезнью рекомендуется регулярный скрининг на полноценность сна (например, с помощью вопроса: "Как часто вас беспокоили проблемы с засыпанием, сонливостью или слишком долгого сна?") [184].

ЕОК/ЕОА ІС (УУР С, УДД 5)

- У мужчин с эректильной дисфункцией следует оценивать ССР [185].

ЕОК/ЕОА ІаС (УУР В, УДД 3)

Динамическое наблюдение — чрезвычайно важная составляющая медицинской помощи пациентам с ДЛП, задачами которого являются: поддержание ЦУ ЛНП, ТГ, контроль выполнения врачебных рекомендаций по коррекции ФР, контроль за соблюдением режима приема медикаментозной терапии. Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню. С целью обеспечить осознанное участие пациента в лечебно-профилактическом процессе и повысить эффективность лечения целесообразно для ряда пациентов, для которых устных рекомендаций недостаточно, продублировать их в письменном виде.

После старта или изменения дозировок гиполипидемической терапии необходим контроль липидов сыворотки через 8 (± 4) нед. до достижения ЦУ липидов, далее ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других причин для более частого контроля). Контроль АЛТ, АСТ, билирубин, КФК проводится через 4–6 нед. после изменения гиполипидемической терапии, после достижения ЦУ липидов рутинный контроль не требуется, только при наличии жалоб, характерных для поражения печени или мышц.

Согласно рекомендациям по диспансерному наблюдению пациентов с АГ, стабильной ИБС, перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе требуется контроль уровня ХС ЛНП и АД дважды в год. При ГХС $>8,0$ ммоль/л рекомендован контроль ХС ЛНП не реже 1 раза в год. У пациентов со стенозом сонной артерией $>50\%$ требуется контроль ХС ЛНП дважды в год⁶.

Регулярный мониторинг HbA_{1c} и/или уровня глюкозы плазмы должен проводиться пациентам с высоким риском развития СД и при высокодозной терапии статинами.

С целью своевременной модификации ССР у больных с ДЛП рекомендуется динамическое наблюдение за выраженностью атеросклеротического процесса. Согласно консенсусу российских экспертов [228], при отсутствии АСБ в сонных и бедренных артериях па-

⁶ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. N 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

пациенту должно быть рекомендовано повторное ультразвуковое исследование (УЗИ) через 3 года. При наличии АСБ высотой $<1,5$ мм и максимальном стенозе $<25\%$ в сонных артериях, а также при максимальном стенозе $<25\%$ в бедренных артериях повторное УЗИ артерий следует провести через 2 года. При АСБ высотой $\geq 1,5$ мм и максимальном стенозе $<50\%$ в сонных артериях, а также при максимальном стенозе 25–49% в бедренных артериях повторное УЗИ рекомендуется проводить через 1 год, при отсутствии динамики атеросклеротического процесса частоту исследований можно сократить до 1 исследования в 2–3 года. При выявлении максимального стеноза $\geq 50\%$ в сонных артериях следует ежегодно проводить стандартное дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, частоту которого можно сократить до 1 раза в 2 года при отсутствии динамики атеросклеротического процесса.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации: не предусмотрены.

Показания для экстренной госпитализации: не предусмотрены.

Показания к выписке пациента из стационара: не предусмотрены.

Иные организационные технологии

При анализе работы медицинской организации с пациентами с нарушениями липидного обмена целесообразно анализировать следующие показатели:

- процент пациентов высокого риска, достигших ЦУ ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л через 8 и 52 нед. наблюдения;
- процент пациентов, получающих комбинированную гиполипидемическую терапию.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Достижение и удержание ЦУ ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД.

Важными целями при лечении ДЛП являются:

- максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;
- коррекция всех модифицируемых ФР (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

7.1. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	ЕОК (класс и уровень)	УУР	УДД	Да/нет
1.	У лиц старше 40 лет выполнено лабораторное исследование уровня ХС и ХС ЛНП	IC	C	1	Да/нет
2.	У пациентов при высоких триглицеридах, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП проведена лабораторная оценка ХС нелВП	IC	C	1	Да/нет
3.	У всех бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП, СГХС, с ХС ЛНП $<4,9$ ммоль/л выполнена оценка общего риска с использованием шкалы SCORE2	IC	C	5	Да/нет
4.	Выполнен сбор анамнеза о наличии у пациента ИБС, АГ, СД, атеросклероза периферических артерий, СГХС, метаболического синдрома, ожирения, хронических заболеваний почек	IC	C	5	Да/нет
5.	Проведено физикальное обследование на предмет выявления кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм и липоидной дуги роговицы	IC	C	5	Да/нет
6.	Ультразвуковое исследование сонных и бедренных артерий с целью выявления АСБ	IlaB	A	2	Да/Нет
7.	В качестве стартовой терапии пациенту с установленным нарушением липидного обмена назначена терапия статином в дозовом режиме, достаточном для достижения целевого уровня ХС ЛНП	IA	A	1	Да/нет
8.	При отсутствии целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статином через 8±4 нед. к терапии добавлен эзетимиб или алирокумаб**/эволокумаб**/инклисиран** (у пациентов очень высокого риска)	IB	B	2	Да/нет
9.	При отсутствии целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статином и эзетимиба через 8±4 нед. к терапии добавлен алирокумаб**/эволокумаб**/инклисиран**	IA	A	1	Да/нет
10.	Достигнут целевой уровень ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л (или его снижение по меньшей мере на 50% от исходного) у пациентов высокого риска через 8±4 нед. терапии	IA	A	1	Да/нет
11.	Достигнут целевой уровень ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л (или снижение по меньшей мере на 50% от исходного) у пациентов очень высокого риска (кроме пациентов с СГХС) через 8±4 нед. терапии	IC	C	1	Да/нет

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, нелВП — липопротеиды невысокой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

Литература/References

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2. doi:10.1136/bmj.312.7023.71.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the soundness of guidelines: comparison and prospects for unification. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;4:10-24.
- Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2020;11:1(38). (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;11:1(38).
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.
- Yao Z. Human apolipoprotein C-III — a new intrahepatic protein factor promoting assembly and secretion of very low density lipoproteins. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012;12(2):133-40.
- Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*. 2000;102:1886-92.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655-66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the spectrum of lipoproteins among residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive medicine*. 2016;19(1):15-23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23. doi:10.17116/profmed201619115-23.
- Caggiula AW, Christakis G, Farrand M, et al. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT): IV. Intervention on blood lipids. *Preventive Medicine*. 1981;10(4):443-75. doi:10.1016/0091-7435(81)90060-8.
- Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am J Cardiol*. 1992;70(19):3H-9H. doi:10.1016/0002-9149(92)91083-g.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1301-10. doi:10.1056/nejmoa064278.
- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):757-63. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate–statin combination therapy. *Atherosclerosis Suppl*. 2015;19:1-12. doi:10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39. doi:10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
- Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, et al. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol and LDL cholesterol for identifying individuals at increased cardiovascular risk. *Journal of internal medicine*. 2010;268(6):567-77. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02277.x.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366.
- Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019;51(2):131-41. doi:10.1016/j.pathol.2018.09.062.
- Farukhi Z, Mora S. The Future of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in an Era of Nonfasting Lipid Testing and Potent Low-Density Lipoprotein Lowering. *Circulation*. 2018;137(1):20-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031857.
- Meijboom WB, Meij MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135-44. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.058.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Serrano CV, de Mattos FR, Pitta FG, et al. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:1-8. doi:10.1155/2019/6513847.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2):221-30. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.029.
- McDermott MM, Kramer CM, Tian L, et al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(9):1003-12. doi:10.1016/j.jcmg.2016.08.012.
- Sillescu H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1042-50. doi:10.1093/ehjci/jex239.
- Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(16):1986-93, 1993a, 1993b. doi:10.1093/eurheartj/ehq235.
- Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. *JAMA*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
- Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)60441-3.
- Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1285-92. doi:10.1001/archinte.164.12.1285.
- Akiyama LE, Genest J, Chu A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):15-30. doi:10.1016/j.jacl.2018.10.012.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167-76. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.013.
- 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(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):850-61. doi:10.1016/S2213-8587(16)30041-9.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2013;129(25 suppl 2):S76-S99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;99(6):779-85. doi:10.1161/01.cir.99.6.779.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Plasma Phospholipid Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):515-25. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00003.

42. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1689-93. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
43. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia. *PLoS One*. 2014;9(6):e98611. doi:10.1371/journal.pone.0098611.
44. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
45. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(1):CD004816. doi:10.1002/14651858.cd004816.pub5.
46. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. doi:10.1016/s0140-6736(03)12948-0.
47. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9435):685-96. doi:10.1016/s0140-6736(04)16895-5.
48. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8. doi:10.1001/jama.285.13.1711.
49. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
50. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1272-78. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.025.
51. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1448-54. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.072.
52. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease, Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):220-8. doi:10.1185/030079902125000787.
53. Amarencu P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-59. doi:10.1056/NEJMoa061894.
54. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol*. 2003;92(6):670-6. doi:10.1016/s0002-9149(03)00820-8.
55. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615.
56. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs of Today*. 2006;42(1):39-64. doi:10.1358/dot.2006.42.1.963528.
57. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(1):121-53. doi:10.2165/00003495-200767010-00013.
58. Group SC. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785-94.e710. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.012.
59. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6. doi:10.1038/ng1161.
60. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014;54(1):273-93. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.
61. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*. 2017;390(10106):1962-71. doi:10.1016/s0140-6736(17)32290-0.
62. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
63. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376. doi:10.1136/bmj.b2376.
64. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1769-81. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.039.
65. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(6):758-69. doi:10.1016/j.jacl.2015.08.006.
66. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(15):1580-90. doi:10.1001/jama.2016.3608.
67. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Current medicinal chemistry*. 2018;25(13):1538-48. doi:10.2174/0929867324666170616111647.
68. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2017;38(29):2245-55. doi:10.1093/eurheartj/ehw480.
69. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bocsicizumab in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(16):1527-39. doi:10.1056/NEJMoa1701488.
70. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):770-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318.
71. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;126(3):314-45. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.01.008.
72. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(17):1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
73. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9500):1849-61. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
74. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
75. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(4):255-62. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.051.
76. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5. doi:10.1007/s00125-003-1116-6.
77. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
78. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
79. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
80. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
81. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148-58. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511.
82. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
83. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, et al. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Current vascular pharmacology*. 2013;11(5):758-67. doi:10.2174/157016111311050013.
84. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, et al. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015;108(11):554-62. doi:10.1016/j.acvd.2015.06.001.
85. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(10):829-39. doi:10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
86. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9784):2181-92. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
87. Barylak M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacological research*. 2013;72:35-44. doi:10.1016/j.phrs.2013.03.007.

88. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(5):CD007784. doi:10.1002/14651858.CD007784.pub2.
89. Sun L, Zou L, Chen M, Liu B. Meta-analysis of statin therapy in maintenance dialysis patients. *Renal Failure*. 2015;37(7):1149-56. doi:10.3109/0886022X.2015.1061871.
90. Green D, Ritchie JP, Kalra PA. Meta-analysis of lipid-lowering therapy in maintenance dialysis patients. *Nephron Clinical Practice*. 2013;124(3-4):209-17. doi:10.1159/000357676.
91. Lin YC, Lai TS, Wu HY, et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(4):833-43. doi:10.1002/cpt.1859.
92. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med. 2005;353(3):238-48. doi:10.1056/NEJMoa043545.
93. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407. doi:10.1056/NEJMoa0810177.
94. de Lemos JA, Blazing MA, Wiwiot SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16. doi:10.1001/jama.292.11.1307.
95. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-10. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.077.
96. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2452-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.010.
97. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, et al. Alirocumab in acute myocardial infarction: results from the Virginia commonwealth university alicumab response trial (VCU-AlirocRT). *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2019;74(3):266-9. doi:10.1097/FJC.0000000000000706.
98. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407-15. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
99. Taskinen MR, Söderlund S, Bogl LH, et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med*. 2017;282(2):187-201. doi:10.1111/joim.12632.
100. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
101. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, et al. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):257-68. doi:10.1111/jgs.14514.
102. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. 2003;68(1):11-7. doi:10.1016/S0010-7824(03)00073-8.
103. Shufelt CL, Merz CNB. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(3):221-31. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.042.
104. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-34. doi:10.1056/NEJMoa030808.
105. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):453-63. doi:10.1016/S1474-4422(09)70058-4.
106. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121(2):306-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027.
107. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2389-97. doi:10.1056/NEJMoa043876.
108. Dichtl W, Alber HF, Feuchtnr GM, et al. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol*. 2008;102(6):743-8. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.060.
109. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56. doi:10.1056/NEJMoa0804602.
110. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2004;38(5):651-61. doi:10.1016/j.ypmed.2003.12.012.
111. Hardman AE. Physical activity, obesity and blood lipids. *International Journal of Obesity*. 1999;23 Suppl 3:S64-71. doi:10.1038/sj.ijo.0800886.
112. Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc*. 1983;15(5):393-402.
113. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010;7(3):e1000252. doi:10.1371/journal.pmed.1000252.
114. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63 Suppl 2:S25-21. doi:10.1038/sj.ejcn.1602973.
115. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(12):1060-80. doi:10.1016/j.numecd.2017.10.010.
116. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):30-42. doi:10.1093/ajcn/69.1.30.
117. Hollander PLB, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):556-72. doi:10.3945/ajcn.115.109165.
118. Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):346-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043.
119. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2011;85(1):9-28. doi:10.1016/j.plefa.2011.02.001.
120. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacological research*. 2018;134:51-60. doi:10.1016/j.phrs.2018.05.015.
121. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2006;166(3):285-93. doi:10.1001/archinte.166.3.285.
122. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2016;17(10):1001-11. doi:10.1111/obr.12433.
123. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):276-94. doi:10.3945/ajcn.114.100305.
124. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized controlled trials. *Current nutrition reports*. 2013;2(4):274-82. doi:10.1007/s13668-013-0064-0.
125. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD003817. doi:10.1002/14651858.CD003817.pub3.
126. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, et al. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12(1):147. doi:10.1186/1475-2891-12-147.
127. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319(7224):1523-8. doi:10.1136/bmj.319.7224.1523.
128. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(4):632-46. doi:10.1093/ajcn/69.4.632.
129. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obesity Reviews*. 2012;13(11):1048-66. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x.
130. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2003;167(1):149-58. doi:10.1016/S0021-9150(02)00424-0.
131. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Current atherosclerosis reports*. 2011;13(6):474-83. doi:10.1007/s11883-011-0210-3.
132. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2014;30(5):503-10. doi:10.1016/j.nut.2013.08.014.
133. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1322-34. doi:10.1172/JCI37385.
134. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, et al. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr*. 2014;112(12):1914-22. doi:10.1017/S0007114514002578.
135. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009;48(1):9-19. doi:10.1016/j.ypmed.2008.10.010.
136. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073.
137. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Preventive medicine*. 2003;37(4):283-90. doi:10.1016/S0091-7435(03)00110-5.
138. Mark L, Dani G, Fazekas O, et al. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1541-8. doi:10.1185/030079907x199817.

139. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017;116(4):217-48. doi:10.1016/j.jfma.2016.11.013.
140. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
141. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. Vol. 1. 2012. (In Russ.) Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине. Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ. под общ. ред. Р. Г. Оганова. В 4 т. Том 1. М.: Логосфера, 2012.
142. The Merck manual of diagnosis and therapy. MH. Beers, et al. 17th ed. XXXIII, 2833 p.: il. Index.: p. 2657-2833. ISBN: 0911910-10-7.
143. Lawler PR, Kotrri G, Koh M, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(1):86-94. doi:10.1093/eurheartj/ehz767.
144. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, et al. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids in health and disease*. 2013;12:159. doi:10.1186/1476-511X-12-159.
145. Kosmas CE, Estrella AM, Sourlas A et al. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases*. 2018;6(3):63. doi:10.3390/diseases6030063.
146. Levin AA. Treating disease with the RNA level with oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2019;380(1):57-70. doi:10.1056/NEJMr1705346.
147. Tsouka AN, Tellis CC, Tseplis AD. Pharmacology of PCSK9 Inhibitors: current status and future perspectives. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(31):3622-33. doi:10.2174/1381612824666181010144823.
148. Wang N, Tall AR. New approach to PCSK9 therapeutics. *Circ Res*. 2017;120(7):1063-5. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310610.
149. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
150. Raal JF, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-30. doi:10.1056/NEJMoa1913805.
151. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
152. Rohit D, Shankar J. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. *Int J Pharmacol and Clin Sci*. 2016;5(1):25-31.
153. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
154. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):190. doi:10.3390/pharmaceutics12020190.
155. Bouzidi N, Mekki K, Boukaddoum A, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty-acid supplementation on redox status in chronic renal failure patients with dyslipidemia. *Journal of renal nutrition*. 2010;20(5):321-8. doi:10.1053/j.jrn.2010.01.002.
156. Svensson M, Christensen JH, Salling J, Schmidt EB. The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):77-83. doi:10.1053/j.ajkd.2004.03.024.
157. Li WL, Zhang NH, Ge SW, Xu G. Dietary Omega-3 Fatty Acid Intake and Mortality in CKD Population: A 1999-2014 NHANES Analysis. *Am J Nephrol*. 2021;52(12):909-18. doi:10.1159/000520027.
158. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1753-64. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.034.
159. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9. doi:10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
160. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub3.
161. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD013308. doi:10.1002/14651858.CD013308.
162. Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;379(7):623-32. doi:10.1056/NEJMoa1803626.
163. Kavousi M, Pisinger C, Barthelmeley JC, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320941993. doi:10.1177/2047487320941993.
164. Powell KE, King AC, Buchner DM, et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health*. 2018;1-11. doi:10.1123/jpah.2018-0618.
165. Hupin D, Roche F, Gremeau V, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(19):1262-7. doi:10.1136/bjsports-2014-094306.
166. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23. doi:10.1161/CIR.0000000000000510.
167. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):632-47. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.055.
168. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18-12-eng.pdf?ua=1> (21 July 2020).
169. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, et al. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):503-12. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6969.
170. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (21 July 2020).
171. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
172. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, et al. Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1345-55. doi:10.2337/dc16-0509.
173. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1223-32. doi:10.1111/dom.12922.
174. Sattar N, Preiss D. HbA_{1c} in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia*. 2012;55(6):1564-7. doi:10.1007/s00125-012-2510-8.
175. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
176. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
177. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
178. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
179. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(4):613-22. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
180. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
181. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1122-30. doi:10.1200/JCO.2015.64.0409.
182. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
183. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326-32. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205675.
184. Badran M, Yassin BA, Fox N, et al. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):873-9. doi:10.1016/j.cjca.2015.03.011.
185. Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It's time to act on the evidence. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(12):1307-11. doi:10.1177/2047487318778994.
186. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9. doi:10.1056/NEJMoa1910355.
187. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
188. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
189. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.

190. Group HPSC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007;45:645-54. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.054.
191. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018 May 8;7(10):e008546. doi:10.1161/JAHA.118.008546.
192. Yang Z, Edwards D, Massou E, et al. Statin use and high-dose statin use after ischemic stroke in the UK: a retrospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2019;11:495-508. doi:10.2147/CLEP.S201983.
193. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2017;136:2440-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
194. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis of controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61:43-53. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.004.
195. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(suppl 3):13-23. doi:10.2165/00019053-200422003-00003.
196. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17093. doi:10.1038/nrdp.2017.93.
197. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
198. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274.
199. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.1010.
200. Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial hypercholesterolemia: current aspects of diagnosis, prevention and therapy. *Cardiology.* 2009;49(1):76-83. (In Russ.) Кухарчук В.В., Мальшев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология.* 2009;49(1):76-83.
201. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an under-recognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ.* 2006;174(8):1124-9. doi:10.1503/cmaj.051313.
202. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia — trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis.* 2013;226(2):315-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.032.
203. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S9-17. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.452.
204. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 1993;104(1-2):1-18. doi:10.1016/0021-9150(93)90171-p.
205. Meriño-Ibarra E, Castillo S, Mozas P, et al. Screening of APOB gene mutations in subjects with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Hum Biol.* 2005;77(5):663-73.
206. Meshkov AN, Ershova AI, Shcherbakova NV, et al. Phenotypic features of the course of the heterozygous form of familial hypercholesterolemia in carriers of LDLR and APOB gene mutations. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(8):63-5. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Щербакова Н.В. и др. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(8):63-5.
207. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):11-26.
208. Mandelstam MYu, Vasiliev VB. Monogenic hypercholesterolemia: new genes, new targets for treatment. *Genetics.* 2008;44(10):1309-16. (In Russ.) Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные гиперхолестеринемии: новые гены, новые мишени для лечения. *Генетика.* 2008;44(10):1309-16.
209. Shakhshneider EV, Ivanoshchuk DE, Makarenkova KV, et al. Cascade genetic screening in the diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia: a clinical case. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(6):178-9. (In Russ.) Шахтштейнер Е.В., Иванощук Д.Е., Макаренкова К.В. и др. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(6):178-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-178-179.
210. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat.* 2009;30(4):520-9. doi:10.1002/humu.20882.
211. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019;15(1):58-98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз.* 2019;15(1):58-98.
212. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157.
213. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(4):368-74.
214. Marteau T, Senior V, Humphries SE, et al. Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomized controlled trial. *Am J Med Genet A.* 2004;128A(3):285-93. doi:10.1002/ajmg.a.30102.
215. Civeira F, Ros E, Jaraute E, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;102(9):1187-93. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.066.
216. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):137-42. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.021.
217. Oscarsson J, Önerhag K, Risérus U, et al. Effects of free omega-3 carboxylic acids and fenofibrate on liver fat content in patients with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(6):1390-403.e4. doi:10.1016/j.jacl.2018.08.003.
218. Wang X, Wen D, Chen Y, et al. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):107. doi:10.1186/s12933-022-01542-4.
219. Lee J, Egolom U, Parihar H, et al. Effect of Ezetimibe Added to High-Intensity Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A Meta-Analysis. *Cardiol Res.* 2021;12(2):98-108. doi:10.14740/cr1224.
220. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPIP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Archives of Medical Science.* 2021;17(6):1447-547. doi:10.5114/aoms/141941.
221. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J.* 2022;43(8):830-3. doi:10.1093/eurheartj/ehab718.
222. Burnett H, Fahrback K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(5):777-84. doi:10.1080/03007995.2022.2049164.
223. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):28. doi:10.1186/s12933-020-01002-x.
224. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923-1049. doi:10.1016/j.eprac.2022.08.002.
225. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69-73. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
226. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal.* 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
227. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(14):1366-418. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.006.
228. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333. EDN WLJEZH.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы:

Ежов М. В. — д.м.н. (Москва)

Кухарчук В. В. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Сергиенко И. В. — д.м.н. (Москва)

Другие члены Рабочей группы:

Алиева А. С. — к.м.н. (Санкт-Петербург)

Анциферов М. Б. — профессор, д.м.н. (Москва)

Аншелес А. А. — д.м.н. (Москва)

Арабидзе Г. Г. — профессор, д.м.н. (Москва)

Аронов Д. М. — профессор, д.м.н. (Москва)

Арутюнов Г. П. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. — к.м.н. (Москва)

Балахонова Т. В. — профессор, д.м.н. (Москва)

Барбараш О. Л. — академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)

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

Бубнова М. Г. — профессор, д.м.н. (Москва)

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

Галстян Г. Р. — профессор, д.м.н. (Москва)

Галевич А. С. — профессор, д.м.н. (Казань)

Горнякова Н. Б. — к.м.н. (Москва)

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

Дедов И. И. — академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Драпкина О. М. — академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

Ерегин С. Я. — к.м.н. (Ярославль)

Ершова А. И. — д.м.н. (Москва)

Иртюга О. Б. — к.м.н. (Санкт-Петербург)

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

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

Качковский М. А. — профессор, д.м.н. (Самара)

Кобалава Ж. Д. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Козиолова Н. А. — профессор, д.м.н. (Пермь)

Коновалов Г. А. — профессор, д.м.н. (Москва)

Константинов В. О. — профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Космачева Е. Д. — профессор, д.м.н. (Краснодар)

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

Мартынов А. И. — академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Мешков А. Н. — д.м.н. (Москва)

Небиеридзе Д. В. — профессор, д.м.н. (Москва)

Недогода С. В. — профессор, д.м.н. (Волгоград)

Обрезан А. Г. — профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Олейников В. Э. — профессор, д.м.н. (Пенза)

Покровский С. Н. — профессор, д.м.н. (Москва)

Рагино Ю. И. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Новосибирск)

Ротарь О. П. — д.м.н. (Санкт-Петербург)

Скибицкий В. В. — профессор, д.м.н. (Москва)

Смоленская О. Г. — профессор, д.м.н. (Екатеринбург)

Соколов А. А. — профессор, д.м.н. (Москва)

Сумароков А. Б. — к.м.н. (Москва)

Ткачева О. Н. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Филиппов А. Е. — профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Халимов Ю. Ш. — профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

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

Шапошник И. И. — профессор, д.м.н. (Челябинск)

Шестакова М. В. — академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

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

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе Рекомендаций по лечению нарушений липидного обмена Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества по изучению атеросклероза 2019г [44].

В Рекомендациях, основанных на результатах крупнейших эпидемиологических, рандомизированных клинических исследований и метаанализов, обобщены и изложены основные принципы лечения пациентов с нарушениями липидного обмена в целом и в особых клинических ситуациях. Основная цель Рекомендаций — облегчить принятие решения при выборе оптимальной стратегии лечения конкретного пациента с ДЛП. Тем не менее окончательное решение о лечении должно быть принято с учетом индивидуальных особенностей механизмов развития и течения заболевания.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-кардиолог;
2. врач-терапевт;
3. врач общей практики;
4. врач-эндокринолог;
5. врач-невролог.

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (таблицы A2.1-5).

Таблица A2.1

Шкала оценки классов рекомендаций ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
Ila	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
Ilb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица A2.2

Шкала оценки уровней достоверности доказательств ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица А2.3

**Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации
(профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровни достоверности доказательств	
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2.4

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2.5

**Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровень убедительности рекомендации	
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями".
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017г № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

Таблица А3.1

Классификация ДЛП (ВОЗ, адаптировано из классификации Fredrickson)

Фенотип		Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре ДЛП
I	a	Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеинлипазы	ХМ	ТГ	?	<1
	b	Наследственный дефицит апоБелка CII				
	c	Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора липопротеидлипазы				
II	a	Семейная гиперхолестеринемия, полигенная наследственная гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	b	Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III		Наследственная дисбета-липопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	+++	<1
IV		Наследственная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V		Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

Сокращения: ДЛП — дислипидемия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин.

Таблица А3.2

Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛНП, ммоль/л	<3,0	<2,6	<1,8*	<1,4*
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины >1,0; женщины >1,2			
ХС неЛВП, ммоль/л			<2,6	<2,2
ТГ, ммоль/л	<1,7			
Лп(а), мг/дл	<50		<30	

Примечание: * — и снижение ХС ЛНП >50% от исходного уровня.

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, неЛВП — липопротеиды невысокой плотности, ТГ — триглицериды, Лп(а) — липопротеид(а), ХС — холестерин.

Таблица А3.3

ФР развития и прогрессирования атеросклероза

Факторы риска	
Возраст	Мужчины >40 лет, женщины >55 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
Артериальная гипертония	АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак $>6,1$ и $7,0$ ммоль/л (капиллярная и венозная кровь, соответственно)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет
Семейная гиперлипидемия, по данным анамнеза	Ia, IIb и III тип
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин
Ожирение	Повышение ИМТ >25 кг/м ²

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела.

Приложение А3.1. Принципы диагностики и оценки сердечно-сосудистого риска

Таблица А3.4

Количественная оценка индекса коронарного кальция

Индекс коронарного кальция	Изменения коронарных артерий	Риск
0	Нет признаков поражения	низкий
1-10	Минимальная кальцификация	умеренный
11-100	Незначительная кальцификация. Обычно имеются атеросклеротические бляшки до 50%	высокий
101-400	Умеренная кальцификация. Обычно имеются 2-4 атеросклеротические бляшки с сужением коронарной артерии >50%	высокий или очень высокий
>400	Выраженная кальцификация	очень высокий

Таблица А3.5

Основные наследственные (генетические) ДЛП [4]

Дислипидемия	Дефект гена	Повышение липидов или липопротеидов	Клинические признаки	Встречаемость
Семейная гиперхолестеринемия	<i>LDLR, PCSK9, APOB</i>	ХС ЛНП	Ксантоматоз сухожилий, ранний атеросклероз	1/250 — гетерозиготная, 1/300000 — гомозиготная
Семейная гиперхиломикронемия	<i>LPL, APOC2</i>	Хиломикроны	Эруптивные ксантомы, гепатоспленомегалия, панкреатиты	1/1000000
Наследственный дефицит печеночной липазы	Печеночная липаза	Ремнанты ЛОНП (ЛПП)	Ранний атеросклероз, панкреатиты	1/10000
Бета-цитостеролемия	<i>APOE</i>	Хиломикроны, ремнанты ЛОНП	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз	1/1000000
Семейная дисбеталипопротеидемия	<i>APOE</i>	Хиломикроны, ремнанты ЛОНП	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз	1/10000
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Модифицирующие гены	ХС ЛНП, ЛОНП	—	1/200
Болезнь Tangier, семейная гипо-альфа-липопротеидемия	<i>ABCA-1</i>	Снижение ХС ЛВП	Гепатоспленомегалия, увеличение небных миндалин, ИБС	1/1000000

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ХС — холестерин.

Таблица А3.6

Популяционные показатели ХС ЛНП в зависимости от пола и возраста для России

Пол	Возраст	ХС ЛНП (ммоль/л) 95 перцентиль
Мужской	25-34	4,56
	35-44	5,04
	45-54	5,31
	55-64	5,16
Женский	25-34	4,24
	35-44	4,68
	45-54	5,29
	55-64	5,56

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица А3.7

Диагностические критерии Саймона Брума — Simon Broome Registry

Определенный диагноз геСГХС ставится, если:
ОХС >6,7 ммоль/л или ХС ЛНП ≥4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет, или
ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП ≥4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет.
Плюс одно из нижеперечисленного:
• Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);
и/или
• Позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i> .
Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:
ОХС >6,7 ммоль/л или ХС ЛНП ≥4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет, или
ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП ≥4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет.
Плюс одно из нижеперечисленного:
• Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства — до 60 лет;
и/или
• ОХС >7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС >6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте <16 лет.

Сокращения: геСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ХС — холестерин.

Таблица А3.8

Диагностические критерии геСГХС

1) Наличие 2 мутантных аллелей в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> или <i>LDLRAP1</i>
или
2) Уровень ХС ЛНП >13 ммоль/л (500 мг/дл) без гиполипидемической терапии или ХС ЛНП >8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии
и:
• Появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет
или
• Уровень ХС ЛНП без гиполипидемической терапии, соответствующий геСГХС, у обоих родителей

Сокращения: геСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица А3.9

Препараты, потенциально взаимодействующие с статинами

Противомикробные препараты системного действия	Блокаторы кальциевых каналов	Другое
Итраконазол	Верапамил**	Циклоспорин**
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол**	Амлодипин**	Амиодарон**
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин**		Грейпфрутовый сок

Таблица А3.10

Сравнение эффективности фенофибрата**, статинов и эзетимиба [3, 32, 56, 57, 138]

Механизм действия	Статины	Эзетимиб	Фенофибрат**
	Ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе ХС	Селективно ингибирует абсорбцию ХС и некоторых растительных стероидов в кишечнике	Активирует работу клеточных PPARα-рецепторов, которые нормализуют метаболизм липидов
Снижение концентрации ХС ЛНП	18-55%	15-30%	5-20%
Снижение уровня триглицеридов	7-20%	3-5%	20-50%
Увеличение уровня ХС ЛВП	5-15%	3-5%	10-20%
Увеличение размеров частиц ЛНП	нет	нет	50%

Сокращения: ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктаза, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица А3.11

Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Умеренная терапия статинами	≈30
Интенсивная терапия статинами	≈50
Интенсивная терапия статинами + эзетимиб	≈65
Алирокумаб**/эволокумаб**/инклисиран**	≈60
Алирокумаб**/эволокумаб**/инклисиран** + интенсивная терапия статинами	≈75
Алирокумаб**/эволокумаб**/инклисиран** + интенсивная терапия статинами + эзетимиб	≈85

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица А3.12

Показания к плазмаферезу, плазмасорбции

Показания
Гомозиготная форма СГХС — абсолютное показание
Гетерозиготная форма СГХС — тяжелое течение; недостаточный эффект от медикаментозной терапии; непереносимость лекарственных препаратов
Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС
Гиперлипидемия(а) (>60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС
Рефрактерная к терапии ГХС у больных, перенесших реваскуляризацию, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов
Рефрактерная дислипидемия у беременных с высоким риском осложнений, особенно с наследственной формой дислипидемии, гиперлипидемии(а), выраженной гипервязкостью крови

Сокращения: ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

Таблица А3.13

Сводные данные по эффектам гиполипидемических препаратов [139]

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
C10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин** (20-40 мг) Аторвастатин** (10-80 мг) Розувастатин 5-40 мг Питавастатин 1-4 мг	ХС ЛНП ↓ 20-60% ХС ЛВП ↑ 5-15% ТГ ↓ 7-30% ХС нелВП ↓ 15-50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД
C10AX Другие гиполипидемические средства	Эзетимиб 10 мг	ХС ЛНП ↓ 15-22% ХС ЛВП ↑ 1-2% ТГ ↓ 5-10% ХС нелВП ↓ 14-19%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами
C10AX Другие гиполипидемические средства	Эволокумаб** (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед./420 мг (3×1 мл), подкожно, раз в мес.) Алирокумаб** (75 мг, подкожно, раз в 2 нед.); 150 мг (1 мл) раз в 2 нед./300мг (2×1 мл или 2 мл) раз в мес. Инклисиран** (284 мг, подкожно, 1-й год — 3 инъекции, далее 2 инъекции в год)	ХС ЛНП ↓ 50-70% ХС ЛВП ↑ 4-7% ТГ ↓ 6-19% ХС нелВП ↓ 20-50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция
C10AB Фибраты	Фенофибрат**, 145 мг в сут.	ХС ЛНП ↓ 10-15% ХС ЛВП ↑ 10-20% ТГ ↓ 20-50% ХС нелВП ↓ 5-19%	Диспепсия Миопатия Возможно ↑ креатинина и желчных кислот	Возможно совместное применение в комбинации со статинами и эзетимибом
C10AX Другие гиполипидемические средства	Омега-3 кислоты этиловых эфиров 2-4 г в сут.	ХС ЛНП ↓ 6% — ↑ 25% ХС ЛВП ↓ 5% — ↑ 7% ТГ ↓ 20-45% ХС нелВП ↓ 5-14%	Рыбный запах Экзема	Комбинация со статинами улучшает постпрандиальный уровень ТГ

Сокращения: ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктаза, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, нелВП — липопротеиды невысокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм лечения гипертриглицеридемии

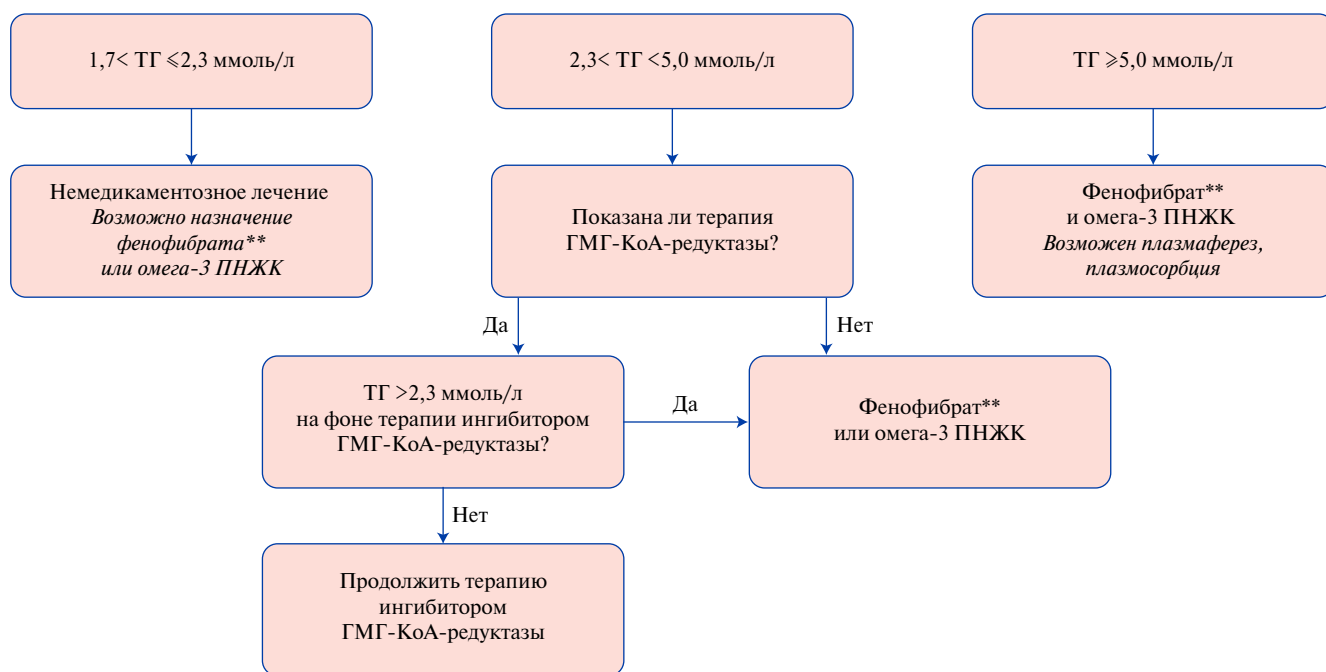


Рис. Б1. Алгоритм коррекции гипертриглицеридемии.

Примечание: омега-3 ПНЖК — омега-3 кислоты этиловых эфиров, включая другие эфиры и кислоты, в дозе 2-4 г/сут. При тяжелой гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос использования плазмафереза, плазмасорбции.

Сокращения: ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктаза, ТГ — триглицериды.

Приложение Б2. Алгоритмы медикаментозной терапии для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности

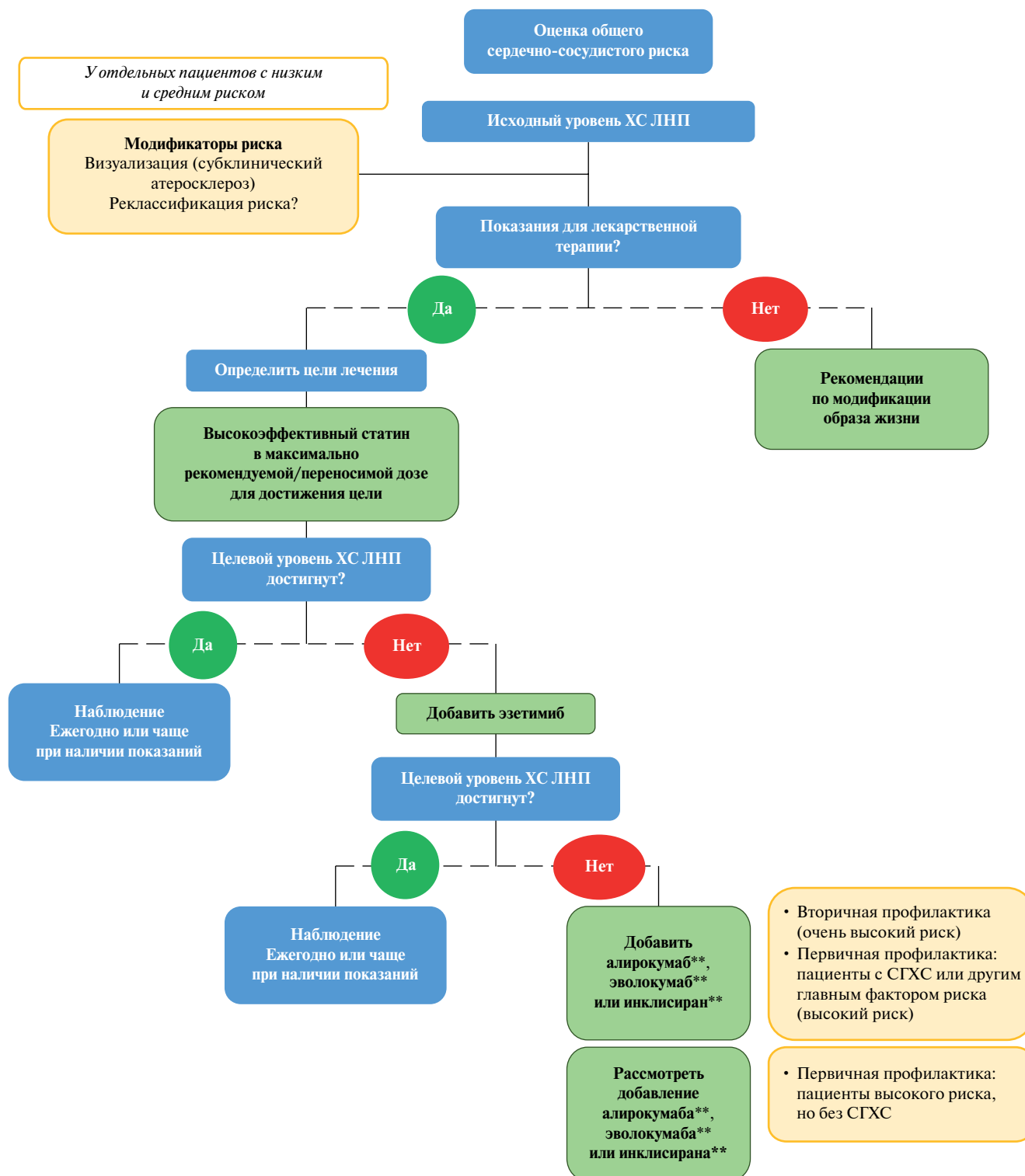


Рис. Б2-1. Ступенчатая схема применения гиполипидемических препаратов для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин.



Адаптировано из Ray KK, et al. *Eur Heart J.* 2022;43(8):830-833.

Рис. Б2-2. Схема инициации комбинированной гиполипидемической терапии для категорий очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска.
Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9.

Приложение Б3.

Таблица Б3.1

**Лабораторный контроль безопасности и эффективности (показатели, кратность)
до и во время гиполипидемической терапии**

Определение липидов сыворотки крови	
Перед назначением гиполипидемической терапии	требуется, как минимум, 2-кратное определение с интервалом 1-12 нед., кроме пациентов с ОКС и относящихся к категории очень высокого риска
После старта гиполипидемической терапии	через 8 (±4) нед. до достижения целевого уровня
По достижении пациентом целевого уровня липидов	ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других причин для более частого контроля)
АЛТ и ферменты мышечной ткани	
Частота лабораторного контроля АЛТ, АСТ	- до начала гиполипидемической терапии; - однократно через 8-12 нед. от начала гиполипидемической терапии; - рутинный контроль в дальнейшем не рекомендован (за исключением появления симптомов возможного поражения печени); - на фоне приема фибратов
Действия врача при выявлении повышенного уровня АЛТ на фоне гиполипидемической терапии	повышение АЛТ <3 N - продолжить гиполипидемическую терапию; - повторный контроль АЛТ через 4-6 нед. повышение АЛТ ≥3 N - отмена гиполипидемической терапии; - контроль АЛТ через 4-6 нед. после отмены; - возобновление гиполипидемической терапии после нормализации АЛТ; - при сохранении повышенного уровня АЛТ — поиск других возможных причин повышения АЛТ
Мониторинг КФК	- до начала терапии; - при повышении исходно уровня КФК >4 N гиполипидемическую терапию не начинать Мониторинг на фоне гиполипидемической терапии: - рутинно не рекомендован; - выполняется при появлении миалгии/мышечной слабости Факторы риска миопатии/повышения КФК на фоне гиполипидемической терапии: - пожилой возраст, прием сопутствующей терапии (с возможным неблагоприятным взаимодействием с гиполипидемическими препаратами); - спортсмены; - патология печени, почек Повышение КФК <4 N: - при отсутствии симптомов миопатии прием статина продолжить (при появлении симптомов пациент должен обратиться к врачу для лабораторного определения уровня КФК); - при наличии симптомов миопатии необходим регулярный мониторинг КФК; - если симптомы миопатии сохраняются, необходимо отменить прием статина, провести повторную оценку симптомов и уровня КФК через 6 нед. после отмены; - после исчезновения симптомов и нормализации КФК возобновить назначение статина в меньшей дозе, с режимом приема через день или 2 раза в нед.; - возможна комбинированная гиполипидемическая терапия Повышение КФК ≥4 N: - оценить показания для назначения статина Повышение КФК >10 N: - отмена статина; - контроль функции почек; - мониторинг КФК каждые 2 нед. Повышение КФК <10 N, симптомы миопатии отсутствуют: - продолжить терапию статином; - мониторинг КФК осуществлять через 2-6 нед. Повышение КФК <10 N, симптомы миопатии присутствуют: - отмена статина; - мониторинг уровня КФК до его нормализации; - после нормализации уровня КФК рестарт терапии статином в меньшей дозе; - исключение др. причин возможного повышения КФК (физическая нагрузка); - если уровень КФК сохраняется высоким при мониторинге — подтверждение развития миопатии
Контроль HbA _{1c} и/или уровня глюкозы плазмы натощак	- регулярный мониторинг HbA_{1c} и/или уровня глюкозы плазмы должен проводиться пациентам с высоким риском развития СД и при высокодозной терапии статином; - мониторинг уровня глюкозы плазмы показан пожилым пациентам с метаболическим синдромом, ожирением, признаками инсулинорезистентности

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, N — верхняя граница нормы.

Таблица Б3.2

Интенсивность терапии статинами

Суточная доза статина высокой интенсивности для ↓ ХС ЛНП ≥50%	Суточная доза статина умеренной интенсивности для ↓ ХС ЛНП от 30% до <50%
Аторвастатин(**), 40-80 мг	Аторвастатин(**), 10-20 мг
Розувастатин, 20-40 мг	Питавастатин, 2-4 мг
	Розувастатин, 5-10 мг
	Симвастатин(**), 20-40 мг

Сокращение: ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Приложение Б4. Принципы гиполипидемической терапии и диспансерное наблюдение больных с ДЛП

Таблица Б4.1

Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛНП [45]

	ХС ЛНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии (ммоль/л)					
Риск	<1,4	1,4 – <1,8	1,8 – <2,6	2,6 – <3,0	3,0 – <4,9	≥4,9
Первичная профилактика						
Низкий	ОЖ ¹				ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³
Умеренный	ОЖ ¹			ОЖ±МТ ²		ОЖ+МТ ³
Высокий	ОЖ ¹		ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³		
Очень высокий	ОЖ ¹	ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³			
Вторичная профилактика						
Очень высокий	ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³				

Примечание: у больных ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС.

¹ — ОЖ: лечение не требуется, рекомендуется поддержание здорового образа жизни и контроль факторов риска.

² — ОЖ±МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и, возможно (по решению врача), назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут.

³ — ОЖ+МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии.

Сокращения: МТ — медикаментозная терапия, ОЖ — образ жизни, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица Б4.2

Влияние изменения образа жизни на уровень липидов [44]

Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП		Источник литературы
Исключение трансжиров	++	[117, 118]
Снижение употребления насыщенных жиров	++	[117, 119]
Увеличить потребление пищевых волокон	++	[120, 121]
Употребление продуктов, богатых фитостеролами	++	[122, 123]
Красный дрожжевой рис	++	[124, 125]
Снижение избыточной массы тела	++	[136, 127]
Снижение количества холестерина с пищей	+	[128, 129]
Повышение уровня регулярной физической активности	+	[130]
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+	[126, 127]
Исключение алкоголя	+++	[131, 132]
Повышение уровня регулярной физической активности	++	[130, 133]
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	[126, 134]
Применение омега-3 ПНЖК в качестве пищевой добавки	++	[135, 136]
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	[137, 138]
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	[41, 117]
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛВП		
Снижение потребления трансжиров	++	[117, 139]
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	[130, 140]
Снижение избыточной массы тела	++	[126, 127]
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	[126, 141]
Умеренное употребление алкоголя	++	[132]
Прекращение курения	+	[142]

Примечание: +++ — общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов; ++ — менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий; + — противоречивые сведения.

Сокращения: омега-3 ПНЖК — омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Приложение В. Информация для пациентов

Таблица В1

Рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов

	Предпочтительно	Употреблять умеренно	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сухофрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины, пальмовое, кокосовое и сливочное масло, сало
Орехи		Все несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Приготовление пищи	Гриль, пароварение	Обжаривание	Жарка

Примечание: умеренное употребление алкоголя (не более 50 мг в день крепких напитков, 200 мг красного или белого вина и не более 350 мл пива во время приема пищи) является приемлемым, при условии, что уровень ТГ не повышен, отсутствует гипертоническая болезнь и/или печеночная недостаточность.

Сокращение: ТГ — триглицериды.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Таблица Г1

Голландские диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Название на русском языке: Голландские диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Оригинальное название (если есть): Dutch Lipid Clinic Network criteria

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [4]

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: постановка клинического диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Содержание (шаблон):

Критерий	Баллы
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й процентиля у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й процентиля у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3. Физикальное обследование*	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛНП	
>8,5 ммоль/л	8
6,5-8,4 ммоль/л	5
4,9-6,4 ммоль/л	3
4,0-4,8 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8
Интерпретация:	
Диагноз ставится на основании суммы баллов: "определенная" СГХС — >8 баллов, "предположительная" ИЛИ "вероятная" СГХС — 6-8 баллов, "возможная" СГХС — 3-5 баллов, "маловероятная" СГХС — 0-2 баллов	

Примечание: * — исключают друг друга (т.е. максимум 6 баллов).

Сокращения: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица Г2

Шкала SCORE2 расчета нефатальных ССО для стран очень высокого риска

Название на русском языке: Шкала SCORE2

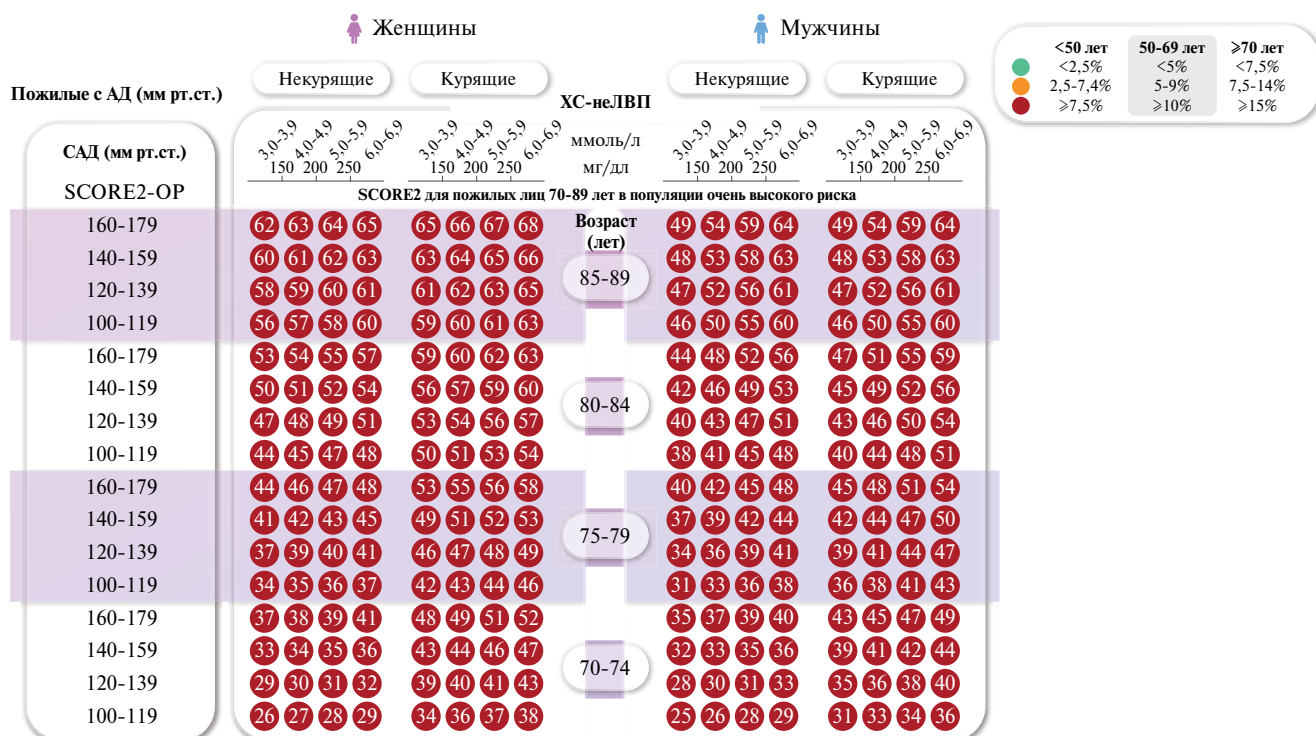
Оригинальное название (если есть): Systematic COronary Risk Evaluation model

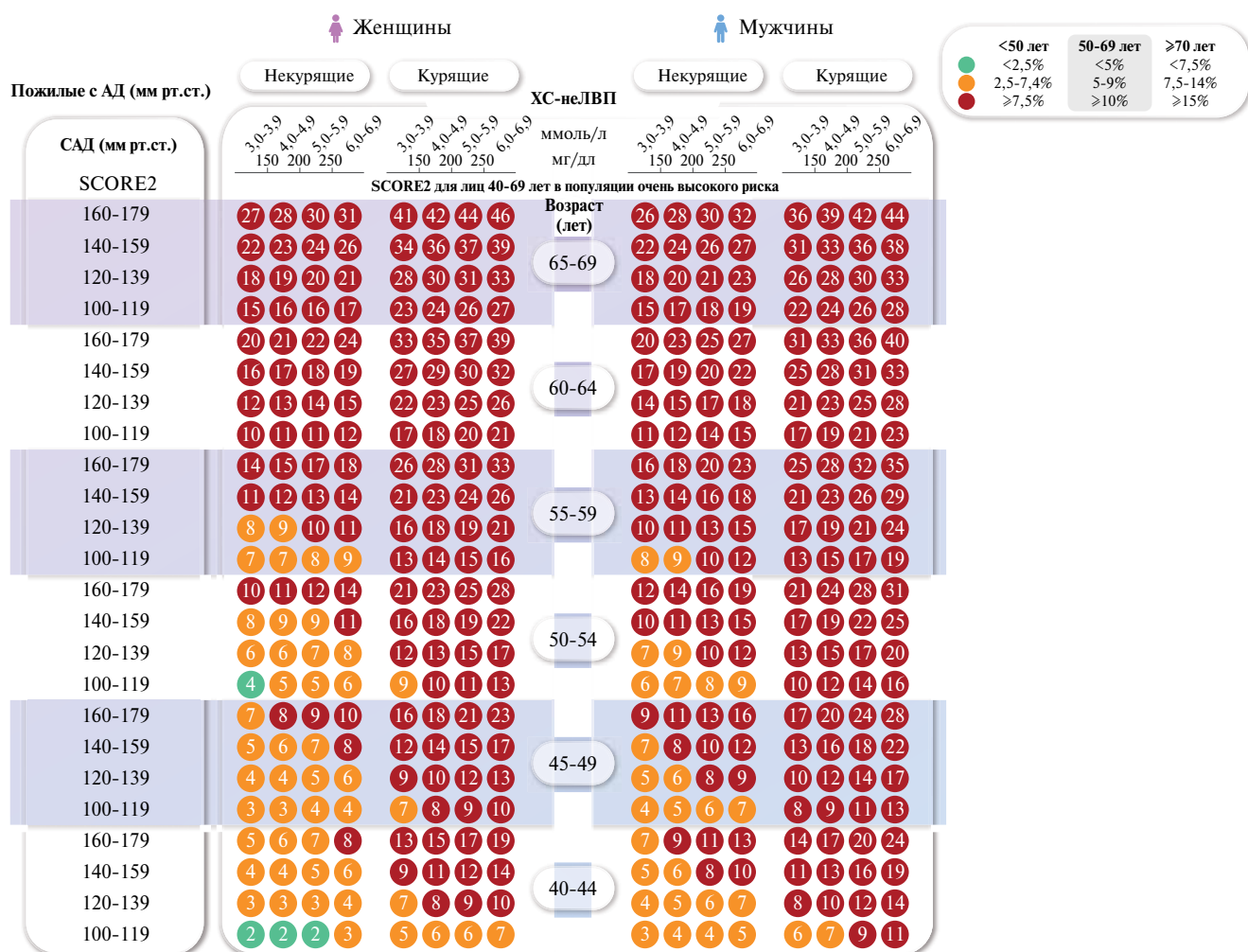
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): escardio.org [226]

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: расчет риска нефатальных сердечно-сосудистых осложнений

Содержание (шаблон) и интерпретация:





Примечание: ХС нелВП = ОХС — ЛВП.

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, нелВП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ХС — холестерин.

Таблица Г3

Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска

Название на русском языке: Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска

Оригинальное название (если есть): нет

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): escardio.org [226]

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: оценка 10-летнего сердечно-сосудистого риска

Содержание (шаблон) и интерпретация:

Очень высокий	— Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая ОКС, ИБС, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий; — атеросклеротическое ССЗ по данным обследований — значимая АСБ (стеноз >50%); — СД + поражение органов-мишеней, ≥3 ФР, а также раннее начало СД с длительностью >20 лет; — ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м²; — СГХС в сочетании с ФР; — SCORE2 ≥7,5% (<50 лет), ≥10% (50-69 лет), ≥15% (≥70 лет)
Высокий	— Значимо выраженный ФР — ОХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥4,9 ммоль/л и/или АД ≥180/110 мм рт.ст.; — СГХС без ФР; — СД без поражения органов-мишеней, СД ≥10 лет или с ФР; — ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²; — Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%); — SCORE2 2,5-7,5% (<50 лет), 5-10% (50-69 лет), 7,5-15% (≥70 лет)
Умеренный	— Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР; — SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (≥70 лет)
Низкий	— SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (≥70 лет)

Сокращения: АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ

РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЩЕСТВА



15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

10–11 НОЯБРЯ 2023 | ГРОЗНЫЙ

КОГДА СТАТИНА НЕДОСТАТОЧНО



Первая комбинация
розувастатина и эзетимиба
в одной капсуле¹



**Первая и единственная
комбинация**
аторвастатина и эзетимиба
в одной капсуле²



Новый эзетимиб
европейского
качества³

С инструкцией
по медицинскому применению
препарата РОЗУЛИП® ПЛЮС
можно ознакомиться по ссылке:



С инструкцией
по медицинскому применению
препарата ТОРВАЗИН® ПЛЮС
можно ознакомиться по ссылке:



С инструкцией
по медицинскому применению
препарата ЛИПОБОН®
можно ознакомиться по ссылке:



1. Данные IQVIA, октябрь 2019.
2. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d1%8d%0b7%d0%b5%d1%82%d0%b8%d0%bc%d0%b8%d0%b1&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0@type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Дата доступа: 15.02.2023.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Липобон®. Регистрационное удостоверение ЛПН-№(000387)-(PF-RU).