

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Фактор дифференцировки роста-15 – новый показатель неблагоприятного прогноза при ИМ

Влияние ишемического повреждения на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с ОИМ

Лептинорезистентность при ИБС и пороках сердца

Оценка прогноза сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН

Гендерные различия промежуточной вероятности СНсФВ в условиях вахты в Арктике

Отдаленная выживаемость больных после ОНМК в регистре РЕГИОН-М

Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса

Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой при ОКСбп ST низкого риска

Клинические рекомендации 2023:

Дефект межпредсердной перегородки

Оценка и коррекция сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях

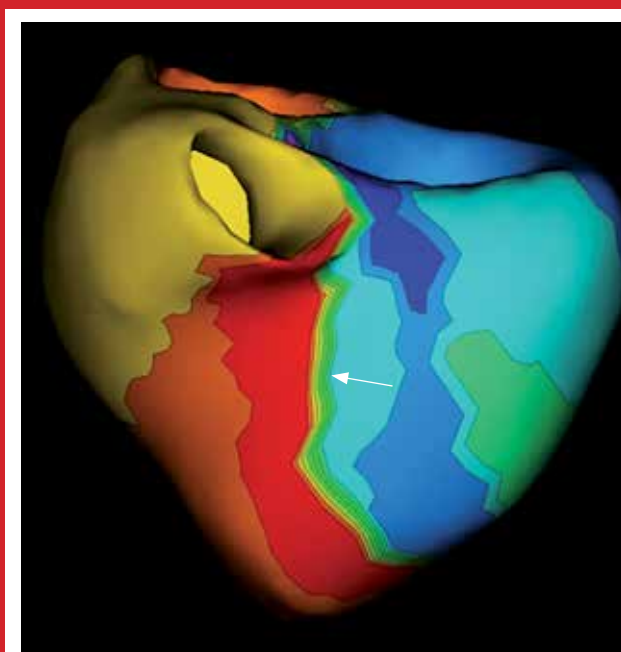


Рис. 4. Локализация линий блока проводений (указаны стрелкой) у пациентов обследованных групп по данным НИАК "Амикард". **А** — переднеперегородочная линия блока проведения у пациента группы "TAVI". См. на стр. 78.



В ФОКУСЕ:

Прогнозирование и диагностика



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ

РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЩЕСТВА



15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

10–11 НОЯБРЯ 2023 | ГРОЗНЫЙ



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: 11.09.2023

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (8) 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

Капиталан 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)

Ревивили 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 Ниёминен (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 *Корякин 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, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 28 (8) 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: kazamiatin@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 *Valentin Yu. Korjakin, 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

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

PREDICTION AND DIAGNOSTICS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Сабирзянова А. А., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М.
Фактор дифференцировки роста-15 — новый показатель неблагоприятного прогноза при неосложненном инфаркте миокарда

Олейников В. Э., Саямова Л. И., Донецкая Н. А., Вдовкин А. В.
Влияние характеристик ишемического повреждения на систолическую функцию левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда

Горбатовская Е. Е., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Тарасов Р. С., Груздева О. В.
Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца

Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Шипулин В. В., Баталов Р. Е., Сазонова С. И., Попов С. В., Завадовский К. В.
Роль радионуклидной оценки глобальной и регионарной механической диссинхронии сердца в оценке прогноза сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Смирнова Е. А., Седых Е. В., Якушин С. С., Субботин С. В.
Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Мельникова О. П., Севрук Т. В., Ефимова А. А.
Прогностическая роль фибрилляции предсердий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.
Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, гендерные различия

Толпыгина С. Н., Чернышева М. И., Загребельный А. В., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
Врачебное наблюдение и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М

- 7 Sabirzyanova A. A., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M.
Growth differentiation factor-15 — a new indicator of unfavorable prognosis in uncomplicated myocardial infarction
- 14 Oleinikov V. E., Salyamova L. I., Donetskaya N. A., Vdovkin A. V.
Effect of ischemic injury characteristics on left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction
- 22 Gorbatsovskaya E. E., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Tarasov R. S., Gruzdeva O. V.
Features of 12-lead electrocardiography in patients with critical aortic stenosis
- 30 Mishkina A. I., Atabekov T. A., Shipulin V. V., Batalov R. E., Sazonova S. I., Popov S. V., Zavadovsky K. V.
Role of radionuclide assessment of global and regional mechanical dyssynchrony of the heart in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure
- 38 Smirnova E. A., Sedykh E. V., Yakushin S. S., Subbotin S. V.
Prevalence and clinical significance of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure
- 44 Komissarova S. M., Rineyskaya N. M., Melnikova O. P., Sevruk T. V., Efimova A. A.
Prognostic role of atrial fibrillation in patients with non-compaction cardiomyopathy
- 54 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A.
Factors and sex differences associated with intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction in asymptomatic patients working in the Arctic
- 64 Tolpygina S. N., Chernysheva M., Zagrebelny A. V., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.
Medical follow-up and long-term survival of patients with cerebrovascular accident: data from the REGION-M registry

Римская Е. М., Каштанова С. Ю., Салами Х. Ф.,
Кухарчук Е. В., Малкина Т. А., Гаман С. А., Комлев А. Е.,
Миронова Н. А., Стукалова О. В., Имаев Т. Э.,
Акчурин Р. С., Голицын С. П.

Диагностические критерии проксимальной блокады
левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании
эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии

Абраменко Е. Е., Рябова Т. Р., Ёлгин И. И., Рябов В. В.
Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии
с физической нагрузкой на горизонтальном
велозерометре у пациентов с острым коронарным
синдромом без подъема сегмента ST низкого риска

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Дружиллов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Пациенты с фибрилляцией предсердий и невысоким
риском тромбоэмболических осложнений: частота
назначения антикоагулянтной терапии по результатам
ретроспективного анализа

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Коршикова А. А.
Возможности применения антикоагулянтной терапии
в кардиологической практике при тромбоцитопении.
Обзор литературы

COVID-19 И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Эттингер О. А., Лазарев В. А.,
Борисовская С. В., Гусева А. И., Саликов А. В., Голухов Г. Н.
Тяжелое течение AL-амилоидоза сердца у пациентки
пожилого возраста с многократной реинфекцией
SARS-CoV-2. Клинический случай

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Дефект межпредсердной перегородки.
Клинические рекомендации 2023 

Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-
сосудистых рисков при несердечных операциях 2023 

72 Rimsкая E. M., Kashtanova S. Yu., Salami Kh. F.,
Kukharchuk E. V., Malkina T. A., Gaman S. A., Komlev A. E.,
Mironova N. A., Stukalova O. V., Imaev T. E.,
Akchurin R. S., Golitsyn S. P.

Diagnostic criteria for proximal left bundle branch block
and their significance in predicting the success of cardiac
resynchronization therapy

83 Abramenko E. E., Ryabova T. R., Yolgina I. I., Ryabov V. V.
Diagnostic value of exercise stress echocardiography
on a horizontal cycle ergometer in patients
with low-risk non-ST elevation acute coronary syndrome

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

90 Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.
Patients with atrial fibrillation and a low risk
of thromboembolic events: prescription rate
of anticoagulant therapy according
to a retrospective analysis

98 Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Korshikova A. A.
Potential of anticoagulant therapy
in cardiology practice for thrombocytopenia.
Literature review

COVID-19 AND DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM

CLINICAL CASES

106 Reznik E. V., Nguyen T. L., Ettinger O. A., Lazarev V. A.,
Borisovskaya S. V., Guseva A. I., Salikov A. V., Golukhov G. N.
Severe cardiac AL amyloidosis in an elderly patient
with multiple SARS-CoV-2 reinfection:
a case report

CLINICAL GUIDELINES

115 Atrial septal defect.
Clinical guidelines 2023 

136 Assessment and modification of cardiovascular
risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023 

Фактор дифференцировки роста-15 — новый показатель неблагоприятного прогноза при неосложненном инфаркте миокарда

Сабирзянова А. А., Галевич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М.

Цель. Оценить роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в долгосрочном прогнозе у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включено 118 пациентов с неосложненным ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Помимо рутинного обследования всем пациентам было проведено определение GDF-15, а также N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом иммуноферментного анализа в первые 48 ч от начала клинической картины ИМ. Динамика состояния пациентов оценивалась методами опроса через 1, 3, 6, 12 мес., а также анализа медицинской документации при возникновении повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) и летальных исходов. Конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в стационар по поводу повторного ИМ и/или нестабильной стенокардии. Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании повторных СССР применялся метод анализа ROC-кривых. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера.

Результаты. За 12 мес. наблюдения было зарегистрировано 29 повторных СССР, в т.ч. 2 летальных исхода и 8 повторных ИМ. GDF-15 показал прогностическую способность в отношении повторных СССР с чувствительностью 77,3% и специфичностью 56,2% (ROC AUC $0,7 \pm 0,065$ (95% доверительный интервал (ДИ): 0,572-0,827), $p=0,004$). Пациенты, у которых GDF-15 был $\geq 2,075$ нг/мл, имели более высокий риск повторных СССР (отношение рисков (ОР) 3,4 (95% ДИ: 1,342-8,613), $p=0,005$). Другим прогностическим фактором, влияющим на скорость наступления повторных СССР, оказался NT-proBNP. Уровень NT-proBNP ≥ 578 пг/мл ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР 4,3 (95% ДИ: 1,828-10,239), $p=0,00019$).

Заключение. Сочетанное повышение уровней GDF-15 $\geq 2,075$ нг/мл и NT-proBNP ≥ 578 пг/мл у пациентов с неосложненным ИМ свидетельствует об увеличении риска повторных СССР в течение следующих 12 мес. (ОР 4,5 (95% ДИ: 2,087-9,736), $p=0,00018$).

Ключевые слова: фактор дифференцировки роста-15, GDF-15, инфаркт миокарда, повторные сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Сабирзянова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-2130-0593, Галевич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): S2101-Sash@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СССР — сердечно-сосудистые события, ЭКГ — электрокардиограмма(-фия), ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 27.02.2023

Рецензия получена 18.03.2023

Принята к публикации 14.05.2023



Для цитирования: Сабирзянова А. А., Галевич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. Фактор дифференцировки роста-15 — новый показатель неблагоприятного прогноза при неосложненном инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5381. doi:10.15829/1560-4071-2023-5381. EDN SAEQOS

Growth differentiation factor-15 — a new indicator of unfavorable prognosis in uncomplicated myocardial infarction

Sabirzyanova A. A., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M.

Aim. To evaluate the role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in long-term prognosis in patients with uncomplicated myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 118 patients with uncomplicated ST-elevation and non-ST-elevation MI. In addition to the routine examination, all patients were analyzed for GDF-15, as well as the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) by enzyme immunoassay in the first 48 hours from the onset of MI symptoms. The changes in the patients' condition were assessed by questioning after 1, 3, 6, 12 months, as well as the analysis of medical records in the event of repeated cardiovascular events and deaths. The endpoints were cardiovascular death, hospitalization for recurrent MI, and/or unstable angina. To assess the value of quantitative variables in predicting recurrent cardiovascular events, the ROC analysis was used. The survival function of patients was assessed using the Kaplan-Meier method.

Results. Twelve-month follow-up revealed 29 recurrent cardiovascular events, including 2 deaths and 8 recurrent MIs. GDF-15 was predictive of recurrent cardiovascular events with a sensitivity of 77,3% and a specificity of 56,2% (ROC

AUC, $0,7 \pm 0,065$ (95% confidence interval (CI), 0,572-0,827), $p=0,004$). Patients with GDF-15 $\geq 2,075$ ng/mL had a higher risk of recurrent cardiovascular events (hazard ratio (HR), 3,4 (95% CI, 1,342-8,613), $p=0,005$). Another prognostic factor influencing the rate of recurrent cardiovascular events was NT-proBNP. An NT-proBNP level ≥ 578 pg/mL was associated with an increased risk of cardiovascular death and rehospitalization for unstable angina and recurrent MI (HR, 4,3 (95% CI 1,828-10,239), $p=0,00019$).

Conclusion. The combined increase in GDF-15 $\geq 2,075$ ng/mL and NT-proBNP ≥ 578 pg/mL in patients with uncomplicated MI increases the risk of recurrent cardiovascular events over the next 12 months (HR, 4,5 (95% CI, 2,087-9,736), $p=0,00018$).

Keywords: growth differentiation factor-15, GDF-15, myocardial infarction, recurrent cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Sabirzyanova A. A.* ORCID: 0000-0002-2130-0593, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695.

*Corresponding author: S2101-Sash@yandex.ru

For citation: Sabirzyanova A. A., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M. Growth differentiation factor-15 — a new indicator of unfavorable prognosis in uncomplicated myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(8):5381. doi:10.15829/1560-4071-2023-5381. EDN SAEQOS

Received: 27.02.2023 Revision Received: 18.03.2023 Accepted: 14.05.2023

Ключевые моменты

- Показана прогностическая роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) у пациентов после неосложненного инфаркта миокарда (ИМ).
- Повышенный уровень GDF-15 отражает высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 12 мес. после неосложненного ИМ.
- Описана возможность совместного применения GDF-15 и NT-proBNP для оценки риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ в течение 12 мес. после неосложненного ИМ.

Key messages

- The prognostic role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in patients after uncomplicated myocardial infarction (MI) has been shown.
- An elevated GDF-15 level reflects a high risk of recurrent cardiovascular events 12 months after uncomplicated MI.
- The potential of combined use of GDF-15 and NT-proBNP to assess the risk of cardiovascular death, hospitalization for unstable angina and recurrent MI 12 months after uncomplicated MI was described.

Болезни системы кровообращения являются лидирующей причиной смертности взрослого населения в Российской Федерации. В их структуре инфаркт миокарда (ИМ) занимает одно из первых мест [1]. На сегодняшний день оценка прогноза пациентов после ИМ и связанный с этим поиск новых информативных маркеров и создание прогностических шкал являются актуальными задачами. Перспективным в этой области является изучение потенциальной прогностической способности одного из новых биомаркеров — фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15). GDF-15 — это маркер окислительного стресса и воспаления, который экспрессируется и при остром повреждении тканей [2]. Исследований, изучающих роль GDF-15 у пациентов с ИМ, не так много. Предполагается, что повышенные уровни GDF-15 независимо связаны со смертностью у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [3, 4].

Материал и методы

Проведено проспективное обсервационное исследование, в которое было включено 118 пациентов с ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST на ЭКГ в возрасте до 70 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: возраст старше 70 лет; острое и/или обострение хронического воспалительного заболевания любой этиологии и локализации в течение 6 мес. до госпитализации;

заболевания соединительной ткани; сахарный диабет 1 типа или 2 типа; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака менее чем за 6 мес. до включения в исследование; любые нарушения ритма и/или проводимости сердца, требующие медикаментозного лечения, в т.ч. фибрилляция предсердий; сердечная недостаточность II и выше класса по Killip; фракция выброса по Симпсону <40% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); онкологические заболевания в анамнезе; беременность и период лактации; алкоголизм; наркомания.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (протокол № 4 от 24.04.2018г).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось обследование, включающее: сбор анамнеза; физикальный осмотр; лабораторные анализы (в т.ч. общий анализ крови, биохимический анализ крови, включавший креатинин, мочевины, калий, натрий, полный липидный профиль, определение уровней высокочувствительного тропонина Т и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), скорости клубочковой фильтрации, коагулограмму); инструментальные методы исследования (в т.ч. ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ).

Также всем пациентам был определен уровень GDF-15 в плазме сэндвич-методом иммуноферментного анализа в первые 48 ч от начала клинической картины ИМ. Иммуноферментный анализ проводил-

Таблица 1

Частота назначения основных групп лекарственных препаратов

Группа препаратов	Пациенты с повторными ССС (n=22)	Пациенты без повторных ССС (n=96)	p
Ацетилсалициловая кислота	100%	100%	1,000
Ингибиторы P ₂ Y ₁₂ рецепторов	100%	100%	1,000
Бета-адреноблокаторы	100%	91,7%	0,161
иАПФ/БРА	95,5%	82,3%	0,122
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	95,5%	97,9%	0,51

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ССС — сердечно-сосудистые события.

ся с использованием реактивов ELISA Kit for Growth Differentiation factor 15 (Cloud-Clone Corp., США). Чувствительность метода 0,065 нг/мл. Диапазон определения GDF-15 составлял 0,156–10 нг/мл.

Клиническая динамика состояния пациентов оценивалась методом опроса через 1, 3, 6 и 12 мес. после выписки из стационара, а также проводился анализ медицинской документации в случаях развития повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) и летальных исходов. Регистрировались повторные ССС, включающие повторный ИМ и/или госпитализации в стационар по причине нестабильной стенокардии, а также летальные исходы.

Лечение всех пациентов проводилось в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Не было различий по частоте назначения основных групп лекарственных препаратов у пациентов с последующим развитием повторных ССС и пациентов без развития повторных ССС в течение 12 мес. наблюдения, что показано в таблице 1.

Всем включенным в исследование пациентам при поступлении была проведена коронароангиография, после чего 96 пациентам было проведено стентирование коронарных артерий (включая 7, которым была проведена догоспитальная тромболитическая терапия), у 6 пациентов в качестве метода реваскуляризации было выбрано экстренное аортокоронарное/маммарокоронарное шунтирование, у 16 реваскуляризации проведено не было. По результатам анализа не было выявлено зависимости развития повторных ССС от отсутствия или наличия реваскуляризации, а также ее стратегии ($\chi^2=1,9$; $p=0,164$).

Анализ данных проводился по 110 параметрам, включая клинические, лабораторные и инструментальные показатели. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v23.1.1. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Описание количественных показателей, имевших нормальное распределение, представлялось в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ), как $M \pm \sigma$. Количественные показатели, чье распределение отличалось от нормального, описывались с помощью значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t -критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U -критерию Манна-Уитни для распределения, отличающегося от нормального; для качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Независимое вли-

яние потенциальных факторов риска, в т.ч. уровня GDF-15, на вероятность наступления повторных ССС за 12 мес. наблюдения оценивалось с помощью регрессионного анализа. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании повторных ССС применялся метод анализа ROC-кривых. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Результаты считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $57,3 \pm 8,7$ лет. Среди них было 97 мужчин (82,2%) и 21 женщина (17,8%). В исследование включались пациенты, у которых был анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, а именно у 65,3% пациентов была гипертоническая болезнь, у 12,7% имелся постинфарктный кардиосклероз, а 2,5% пациентов перенесли аортокоронарное шунтирование.

Средний уровень GDF-15 у пациентов с неосложненным ИМ составил $2,25 \pm 1,0$ нг/мл. Не было выявлено зависимости уровней GDF-15 от возраста и пола пациентов. При анализе GDF-15 в подгруппах не обнаружено статистически значимой зависимости его концентрации с наличием у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, индекс массы тела, гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

За 12 мес. наблюдения 22,8% пациентов повторно госпитализировались в стационары по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ. Всего случилось 29 повторных ССС, в т.ч. 2 летальных исхода и 8 повторных ИМ. Оба летальных исхода по данным аутопсии произошли за счет крупноочагового транс-

Таблица 2

**Характеристика подгрупп пациентов с наличием повторных ССС и без повторных ССС
в течение 12 мес. наблюдения**

Характеристика	Пациенты с повторными ССС (n=22), M±σ/Me (Q1; Q3)	Пациенты без повторных ССС (n=96), M±σ/Me (Q1; Q3)	p
Возраст, лет	66,36±7,43	56,61±8,89	0,047
Пол: мужчины/женщины, абс. (%)	18 (81,8)/4 (18,2)	79 (82,3)/17 (17,7)	0,959
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	95,4	83,3	0,145
Курение, %	27,3	37,5	0,367
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	22,7	10,4	0,118
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	9,1	5,2	0,487
Систолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	130±15,18	130,17±20,44	0,966
Диастолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	78,68±6,61	78,4±12,05	0,879
ЧСС при поступлении, уд./мин	76±10,98	74,73±11,19	0,629
Индекс массы тела, кг/м ²	28,81±5,09	27,98±4,51	0,488
Миоглобин, нг/мл	109,5 (43,8; 323,0)	119,5 (54,7; 249,75)	0,631
Тропонин I, нг/мл	15,1 (6,12; 63,62)	25,4 (5,6; 100)	0,596
NT-proBNP, пг/мл	1449,5 (198,25; 2950,75)	269 (123; 875,75)	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,97±1,27	5,11±1,42	0,651
ЛНП, ммоль/л	3,27±1,07	3,31±1,24	0,863
ЛВП, ммоль/л	0,94±0,2	0,95±0,22	0,879
Триглицериды, ммоль/л	1,71±0,55	1,89±1,13	0,278
Креатинин, мкмоль/л	98,66±19,17	91,89±14,61	0,132
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	76 (65,25; 85,5)	77 (69; 92)	0,258
Натрий, ммоль/л	142,11±4,48	141,17±3,61	0,368
Калий, ммоль/л	4,01±0,35	4,08±0,59	0,491
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	33,6 (19,35; 58,25)	27,2 (19,97; 41,3)	0,388
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	34,85 (23,65; 54,37)	30,2 (23; 50,27)	0,599
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7 (7,82; 16,95)	9,4 (7,32; 14,3)	0,3
Гемоглобин, г/л	144,14±14,81	141,35±14,11	0,429
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,59±0,42	4,46±0,47	0,354
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,85 (7,97; 12,35)	9,6 (7,05; 11,47)	0,78
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	236,5 (220,5; 302,25)	257,5 (222,75; 300,75)	0,876
Протромбиновое время, сек	11,25 (10,55; 14,45)	11,8 (10,8; 12,97)	0,989
АЧТВ, сек	35,8 (31,45; 60,2)	36,45 (31,22; 74,57)	0,756
Фибриноген, г/л	2,8 (2,27; 4,3)	2,65 (2,2; 3,3)	0,313
GDF-15, нг/мл	2,82±1,12	2,13±0,95	0,012
ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, %	49,23±6,42	51,23±7,59	0,211
Масса миокарда ЛЖ по ЭхоКГ, г	200,76±55,69	206,78±56,47	0,651
Индекс массы миокарда ЛЖ по ЭхоКГ, г/м ²	105,87±31,03	106,37±27,58	0,945
Толщина МЖП по ЭхоКГ, см	1,12±0,13	1,15±0,19	0,303
Размер ЛП по ЭхоКГ, см	3,74±0,44	3,77±0,44	0,806
СДЛА по ЭхоКГ, мм рт.ст.	29,5 (24,75; 37)	28 (24; 31)	0,211
КДО ЛЖ по ЭхоКГ, мл	95 (83; 120,5)	88,5 (76; 104,25)	0,107
Суправентрикулярные экстрасистолы по ХМТ ЭКГ, количество/сут.	17,5 (7,75; 94,75)	14,5 (6; 61,75)	0,369
Желудочковые экстрасистолы по ХМТ ЭКГ, количество/сут.	4 (2; 47,75)	4,5 (0,25; 24,75)	0,749
QT при мин. ЧСС по ХМТ ЭКГ, мс	429,86±46,69	429,81±38,77	0,996

Сокращения: АД — артериальное давление, АЧТВ — активированное частичное протромбиновое время, КДО — конечный диастолический объем, ЛП — левое предсердие, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХМТ ЭКГ — Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

мурального ИМ. На рисунке 1 представлено распределение повторных ССС по времени наблюдения.

В таблице 2 представлена характеристика подгрупп пациентов с наличием повторных ССС и без них в течение 12 мес. наблюдения. Пациенты с повторными ССС были старше ($66,36 \pm 7,43$ vs $56,61 \pm 8,89$ лет; $p=0,047$) и имели более высокие уровни GDF-15 ($2,82 \pm 1,12$ vs $2,13 \pm 0,95$ нг/мл; $p=0,012$) и NT-proBNP ($1449,5$ ($198,25$; $2950,75$) vs 269 (123 ; $875,75$) пг/мл; $p=0,05$).

Нами была проведена оценка прогностического значения уровня GDF-15 у пациентов с несложненным ИМ с помощью метода анализа ROC-кривых с определением оптимального разделяющего значения GDF-15 (точки отсечения), позволяющего классифицировать пациентов по степени риска наступления повторных ССС с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности, что представлено на рисунке 2. Точкой отсечения стало значение GDF-15 $2,075$ нг/мл, при чувствительности $0,773$ ($77,3\%$) и $0,438$ 1-специфичности (соответствует специфичности, равной $56,2\%$). Площадь под кривой (ROC AUC) равна $0,7 \pm 0,065$ (95% доверительный интервал (ДИ): $0,572$ - $0,827$), $p=0,004$, что свидетельствует о хорошей прогностической способности GDF-15.

Выявлено, что имеются значимые различия в частоте и времени появления первого повторного ССС у пациентов после несложненного ИМ в зависимости от уровней GDF-15, что графически показано на рисунке 3 в виде кривых выживаемости Каплана-Мейера. Среднее ожидаемое время без повторного ССС в группе пациентов с GDF-15 $<2,075$ нг/мл составляет $11,36 \pm 0,35$ мес. (95% ДИ: $10,67$ - $12,04$), а в группе пациентов с GDF-15 $\geq 2,075$ нг/мл — $9,85 \pm 0,53$ мес. (95% ДИ: $8,8$ - $10,89$), $p=0,005$. Мы можем сделать вывод, что имеются значимые различия в функции вероятности не получить комбинированную конечную точку в виде кардиоваскулярной смертности и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ в зависимости от уровня GDF-15. Пациенты, у которых GDF-15 $\geq 2,075$ нг/мл, имеют более высокий риск повторных ССС (отношение рисков (ОР) $3,4$ (95% ДИ: $1,342$ - $8,613$), $p=0,005$).

Еще одним биомаркером, который показал взаимосвязь с повторными ССС в нашем исследовании, а также корреляционную связь умеренного порядка с GDF-15 ($r=0,36$, $p<0,01$), был NT-proBNP. ROC-кривая для NT-proBNP и кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с уровнями NT-proBNP ниже и выше точки отсечения представлены на рисунках 4 и 5. NT-proBNP обладает средней прогностической способностью (ROC AUC $=0,69 \pm 0,069$ (95% ДИ: $0,561$ - $0,832$), $p=0,004$), с точкой отсечения, равной 578 пг/мл для $0,727$ ($72,7\%$)

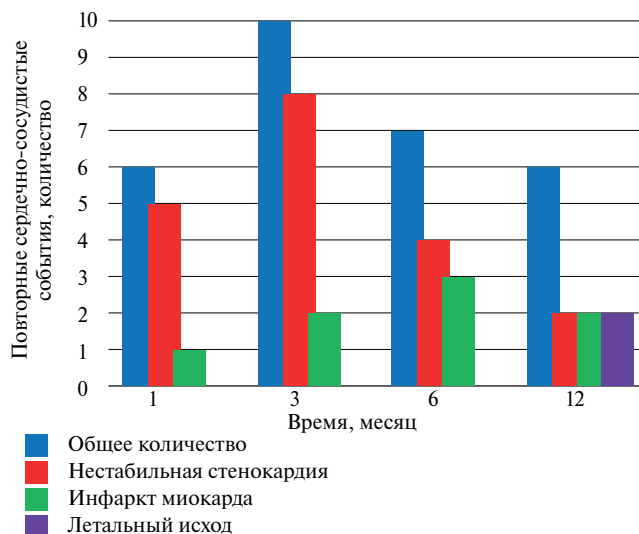


Рис. 1. Повторные ССС во временном разрезе.

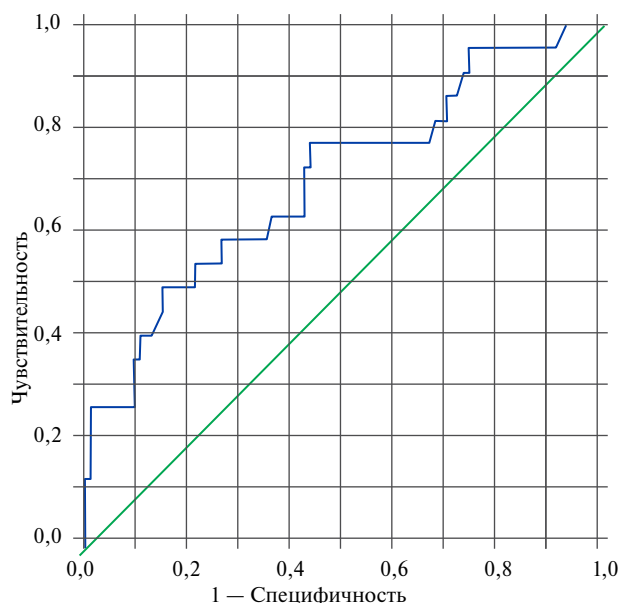


Рис. 2. ROC-кривая прогностической способности GDF-15 (ROC AUC $0,7 \pm 0,065$ (95% ДИ: $0,572$ - $0,827$), $p=0,004$).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

чувствительности и $0,302$ 1-специфичности ($69,8\%$ специфичности). Среднее ожидаемое время без повторного ССС в группе пациентов с NT-proBNP <578 пг/мл составляет $11,27 \pm 0,29$ мес. (95% ДИ: $10,71$ - $11,84$), а в группе пациентов с NT-proBNP ≥ 578 пг/мл — $9,51 \pm 0,65$ мес. (95% ДИ: $8,24$ - $10,79$), $p=0,00002$. Получается, что в нашем исследовании уровень NT-proBNP ≥ 578 пг/мл ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР $4,3$ (95% ДИ: $1,828$ - $10,239$), $p=0,00019$).

Исходя из полученных результатов, была оценена возможность совместного применения двух

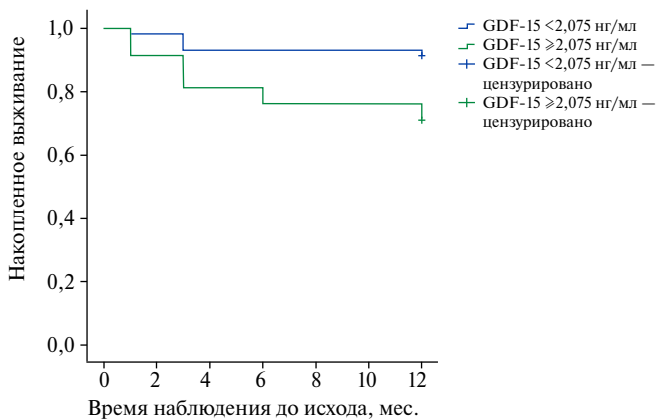


Рис. 3. График кривых выживаемости у пациентов с GDF-15 <2,075 нг/мл (верхняя) и GDF-15 ≥2,075 нг/мл (нижняя), $p=0,005$.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

биомаркеров — GDF-15 и NT-proBNP — для прогнозирования высокого риска повторных CCC, что наглядно продемонстрировано на рисунке 6, показывающем кривые кумулятивного риска в подгруппах пациентов, у которых одновременно оба маркера были выше или ниже точек отсечения, найденных с помощью ROC-анализа. Таким образом, пациенты, у которых GDF-15 был ≥2,075 нг/мл одновременно с NT-proBNP ≥578 пг/мл, имели более высокий риск повторных CCC, включая сердечно-сосудистую смертность и повторные госпитализации по причине нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР 4,5 (95% ДИ: 2,087-9,736), $p=0,00018$).

Обсуждение

До сих пор не так много исследований посвящено роли GDF-15 при ИМ. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что уровни GDF-15 положительно коррелируют со статусом курения пациента, наличием сахарного диабета и гипертонической болезни, перенесенным ИМ, нарушением функции почек, а также с уровнями NT-proBNP, тропонина Т, С-реактивного белка [5, 6]. Однако в нашем исследовании не было выявлено достоверной разницы и значимой зависимости концентрации GDF-15 с наличием у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. В опубликованном нами ранее анализе были описаны выявленные корреляционные связи GDF-15, включая его связь с уровнями NT-proBNP ($r=0,36$, $p<0,01$), тропонина Т ($r=0,21$, $p=0,02$), лейкоцитов ($r=0,32$, $p<0,01$), мочевины ($r=0,20$, $p=0,04$), а также с фракцией выброса по Симпсону по данным ЭхоКГ ($r=-0,32$, $p<0,01$) и толщиной межжелудочковой перегородки ($r=-0,26$, $p<0,01$) [7].

Согласно имеющимся данным уровни GDF-15 независимо связаны со смертностью у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ [3, 4].

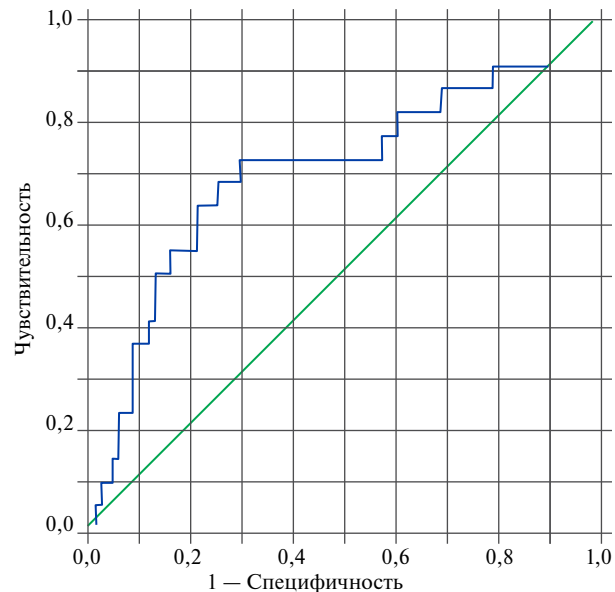


Рис. 4. ROC-кривая прогностической способности NT-proBNP (ROC AUC $0,69 \pm 0,069$ (95% ДИ: 0,561-0,832), $p=0,004$).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

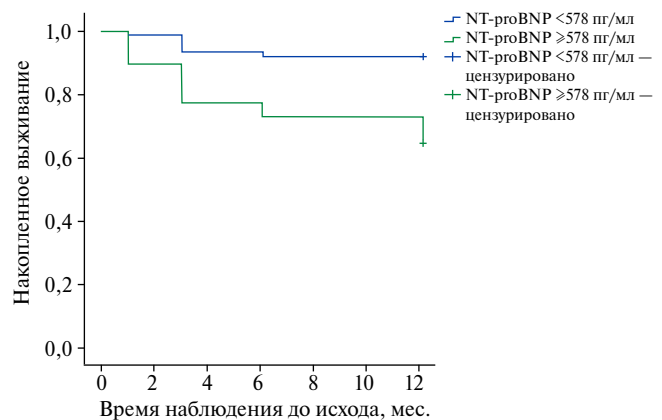


Рис. 5. График кривых выживаемости у пациентов с NT-proBNP <578 пг/мл (верхняя) и NT-proBNP ≥578 пг/мл (нижняя), $p=0,00002$.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

GDF-15 также показал в различных исследованиях свою независимую связь с сердечно-сосудистой смертностью и госпитализациями по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности при всех атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях [2, 4, 8, 9]. А прогностическая ценность GDF-15 отдельно в отношении ИМ наблюдалась только у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, но не у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [10]. Сразу в нескольких работах было отмечено, что среди пациентов с ОКС связь повышенного уровня GDF-15 со смертностью была сильнее, чем его связь с повторным ИМ [4, 10]. Наше исследование также показало, что высокие уровни GDF-15 связаны с повышенным риском повторных CCC, включая сердечно-сосудистую смерть, госпита-

лизации по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ. По итогам исследования нам не представилось возможным достоверно оценить взаимосвязь GDF-15 отдельно со смертностью пациентов, т.к. за период наблюдения в 12 мес. было зарегистрировано только 2 летальных исхода и также невозможно говорить о связи GDF-15 отдельно с повторным ИМ с точки зрения статистической достоверности ввиду малого количества повторных событий.

Зарубежные исследователи начали изучать добавление GDF-15 в прогностические шкалы риска, в т.ч. было показано, что интеграция GDF-15 в шкалу GRACE увеличивает прогностическую ценность этой шкалы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ [11]. Наше исследование показало, что у пациентов с неосложненным ИМ в остром периоде совместная оценка двух биомаркеров — GDF-15 и NT-proBNP — является перспективной для определения отдаленного прогноза. Известно, что GDF-15 и NT-proBNP имеют некоторые общие патофизиологические триггеры, включая гемодинамическую перегрузку и миокардиальный стресс [5, 12]. Однако, в отличие от NT-proBNP, более широкая палитра стрессоров индуцирует продукцию GDF-15 не только в миокарде, но также в эндотелиальных клетках, адипоцитах, макрофагах и в тканях атеросклеротических бляшек [13, 14]. Таким образом, можно предположить, что совместное определение этих биомаркеров усиливает их прогностическую ценность, а включение определения уровней GDF-15 и NT-proBNP в мультимаркерные шкалы стратификации риска и прогноза у пациентов с неосложненным ИМ является перспективным направлением для дальнейших исследований.

Ограничения исследования. Небольшая выборка пациентов и малое количество повторных CCC в исследовании, в т.ч. летальных исходов, зарегистрирован-

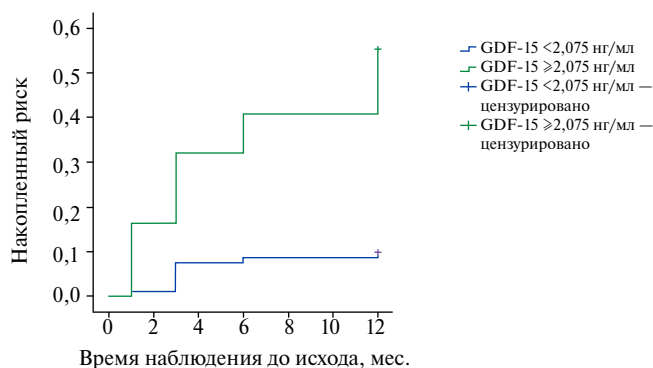


Рис. 6. График кумулятивного риска развития повторных CCC у пациентов с GDF-15 <2,075 нг/мл и NT-proBNP <578 пг/мл (нижняя кривая) и GDF-15 ≥2,075 нг/мл и NT-proBNP ≥578 пг/мл (верхняя кривая), $p=0,00018$.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ных за 12 мес. наблюдения, могут послужить ограничением для интерпретации полученных результатов.

Заключение

GDF-15 обладает хорошей прогностической способностью у пациентов с неосложненным ИМ (ROC AUC $0,7 \pm 0,065$ (95% ДИ: 0,572–0,827), $p=0,004$). Уровень GDF-15 $\geq 2,075$ нг/мл отражает высокий риск повторных CCC (сердечно-сосудистая смерть, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ) в течение 12 мес. (ОР 3,4 (95% ДИ: 1,342–8,613), $p=0,005$). Сочетанное повышение уровней GDF-15 $\geq 2,075$ нг/мл и NT-proBNP ≥ 578 пг/мл у данной категории пациентов еще больше увеличивает риск повторных CCC (ОР 4,5 (95% ДИ: 2,087–9,736), $p=0,00018$).

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

Литература/References

- Galkin SS, Bobylev SN, Burlakova EA, et al. Russian Statistical Yearbook 2022: Stat.book/Rosstat. R76 M. 2022. 691 p. (In Russ.) Галкин С. С., Бобылев С. Н., Буракова Е. А. и др. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Росстат. Р76 М. 2022. 691 с. ISBN: 978-5-9906962-5-9.
- Wesseling M, de Poel J, de Jager S. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. ESC Heart Failure 2020;7:1488–501. doi:10.1002/ehf2.12728.
- Zelniker TA, Jarolim P, Silverman M, et al. Prognostic role of GDF-15 across the spectrum of clinical risk in patients with NSTEMI-ACS. Clin Chem Lab Med. 2019;57:1084–92. doi:10.1515/cclm-2018-1081.
- Buljubasic N, Vroegindewey MM, Oemrawsingh RM, et al. Temporal pattern of growth differentiation factor-15 protein after acute coronary syndrome (from the BIOMARCS study). Am J Cardiol. 2019;124:8–13. doi:10.1016/j.amjcard.2019.03.049.
- Li J, Cui Y, Huang A, et al. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure. Med Sci Monit. 2018;24:4992–9. doi:10.12659/msm.910671.
- Kou H, Jin X, Gao D, et al. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. Clin Exp Hypertens. 2018;40:8–15. doi:10.1080/10641963.2016.1273948.
- Sabirzyanova AA, Galyavich AS, Baleeva LV, et al. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. Kardiologiya. 2020;60(11):42–8. (In Russ.) Сабирзянова А. А., Галевич А. С., Балеева Л. В. и др. Фактор дифферен-
- цировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. Кардиология. 2020;60(11):42–8. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251.
- Hagstrom E, Held C, Stewart RA, et al. Growth differentiation factor 15 predicts all-cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease. Clin Chem. 2017;63:325–33. doi:10.1373/clinchem.2016.260570.
- Nurmohamed NS, Belo Pereira JP, Hoogeveen RM, et al. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention. Eur Heart J. 2022;43:1569–77. doi:10.1093/eurheartj/ehac055.
- Kato ET, Morrow DA, Guo J, et al. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular risk: individual patient meta-analysis. European Heart Journal. 2023;44(4):293–300. doi:10.1093/eurheartj/ehac577.
- Hung J, Roos A, Kadesjo E, et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. Eur. Heart J. 2020;0:1–10. doi:10.1093/eurheartj/ehaa375.
- Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. Eur J Heart Fail. 2017;19:357–65. doi:10.1002/ehf2.669.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clin Chem 2017;63:140–51. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.
- Sithiravel C, Roysland R, Alaour B, et al. Biological variation, reference change values and index of individuality of GDF-15. Clin Chem Lab Med. 2022;60:593–6. doi:10.1515/cclm-2021-0769.



Влияние характеристик ишемического повреждения на систолическую функцию левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда

Олейников В. Э.¹, Салаямова Л. И.¹, Донецкая Н. А.^{1,2}, Вдовкин А. В.²

Цель. Изучить особенности лабораторных показателей и характеристики зоны инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в зависимости от глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) после реваскуляризации.

Материал и методы. Включено 78 пациентов с первичным ОИМ. На 7-10 сут. выполняли МРТ сердца с контрастированием. В крови анализировали мозговой натрийуретический пептид (BNP). С помощью МРТ сердца определяли характеристики рубцовой ткани, перинфарктной гетерогенной зоны (ПГЗ), микрососудистой обструкции (МСО) и интрамиокардиального кровоизлияния (ИМК), индекс глобального контрастирования.

Результаты. По результатам МРТ пациентов разделили на группы: 1-я — с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 50\%$ ($n=50$), 2-я — с ФВ ЛЖ 40-49% ($n=21$), 3-я — с ФВ ЛЖ $<40\%$ ($n=7$).

Показатель BNP в 1 группе оказался равен 106,8 (37,5; 248) нг/мл, во 2 группе — 232,6 (170,1; 337,7) нг/мл, в 3 — 548,5 $\pm$ 236,4 нг/мл ($p_{1-3}<0,05$). Масса рубцовой ткани была минимальной в 1 группе — 10,3 (2,4; 20,0) г, промежуточные значения отмечены во 2 группе — 34,7 $\pm$ 21,3 г, максимальные (59,4 $\pm$ 37,6 г) — в 3 группе ($p_{1-2}<0,01$). По характеристикам ПГЗ различия выявлены только между пациентами с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. МСО диагностирована у 26% пациентов с ФВ $\geq 50\%$, у 47,6% больных с ФВ 40-49% и 85,7% с ФВ $<40\%$ ($p_{1-3}<0,01$). Частота выявления ИМК преобладала во 2 группе (33,3%) по сравнению с 1 группой (12%) ($p_{1-2}<0,05$). Индекс глобального контрастирования был наименьшим в 1 группе (14,7 (8,8; 27,9)%), промежуточные значения выявлены во 2 группе (33,3 $\pm$ 12,6%), наиболее высокие — в 3 группе (54,2 $\pm$ 19,5%) ($p_{1-2}<0,05$).

Заключение. Выявлены факторы риска снижения систолической функции ЛЖ у больных ОИМ после реваскуляризации: размеры рубцовой ткани, ПГЗ, характеристики МСО и ИМК, индекс глобального контрастирования, уровень BNP.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография сердца, паттерн ишемического повреждения, фракция выброса левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка, острый инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Салаямова Л. И. — к.м.н., доцент, доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7130-0316, Донецкая Н. А. — зав. отделением лучевой диагностики, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Пензенской области, аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6423-6889, Вдовкин А. В. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-0142-381X.

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

вч — высокочувствительный, ИКДО — индекс конечного диастолического объема, ИКСО — индекс конечного систолического объема, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМК — интрамиокардиальное кровоизлияние, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, иУО — индекс ударного объема, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСО — микрососудистая обструкция, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПГЗ — перинфарктная гетерогенная зона, ПНА — передняя нисходящая артерия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 08.07.2023

Рецензия получена 20.07.2023

Принята к публикации 23.07.2023



Для цитирования: Олейников В. Э., Салаямова Л. И., Донецкая Н. А., Вдовкин А. В. Влияние характеристик ишемического повреждения на систолическую функцию левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5516. doi:10.15829/1560-4071-2023-5516. EDN HBCFIR

Effect of ischemic injury characteristics on left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction

Oleynikov V. E.¹, Salyamova L. I.¹, Donetskaya N. A.^{1,2}, Vdovkin A. V.²

Aim. To study laboratory and magnetic resonance imaging (MRI) characteristics of infarction area depending on left ventricular (LV) global systolic function in patients with acute myocardial infarction (AMI) after revascularization.

Material and methods. A total of 78 patients with primary AMI were included. On days 7-10, contrast-enhanced cardiac MRI was performed. Blood brain natriuretic peptide (BNP) was analyzed. Cardiac MRI was used to determine the characteristics of scar tissue, peri-infarct zone (PIZ), microvascular obstruction (MVO), intramyocardial hemorrhage (IMH) and the global contrast index.

Results. According to the MRI, patients were divided into following groups: group 1 — LV ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$ ($n=50$), group 2 — LVEF 40-49% ($n=21$), group 3 — LVEF $<40\%$ ($n=7$).

The BNP in groups 1, 2, 3 was 106,8 (37,5; 248), 232,6 (170,1; 337,7) and 548,5 $\pm$ 236,4 ng/ml, respectively ($p_{1-3}<0,05$). The scar tissue mass in groups 1, 2, 3 was 10,3 (2,4; 20,0), 34,7 $\pm$ 21,3, 59,4 $\pm$ 37,6 g, respectively ($p_{1-2}<0,01$). PIZ

differences were found only between patients with preserved and mildly reduced EF. MVO was diagnosed in 26% of patients with LVEF $\geq 50\%$, in 47,6% of patients with LVEF of 40-49% and 85,7% with LVEF $<40\%$ ($p_{1-3}<0,01$). The detection rate of IMH prevailed in the 2nd group (33,3%) compared with the 1st group (12%) ($p_{1-2}<0,05$). The global contrast index was the lowest in the 1st group (14,7 (8,8; 27,9)%), intermediate in the 2nd group (33,3 $\pm$ 12,6%), the highest in the 3rd group (54,2 $\pm$ 19,5%) ($p_{1-2}<0,05$).

Conclusion. The following risk factors for a decrease in LV systolic function in patients with AMI after revascularization were identified: the size of scar tissue, PIZ, MVO and IMH characteristics, global contrast index, BNP level.

Keywords: cardiac magnetic resonance imaging, ischemic injury pattern, left ventricular ejection fraction, left ventricular systolic dysfunction, acute myocardial infarction.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project № 23-25-00381.

*Corresponding author:
v.oleynikof@gmail.com

¹Penza State University, Penza; ²Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia.

Oleinikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Salyamova L. I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Donetskaya N. A. ORCID: 0000-0001-6423-6889, Vdovkin A. V. ORCID: 0000-0002-0142-381X.

Received: 08.07.2023 **Revision Received:** 20.07.2023 **Accepted:** 23.07.2023

For citation: Oleinikov V. E., Salyamova L. I., Donetskaya N. A., Vdovkin A. V. Effect of ischemic injury characteristics on left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5516. doi:10.15829/1560-4071-2023-5516. EDN HBCFIR

Ключевые моменты

- Ухудшения структурных и объемных показателей левого желудочка (ЛЖ) обуславливают снижение эффективности сокращения сердца и систолическую дисфункцию после острого инфаркта миокарда по данным магнитно-резонансной томографии.
- У пациентов с умеренно сниженной и низкой фракцией выброса ЛЖ большинство параметров ишемического повреждения оказались выше по сравнению с больными с фракцией выброса $\geq 50\%$.
- Все компоненты паттерна ишемического повреждения, атеротромбоз передней нисходящей артерии и уровень мозгового натрийуретического пептида являются факторами риска снижения систолической функции ЛЖ $< 50\%$.

Key messages

- Impaired structural and volume left ventricular (LV) parameters cause a decrease in heart contraction efficiency and systolic dysfunction after acute myocardial infarction according to magnetic resonance imaging.
- In patients with mildly reduced and reduced LV ejection fraction, most parameters of ischemic injury were higher compared with patients with ejection fraction $\geq 50\%$.
- All components of the ischemic injury pattern, atherothrombosis of the anterior descending artery, and brain natriuretic peptide levels are risk factors for decreased LV systolic function $< 50\%$.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из основных осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) и закономерным исходом сердечно-сосудистого континуума, влияющим на инвалидизацию и смертность населения во всем мире. Результаты исследования ЭПОХА-ХСН продемонстрировали увеличение роли перенесенного инфаркта миокарда как причины ХСН, что отчасти обусловлено значительными успехами в лечении острой стадии заболевания [1].

Фракция выброса (ФВ) остается основной характеристикой контрактильной функции левого желудочка (ЛЖ), определяющей прогноз пациентов в постинфарктном периоде [2]. Частота систолической дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом варьирует от 12,6 до 36,6% в зависимости от способа определения и сроков оценки состояния ЛЖ [3]. Снижение ФВ $< 40\%$ ассоциировано с высоким риском смертности и повторных госпитализаций, а также ухудшением качества жизни больных ОИМ [4].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) остается методом выбора для первоначальной идентификации ишемического повреждения, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [5]. Альтернативой ЭхоКГ является магнитно-резонансная томография

(МРТ) сердца с контрастированием. Метод позволяет с высокой точностью определять объемы и функции желудочков. К преимуществам МРТ сердца также можно отнести возможность количественно охарактеризовать рубцовую и перинфарктную зоны, участки отека, микрососудистую обструкцию (МСО) и интрамиокардиальное кровоизлияние (ИМК) (рис. 1). Этот метод визуализации не только позволяет обнаружить и оценить размер инфаркта, но и выявить дополнительные характеристики рубцовой ткани, имеющие прогностическое значение [6].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении особенностей лабораторных показателей и МРТ-характеристик зоны инфаркта в зависимости от глобальной систолической функции ЛЖ у пациентов с ОИМ после реваскуляризации.

Материал и методы

В исследование включено 78 пациентов с ОИМ, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии. Локальный этический комитет одобрил протокол исследования и индивидуальную регистрационную карту. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: возраст от 30 до 70 лет; первичный ОИМ с подъемом или без подъема сегмента ST, подтвержденный электрокардиограммой, диаг-

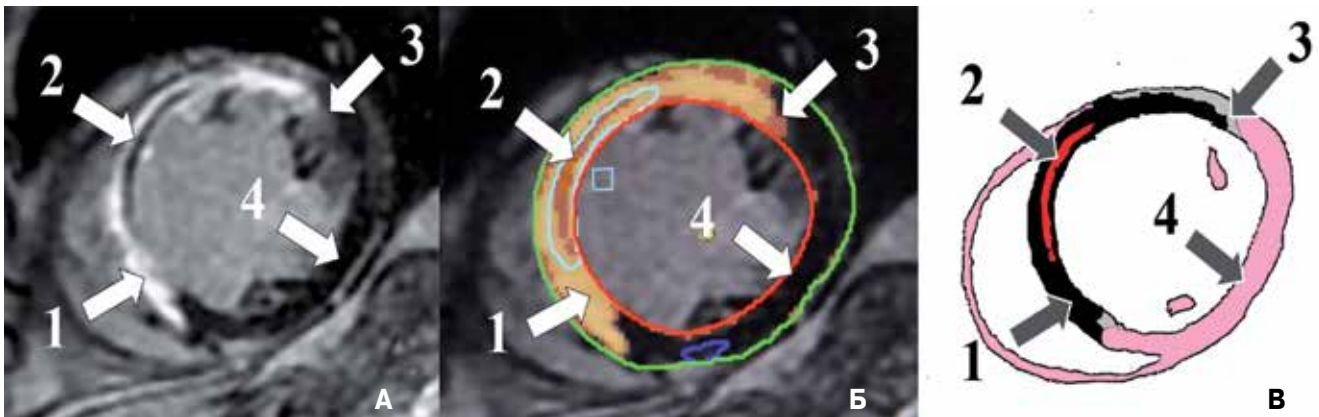


Рис. 1. Паттерн ишемического поражения по данным МРТ сердца (собственное наблюдение): **А** — отсроченное контрастирование; **Б** — постобработка; **Б'** — схематичное изображение. Зоны инфаркта: 1. некроз; 2. МСО; 3. гетерогенная зона; 4. неповрежденный миокард.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ностически значимым повышением тропонина I; наличие инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиографии.

Критерии исключения: повторный или рецидивирующий ОИМ, гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии >30%, тяжелые сопутствующие заболевания, наличие в анамнезе ХСН III-IV функционального класса.

Всем пациентам выполняли коронароангиографию. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на инфаркт-связанной артерии проведено 51 больному, фармакоинвазивная стратегия использовалась у 27 человек.

Больные получали медикаментозное лечение по поводу ОИМ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

На 7-10 сут. от начала заболевания пациентам выполняли МРТ сердца с контрастированием на томографе GE SIGNA Voyager (GE HealthCare) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. В качестве внутривенного контрастного вещества использовали парамагнитный контрастный препарат Кларискан (гадотеровая кислота, GE Healthcare AS). Бесконтрастная часть протокола сканирования включала анатомические срезы, кино-режимы по длинной оси ЛЖ в 2- и 4-камерной проекциях, по короткой оси ЛЖ; программы T1-, T2- и T2*-картирования. В соответствии с постконтрастной частью исследования проводили сканирование программой 2D MDE на 7-й мин по короткой оси и на 10-12-й мин по длинной оси в 2- и 4-камерной проекциях; на 15-й мин постконтрастное T1-картирование в последовательности 2D MOLLI, на 20-й мин сканирование программой MDE FIESTA по короткой оси. Обработку изображений выполняли с использованием программы CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc.). Определяли следующие показатели ЛЖ: индексы конечного диастолического (иКДО) и систолического (иКСО) объемов, индекс ударного объ-

ема (иУО), ФВ, индекс массы миокарда (иММЛЖ), индекс локальной сократимости (ИЛС). Паттерн ишемического повреждения анализировали по постишемическому отсроченному контрастированию, идентифицирующему рубцовую и перинфарктную гетерогенную зоны (ПГЗ); МСО и ИМК. Проводили количественную оценку массы и объема некроза, ПГЗ, их размер относительно массы миокарда ЛЖ; массу и объем МСО, ИМК, их размер относительно массы рубца. Трансмуральность поражения изучали по индексу глобального контрастирования [7].

По результатам коронароангиографии в соответствии со шкалой SYNTAX определяли тяжесть поражения коронарного русла.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и высокочувствительный (вч) С-реактивный белок оценивали в крови на 7-9 сут. Вч тропонин I регистрировали в динамике трижды, в работе представлены максимальные значения показателя.

Статистический анализ данных осуществляли программой STATISTICA 13 (StatSoft). Количественные данные представляли как среднее значение и стандартное отклонение при нормальном распределении ($M \pm SD$) или как медиана и межквартильный размах при непараметрическом распределении (Me (Q25%; Q75%)). Значимость различий между параметрическими данными оценивали критерием Стьюдента, между непараметрическими — критерием Манна-Уитни. Качественные данные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Логистический регрессионный анализ использовали для выявления переменных, предсказывающих снижение ФВ ЛЖ. Статистически значимыми различиями считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

По результатам МРТ сердца пациентов разделили на группы: 1-я — с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($n=50$), 2-я — с умеренно сниженной ФВ ЛЖ 40-49% ($n=21$), 3-я — с низкой ФВ ЛЖ $<40\%$ ($n=7$). Сравнимые группы

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп

Показатель	ФВ $\geq 50\%$ (n=50)	ФВ 40-49% (n=21)	ФВ $<40\%$ (n=7)	p
	1	2	3	
Возраст, лет	54,7 $\pm$ 8,2	58 (54; 64)	61,1 $\pm$ 5,8	p ₁₋₃ =0,03
Мужчины/женщины, n (%)	43/7 (86/14)	21/0 (100/0)	7/0 (100/0)	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 $\pm$ 3,5	27,3 $\pm$ 3,8	28,1 $\pm$ 4,8	нд
ИБС в анамнезе, n (%)	11 (22)	6 (28,6)	2 (28,6)	нд
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	45 (90)	19 (90,5)	5 (71,4)	нд
ИМнST/ИМбнST, n (%)	46/4 (92/8)	20/1 (95,2/4,8)	7/0 (100/0)	нд
SYNTAX, баллы	15,8 $\pm$ 7,6	19,2 $\pm$ 10,3	21,1 $\pm$ 10,7	нд
Инфаркт-связанная артерия:				
ПНА, n (%)	17 (34)	11 (52,4)	6 (85,7)	p ₁₋₃ =0,009
ПКА, n (%)	21 (42)	6 (28,6)	0 (0)	p ₁₋₃ =0,031
Другая артерия, n (%)	12 (24)	4 (19)	1 (14,3)	нд
Фармакоинвазивная стратегия/первичное ЧКВ, n (%)	13/37 (26/74)	6/15 (28,6/71,4)	6/1 (85,7/14,3)	p _{1,2-3} <0,01
Время "боль-ТЛТ", мин	100 (55; 120)	117,1 $\pm$ 65,8	206,7 $\pm$ 135,3	нд
Время "боль-ЧКВ", мин	277,5 (185; 380)	285 (185; 560)	538,6 $\pm$ 402	нд

Примечание: данные представлены в виде M $\pm$ SD при нормальном распределении, Me (Q 25%; Q 75%) — при непараметрическом, p — достоверность.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, нд — недостоверные различия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Показатели МРТ сердца в группах сравнения

Показатель	ФВ $\geq 50\%$ (n=50)	ФВ 40-49% (n=21)	ФВ $<40\%$ (n=7)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
Стандартные показатели МРТ сердца						
иКДО, мл/м ²	75,1 (66,6; 84,9)	78,7 $\pm$ 15,2	89,9 $\pm$ 25,8	0,610	0,253	0,313
иКСО, мл/м ²	63,2 (56,1; 74,5)	80,5 $\pm$ 16,8	116,5 $\pm$ 34,3	<0,001	<0,001	0,030
иУО, мл	86,3 $\pm$ 17,2	69,7 $\pm$ 14,1	62,5 $\pm$ 11,9	<0,001	0,001	0,313
иММЛЖ, г/м ²	58,5 (49,6; 70,8)	60,1 (56,7; 71,8)	76,1 $\pm$ 17,8	0,178	0,019	0,080
ФВ, %	56,3 (52,6; 60,9)	47,2 (44,1; 49,0)	36,7 (32,8; 38,3)	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛС	1,4 (1,1; 1,6)	1,9 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,4	<0,001	<0,001	0,004
Параметры ишемического повреждения по данным МРТ сердца						
Масса рубца, г	10,3 (2,4; 20,0)	34,7 $\pm$ 21,3	59,4 $\pm$ 37,6	<0,001	0,001	0,080
Объем рубца, мл	9,8 (2,3; 19,0)	33,1 $\pm$ 20,3	56,7 $\pm$ 35,6	<0,001	0,001	0,080
Масса ПГЗ, г	9,3 (3,8; 15,2)	17,5 $\pm$ 8,7	15,3 $\pm$ 6,9	<0,001	0,060	0,633
Объем ПГЗ, мл	8,9 (3,6; 14,5)	16,7 $\pm$ 8,3	14,6 $\pm$ 6,6	<0,001	0,061	0,633
Масса МСО, г	0,8 (0,5; 1,2)	3,4 $\pm$ 1,6	8,9 $\pm$ 7,0	0,001	0,003	0,112
Объем МСО, мл	0,81 (0,5; 1,2)	3,3 $\pm$ 1,5	8,5 $\pm$ 6,6	0,001	0,001	0,112
Масса ИМК, г	0,5 (0,5; 1,0)	2,3 $\pm$ 1,7	3,5 $\pm$ 1,4	0,074	0,134	0,306
Объем ИМК, мл	0,45 (0,4; 1,0)	2,2 $\pm$ 1,7	3,5 $\pm$ 1,2	0,063	0,134	0,306
Индекс глобального контрастирования, %	14,7 (8,8; 27,9)	33,3 $\pm$ 12,6	54,2 $\pm$ 19,5	<0,001	<0,001	0,023

Примечание: данные представлены в виде M $\pm$ SD при нормальном распределении, Me (Q 25%; Q 75%) — при непараметрическом, p — достоверность.

Сокращения: иКДО — индекс конечного диастолического объема, иКСО — индекс конечного систолического объема, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМК — интрамиокардиальное кровоизлияние, иММЛЖ — индекс массы миокарда, иУО — индекс ударного объема, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСО — микрососудистая обструкция, ПГЗ — перинфарктная гетерогенная зона, ФВ — фракция выброса.

не различались по полу, некоторым антропометрическим и анамнестическим данным (табл. 1). Больные 3 группы оказались старше по возрасту 1 группы.

По результатам коронароангиографии пациенты были сопоставимы по шкале SYNTAX. В 1 группе гемодинамически значимый стеноз одной коронар-

ной артерии выявлен в 38% случаев, двух — в 34%, трех и более — в 28%; во 2 группе — в 33,3%, 42,9% и 23,8%; в 3 группе — в 28,6%, 14,3% и 57,1% случаев, соответственно (p₁₋₂; 1, 2-3>0,05). Поражение передней нисходящей артерии (ПНА) в качестве инфаркт-связанной наблюдалось достоверно чаще в группе с

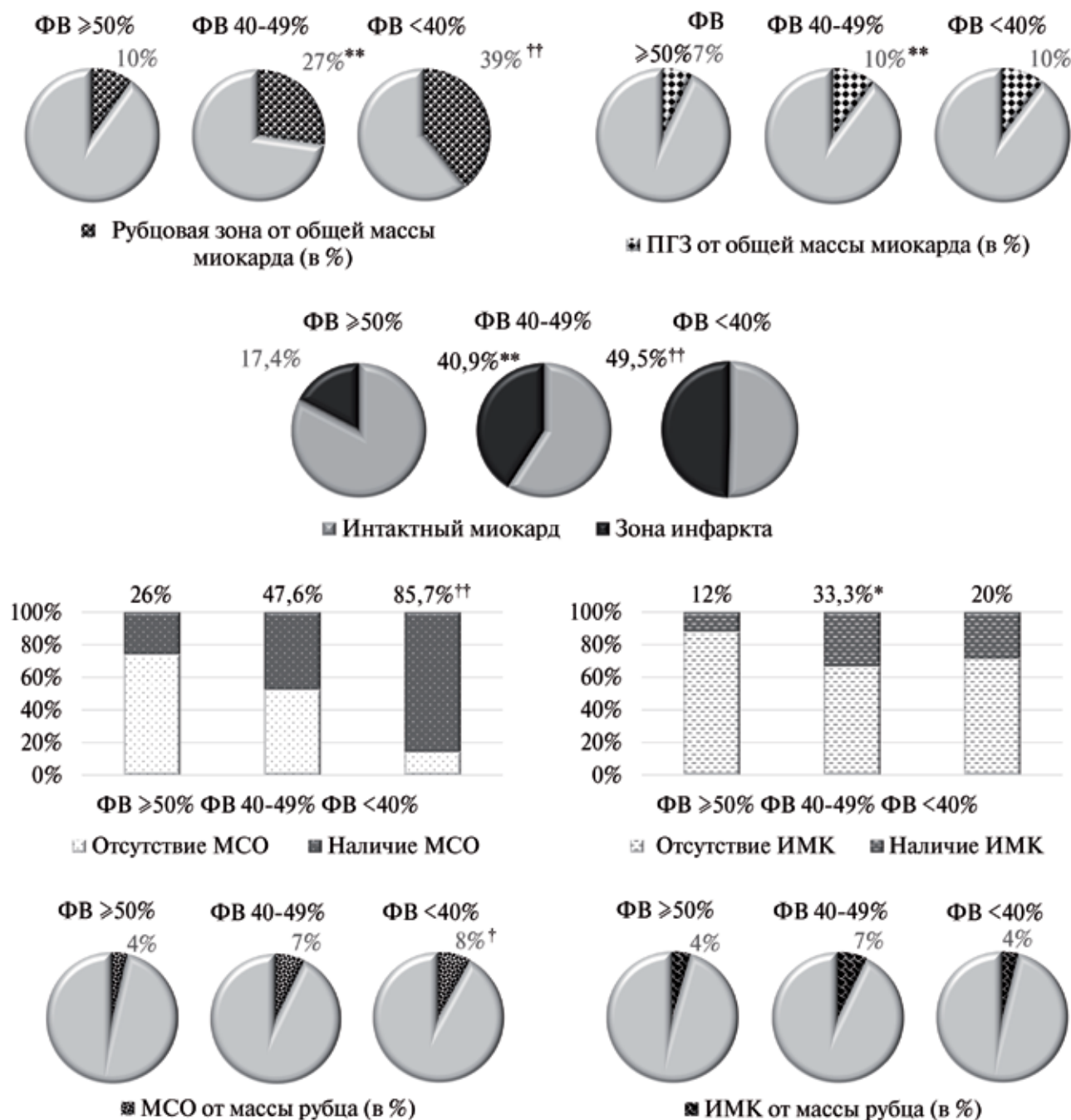


Рис. 2. Характеристики зоны инфаркта в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверные отличия между 1 и 2 группами, † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,01$ — достоверные отличия между 1 и 3 группами.

Сокращения: ИМК — интрамиокардиальное кровоизлияние, МСО — микрососудистая обструкция, ПГЗ — перинфарктная гетерогенная зона, ФВ — фракция выброса.

низкой ФВ по сравнению с сохраненной ФВ. В свою очередь, атеротромбоз в правой коронарной артерии выявлен в 42% у 1 группы, в то время как в 3 группе ни у одного пациента. У больных с ФВ <40% в качестве реперфузионной терапии чаще использовалась фармакоинвазивная стратегия.

Сравниваемые группы различались по большинству анализируемых структурных и функциональных характеристик ЛЖ по данным МРТ сердца (табл. 2).

При сопоставимом ИКДО пациенты с ФВ ≥50% имели наименьшие значения ИКСО, промежуточные значения зарегистрированы в группе ФВ 40-49%, наибольшие — у лиц с ФВ <40%. Уровень иУО был ниже во 2 и 3 группах по сравнению с 1. В свою очередь, иММЛЖ преобладал у больных с ФВ 40-49%. Снижение ФВ оказалось сопряжено с увеличением ИЛС.

При анализе паттерна ишемического повреждения выявлено ухудшение характеристик зоны инфаркта

Таблица 3

**Факторы риска снижения ФВ ЛЖ <50% у больных ОИМ
по данным однофакторного анализа**

Показатель	β	B	p
Поражение ПНА в качестве инфаркт-связанной	0,306	0,404	0,006
Масса рубца, г	0,639	0,018	<0,001
Объем рубца, мл	0,640	0,019	<0,001
Рубцовая зона от общей массы миокарда, в %	0,621	0,025	<0,001
Масса ПГЗ, г	0,366	0,029	0,001
Объем ПГЗ, мл	0,366	0,030	0,001
ПГЗ от общей массы миокарда, в %	0,270	0,027	0,017
Общая зона инфаркта от массы миокарда, в %	0,581	0,019	<0,001
Наличие МСО	0,345	0,470	0,002
Масса МСО, г	0,678	0,122	<0,001
Объем МСО, мл	0,685	0,130	<0,001
МСО от массы рубца, в %	0,482	0,047	0,039
Масса ИМК, г	0,544	0,236	0,036
Объем ИМК, мл	0,565	0,253	0,028
Индекс глобального контрастирования, в %	0,695	0,028	<0,001
ИЛС	0,776	1,023	<0,001
BNP, пг/мл	0,367	0,001	0,006

Примечание: β — коэффициент регрессии, B — угловой коэффициент, характеризующий величину, на которую в среднем изменится признак при увеличении переменной на единицу своего измерения, p — достоверность.

Сокращения: ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМК — интрамиокардиальное кровоизлияние, МСО — микрососудистая обструкция, ПГЗ — перинфарктная гетерогенная зона, ПНА — передняя нисходящая артерия, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

(табл. 2, рис. 2). Пациенты с ФВ 40-49% и <40% имели сопоставимо высокие значения массы и объема рубцового повреждения по сравнению с больными с ФВ $\geq 50\%$. При этом рубцовая ткань (в %) от общей массы миокарда оказалась минимальной в 1 группе, промежуточные значения отмечены во 2 группе, максимальные — в 3 группе. По характеристикам ПГЗ различия выявлены только между пациентами с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. Зона инфаркта, включающая рубцовую ткань и ПГЗ, в группе ФВ $\geq 50\%$ занимала в среднем 17,4% от общей массы миокарда, тогда как при ФВ 40-49% она оказалась в 2,4 раза больше, в группе ФВ <40% — в 2,8 раза.

В отличие от группы с сохраненной ФВ ЛЖ у большинства больных с низкой ФВ отмечалась МСО. Однако при анализе массы и объема МСО их значения оказались сопоставимо высокими во 2 и 3 группах по сравнению с 1. Частота выявления ИМК преобладала у больных с умеренно сниженной ФВ. По другим характеристикам данного параметра группы не различались.

Интересные результаты получены при анализе индекса глобального контрастирования. Наименьшие значения выявлены в 1 группе больных, промежуточные — во 2 группе, наиболее высокие — в 3 группе.

В раннем периоде ОИМ у пациентов с ФВ $\geq 50\%$ вч тропонин I составил 13033,7 (2537; 38100) пг/мл, у больных с ФВ 40-49% — 35787,2 (7420,3; 90647,6) пг/мл ($p_{1-2}=0,090$), с ФВ <40% — 110718 $\pm$ 80538 ($p_{1-3}=0,003$).

Подобные различия отмечались и для BNP. В 1 группе показатель оказался равен 106,8 (37,5; 248) нг/мл, во 2 группе — 232,6 (170,1; 337,7) нг/мл, в 3 — 548,5 $\pm$ 236,4 нг/мл ($p_{1-3}=0,026$). По уровню вч С-реактивного белка группы не различались.

При однофакторном регрессионном анализе определены факторы риска снижения ФВ ЛЖ у больных ОИМ (табл. 3). Наиболее высокие значения коэффициента регрессии β ($>0,500$) отмечены для массы и объема рубцовой ткани, рубца (в %) в сочетании с общей зоной инфаркта (в %) от массы миокарда; массы и объема МСО, массы и объема ИМК, индекса глобального контрастирования и ИЛС. Менее выраженная связь наблюдалась для характеристик ПГЗ, наличия МСО и ее процента от массы рубца. Поражение ПНА в качестве симптом-связанной также оказалось ассоциировано с ухудшением систолической функции ЛЖ. Из лабораторных показателей только BNP продемонстрировал его независимую роль в снижении ФВ <50%.

Обсуждение

Метод МРТ сердца является "золотым стандартом" оценки таких характеристик ЛЖ, как объемы, ФВ, масса миокарда. Его использование рекомендовано для диагностики ХСН у пациентов с неоптимальной визуализацией по данным трансторакальной ЭхоКГ. Превосходное разрешение МРТ позволяет проводить высокоточную и воспроизводимую

количественную оценку вышеперечисленных параметров [5]. В настоящем исследовании у лиц с ФВ ЛЖ <40% снижение иУО и повышение ИКСО, ИЛС являлись закономерным отображением снижения систолической функции ЛЖ, а гипертрофия миокарда не повышала его сократительную способность.

Среди методов визуализации постинфарктных изменений МРТ является наиболее многообещающим из-за уникальных характеристик ткани миокарда, высокого разрешения и возможности количественной оценки повреждения миокарда. У больных с ОИМ МРТ можно использовать для определения размера инфаркта и сохраненного миокарда, МСО, ИМК, т.е. основных прогностически значимых маркеров повреждения [6, 7].

Визуализированные при МРТ размеры зон инфаркта вычислялись в граммах или в процентах от массы ЛЖ. Локальное контрастирование способно обнаруживать даже небольшие области некроза, что позволяет выявить субэндокардиальный инфаркт, составляющий по массе всего лишь 1 г [8]. В настоящем исследовании масса рубцовой ткани в группе лиц с ФВ 40-49% оказалась в 3,4 раза больше, а в группе ФВ <40% в 5,8 раз, чем у больных с сохраненной с ФВ.

Постишемическое повреждение миокарда является морфологически неоднородным. В его структуру помимо ядра инфаркта входит ПГЗ — участок, граничащий с неповрежденным миокардом, состоящий из некротизированных, ишемизированных и интактных кардиомиоцитов [9]. В настоящей работе пациенты с умеренно сниженной ФВ характеризовались более высокими значениями массы, объема ПГЗ, а также долей пораженной части от общей массы миокарда ЛЖ в отличие от 1 группы. По данным Jensch PJ, et al. (2022), объем ПГЗ >14 мл являлся предиктором серьезных неблагоприятных сердечных событий, таких как смерть, повторный инфаркт миокарда, стойкая сердечная недостаточность в течение одного года после ОИМ. Таким образом, данный показатель является потенциальным маркером для стратификации риска у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [10].

У больных ОИМ с ФВ ЛЖ >50%, перенесших первичное ЧКВ, наличие и выраженность МСО ассоциированы с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при 5-летнем наблюдении [11]. Примечательно, что объем МСО $\geq 2,6\%$ от массы ЛЖ улучшил долгосрочную стратификацию риска неблагоприятного исхода после ИМпST по сравнению с такими традиционными показателями МРТ, как объемы и ФВ ЛЖ [12]. Комбинация МСО и ИМК является предиктором снижения ФВ ЛЖ у больных первичным ИМпST. Кроме того, по результатам корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между площадью ИМК по МРТ и систолической дисфункцией ЛЖ по ЭхоКГ [13].

Согласно результатам настоящего исследования, пациенты с умеренно сниженной и низкой ФВ имели сопоставимо высокие значения МСО по сравнению с группой ФВ $\geq 50\%$. При этом МСО чаще отмечалась в 3 группе больных. При сравнении ИМК получены более скромные различия. В частности, ИМК чаще выявляли у пациентов с ФВ 40-49%. По количественным характеристикам данного параметра различий не зафиксировано.

При МРТ показателем пространственной распространности инфаркта служит индекс глобального контрастирования [6]. В группе пациентов с высоким индексом глобального контрастирования отмечено увеличение частоты МСО и более высокие значения маркеров некроза миокарда [7]. В нашей работе выраженность систолической дисфункции ассоциировалась с прогрессирующим ухудшением данного параметра. В частности, ФВ <40% характеризовалась максимально высокими значениями индекса глобального контрастирования.

К числу ключевых диагностических биомаркеров, используемых в рутинной клинической практике у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца, относятся кардиоспецифические изоформы тропонинов и натрийуретические пептиды. Тропонин I рекомендуется определять как для диагностики повреждения миокарда при остром коронарном синдроме, так и оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в общей популяции [14]. В исследовании Мочулы О. В. и др. (2022) выявлена положительная корреляция между глобальным размером повреждения ЛЖ по данным МРТ и уровнем тропонина I у больных ОИМ [7]. В популяции лиц, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения в исследование, исходно более высокий N-концевой промозговой натрийуретический пептид оказался связан со снижением ФВ ЛЖ и риском образования рубца в миокарде по МРТ через 10 лет наблюдения [15]. Вполне закономерно нами установлено преобладание как вч тропонина I, так и BNP в группе лиц с ФВ <40%.

Заключение

В настоящей работе наличие систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с первичным ОИМ характеризовалось закономерным ухудшением структурных и объемных показателей, снижением эффективности сокращения сердца по данным МРТ.

У лиц с умеренно сниженной и низкой ФВ отмечено преобладание большинства параметров паттерна ишемического повреждения по сравнению с больными с ФВ $\geq 50\%$. Между группами с ФВ 40-49% и <40% зарегистрированы различия только по индексу глобального контрастирования, определяющему трансмуральное поражение.

Выявлены следующие факторы риска снижения систолической функции ЛЖ у больных первичным ОИМ после реваскуляризации: размеры рубцовой ткани, ПГЗ; процент общей зоны инфаркта от массы миокарда; наличие и размеры МСО; масса и объем ИМК,

индексы глобального контрастирования и локальной сократимости, атеротромбоз ПНА, уровень BNP.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Krikunov PV, Vasyuk YuA, Krikunova OV. Predictive value of echocardiography in post myocardial infarction setting. Part 1. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):120-8. (In Russ.) Крикунов П. В., Васюк Ю. А., Крикунова О. В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 1. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(12):120-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-120-128.
3. Kwok CS, Bachmann MO, Mamas MA, et al. Effect of age on the prognostic value of left ventricular function in patients with acute coronary syndrome: A prospective registry study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(2):191-8. doi:10.1177/2048872615623038.
4. Yildiz I, Rencüzoğulları I, Karabağ Y, et al. Predictors of left ventricular ejection function decline in young patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2022;68(6):802-7. doi:10.1590/1806-9282.20220033.
5. Pozo E, Sanz J. Imaging Techniques in the Evaluation of Post-infarction Function and Scar. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(9):754-64. doi:10.1016/j.rec.2014.04.009.
6. Souto ALM, Souto RM, Teixeira ICR, et al. Myocardial Viability on Cardiac Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):458-69. doi:10.5935/abc.20170056.
7. Mochula OV, Sulejmanova AS, Sukhareva AE, et al. Relationship between the degree of myocardial damage according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and laboratory data in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5226. (In Russ.) Мочула О. В., Сулейманова А. С., Сухарева А. Е. и др. Взаимосвязь степени повреждения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и лабораторных данных у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5226. doi:10.15829/1560-4071-2022-5226.
8. Locca D, Bucciarelli-Ducci C, Ferrante G, et al. New universal definition of myocardial infarction applicable after complex percutaneous coronary interventions? *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(9):950-8. doi:10.1016/j.jcin.2010.06.015.
9. Robbers LFHJ, Delewi R, Nijveldt R, et al. Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2013;14(12):1150-8. doi:10.1093/ehjci/jet111.
10. Jensch PJ, Stiermaier T, Reinstadler SJ, et al. Prognostic relevance of peri-infarct zone measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2022;347:83-8. doi:10.1016/j.ijcard.2021.11.017.
11. Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2369-77. doi:10.1007/s00330-018-5895-z.
12. Symons R, Pontone G, Schwiter J, et al. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):813-25. doi:10.1016/j.jcmg.2017.05.023.
13. Alekseeva YV, Vyshlov EV, Mochula OV, et al. Effect of intramyocardial haemorrhage on structural and functional echocardiographic parameters of myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction with. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4032. (In Russ.) Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Мочула О. В. и др. Анализ влияния геморрагического пропитывания миокарда на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4032. doi:10.15829/1560-4071-2020-4032.
14. Kontsevaya AV, Myrzammatova AO, Drapkina OM. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2584. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзамматова А. О., Драпкина О. М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2584. doi:10.15829/1728-8800-2020-2584.
15. Rahsepar AA, Bluemke DA, Habibi M, et al. Association of Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Cardiac Magnetic Resonance-Measured Global and Regional Cardiac Function and Structure Over 10 Years: The MESA Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(8):e019243. doi:10.1161/JAHA.120.019243.



Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца

Горбатовская Е. Е., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Тарасов Р. С., Груздева О. В.

Цель. Оценить в сравнительном аспекте частоту встречаемости лептинорезистентности (ЛР) у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца (ИБС) и пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС).

Материал и методы. В исследование включено 234 пациента — 114 с острым инфарктом миокарда (ИМ) и 120 с хронической ИБС. Группа сравнения составила 48 пациентов с дегенеративными неревматическими ППС — аортальным стенозом (АС). Контрольная группа — 40 здоровых добровольцев. На 1 сут. поступления в стационар измеряли концентрацию лептина, рецептора лептина, рассчитывали индекс свободного лептина (ИСЛ). ЛР фиксировали при уровне лептина $>6,45$ нг/мл и ИСЛ >25 . Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 и SPSS 17.0 for Windows.

Результаты. Первоначально ЛР при ИМ была характерна для 64% пациентов, при хронической ИБС — для 56,2%, при некоронарогенной патологии — для 25%. Статистически значимые различия в частоте выявления ЛР наблюдались между пациентами с ИМ и хронической ИБС относительно пациентов с ППС ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно), между пациентами с коронарогенной патологией различий не выявлено ($p=0,82$). Уровнешивание пациентов по индексу массы тела (ИМТ) не повлияло на частоту выявления резистентности к лептину. Частота встречаемости ЛР оставалась на высоком уровне для пациентов с острой и хронической формами ИБС и составила 63% и 57,3%, соответственно, для пациентов АС — 25%.

Заключение. Для пациентов с острой и хронической формами ИБС характерна высокая частота встречаемости ЛР, в отличие от пациентов с ППС. Число случаев ЛР у пациентов с коронарогенной патологией не зависело от значений ИМТ, что указывает на возможные альтернативные источники лептина, способствующие развитию гиперлептинемии. Кроме того, требуется изучение механизмов, лежащих в основе снижения рецептора лептина при ИБС, необходимого для реализации эффектов лептина и предотвращения развития ЛР.

Ключевые слова: лептинорезистентность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, стеноз аортального клапана.

Отношения и деятельность: нет.

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

Горбатовская Е. Е.* — очный аспирант, лаборант-исследователь ЛИГ, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. ЛИГ, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Белик Е. В. — к.м.н., н.с. ЛИГ, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. ЛИГ, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Тарасов Р. С. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Груздева О. В. — д.м.н., профессор РАН, зав. ЛИГ, ORCID: 0000-0002-7780-829X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

eugenia.tarasowa@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИСЛ — индекс свободного лептина, ЛЖ — левый желудочек, ЛР — лептинорезистентность, ППС — приобретенный порок сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 03.05.2023

Рецензия получена 23.07.2023

Принята к публикации 04.08.2023



Для цитирования: Горбатовская Е. Е., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Тарасов Р. С., Груздева О. В. Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5455. doi:10.15829/1560-4071-2023-5455. EDN RGKGXG

Identification of leptin resistance in patients with coronary artery disease and heart defects

Gorbatovskaya E. E., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Tarasov R. S., Gruzdeva O. V.

Aim. To compare the incidence of leptin resistance (LR) in patients with acute and chronic coronary artery disease (CAD) and patients with acquired heart defects (AHD).

Material and methods. The study included 234 patients: 114 patients with acute myocardial infarction (MI) and 120 patients with chronic CAD. The comparison group consisted of 48 patients with degenerative non-rheumatic AHD — aortic stenosis (AS). The control group consisted of 40 healthy volunteers. On the 1st day of hospitalization, the concentration of leptin and leptin receptor was measured, and the free leptin index (FLI) was assessed. LR was recorded at leptin $>6,45$ ng/ml and FLI >25 . Statistical data processing was carried out using the software package Statistica 10.0 and SPSS 17.0 for Windows.

Results. Initially, LR in MI, chronic CAD and non-coronary disease was revealed in 64%, 56,2% and 25%, respectively. Significant differences in the incidence of LR were observed between patients with MI and chronic CAD relative to patients with AHD ($p=0,02$ and $p=0,03$, respectively), while no differences were found between patients with coronary pathology ($p=0,82$). Equation of patients for body

mass index (BMI) did not affect the incidence of LR. High incidence of LR remained for patients with acute and chronic CAD, and amounted to 63% and 57,3%, respectively, while for patients with AS — 25%.

Conclusion. Patients with acute and chronic CAD are characterized by a high LR incidence, in contrast to patients with AHD. The number of LR cases in patients with coronary pathology did not depend on BMI values, which indicates possible alternative leptin sources contributing the development of hyperleptinemia. In addition, studying the mechanisms underlying the leptin receptor decrease in CAD is necessary for adequate leptin effects and the prevention of LR.

Keywords: leptin resistance, myocardial infarction, coronary artery disease, aortic valve stenosis.

Relationships and Activities: none.

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

Gorbatovskaya E. E.* ORCID: 0000-0002-0500-2449, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X.

*Corresponding author: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Received: 03.05.2023 Revision Received: 23.07.2023 Accepted: 04.08.2023

For citation: Gorbatovskaya E. E., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Tarasov R. S., Gruzdeva O. V. Identification of leptin resistance in patients with coronary artery disease and heart defects. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5455. doi:10.15829/1560-4071-2023-5455. EDN RGKGXG

Ключевые моменты

- В сравнительном аспекте оценена частота встречаемости лептинорезистентности у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца и приобретенными пороками сердца.
- При коронарогенной патологии наблюдается высокая распространенность лептинорезистентности, в отличие от пациентов с некоронарогенной патологией.

Острая и хроническая формы ишемической болезни сердца (ИБС) занимают ведущее место среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остаются в числе лидирующих причин инвалидизации и смерти трудоспособного населения как в России, так и во всем мире [1]. Стеноз аортального клапана (АС) среди ССЗ занимает третье место по частоте, уступая лишь ИБС и артериальной гипертензии (АГ), и является наиболее распространенным заболеванием клапанного аппарата сердца, требующим хирургического или транскатетерного вмешательства. Число случаев дегенеративного порока аортального клапана (АК) в дальнейшем будет лишь увеличиваться из-за сильной связи между АС и возрастом в сочетании с быстрым старением населения [2].

Острая и хроническая формы ИБС и АС имеют общие гистологические особенности и основные факторы риска, поскольку ранние стадии патофизиологического процесса, лежащего в основе дегенеративного порока АК, сходны с атеросклерозом — основной причиной инфаркта миокарда (ИМ) и хронической ИБС. Однако, несмотря на то, что ИБС и АС имеют схожие патофизиологические предпосылки в отношении "инициации", вероятно, существует различный механизм "эволюции" на тканевом уровне. Хотя воспалительный процесс и липидная инфильтрация могут быть вовлечены в инициацию АС, они, по-видимому, не являются основной движущей силой прогрессирования заболевания. Выявленными факторами, связанными с интенсификацией АС, являются, например, механический стресс, генетические особенности и взаимодействие между клетками воспаления и медиаторами кальцификации [3].

По данным экспериментальных и клинических исследований, лептин может принимать участие как

Key messages

- The incidence of leptin resistance in patients with acute and chronic coronary artery disease and acquired heart defects was assessed.
- In coronary disease, there is a high prevalence of leptin resistance, in contrast to patients with non-coronary pathology.

в ускорении атеросклеротического процесса при острой и хронической ИБС, так и способствовать переходу начальной стадии к стадии кальцификации при АС, за счет плеiotропности своего эффекта. Он стимулирует пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток в стенке сосуда и накопление сложных эфиров холестерина в пенистых клетках, принимает участие в кальцификации клапанных интерстициальных клеток, активирует агрегацию тромбоцитов. Повышенные концентрации лептина модулируют экспрессию нескольких сосудистых генов, связанных с атеросклерозом и аномальным ангиогенезом, включая цитокины, хемокины, факторы роста и белки внеклеточного матрикса [4].

Все больше внимания в настоящее время в научной литературе стало отводиться феномену лептинорезистентности (ЛР). Она характеризуется ослаблением положительного метаболического действия лептина, несмотря на повышенный его уровень, при сохранении части плеiotропного влияния, в т.ч. на сердечно-сосудистую систему [5]. ЛР также сопровождается развитием инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, повышенной активности симпатической нервной системы, что может вносить непосредственный вклад в развитие ИБС и прогрессирование АС [6]. Однако поскольку большая часть данных получена на клеточных и животных моделях, роль ЛР при ССЗ остается неясной. В то же время, несмотря на обилие исследований, отсутствие точных диагностических критериев оценки ЛР ограничивает изучение данного явления. В результате, данных, касающихся частоты встречаемости и вклада ЛР при ИБС и АС, на сегодняшний день критически мало и они противоречивы.

Цель исследования: оценить в сравнительном аспекте частоту встречаемости ЛР у пациентов с острой и хронической формами ИБС и у пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС).

Таблица 1

Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов

Признак	Пациенты с острой формой ИБС, n=114	Пациенты с хронической формой ИБС, n=120	Пациенты с пороками сердца, n=48	Контрольная группа, n=40
Возраст, лет	60 (57,0-71,0)	64 (58,0-69,0)	65 (55,0-72,0)	55 (45,0-60,0)
Анамнез				
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	52 (45,6%)	57 (47,5%)	16 (32%)	0 (0%)
Курение	58 (50,8%)	90 (75%)	40 (83,3%)	0 (0%)
Артериальная гипертензия	102 (89,9%)	102 (87,6%)	32 (66,7%)	0 (0%)
Дислипидемия	25 (21,9%)	31 (25,8%)	8 (16,7%)	0 (0%)
Инфаркт миокарда	33 (29,4%)	46 (38,3%)	4 (8,3%)	0 (0%)
ХИГМ, ОНМК, ТИА	8 (7%)	12 (10%)	4 (8,3%)	0 (0%)
Индекс массы тела				
— до 25 кг/м ²	38 (33,3%)	35 (29,2%)	24 (50%)	40 (100%)
— 25,0-29,9 кг/м ²	54 (47,4%)	61 (50,8%)	20 (41,7%)	0 (0%)
— 30,0-39,9 кг/м ²	22 (19,3%)	24 (20,0%)	4 (8,3%)	0 (0%)
Поражение коронарного русла				
1-сосудистое поражение КА	64 (56,1%)	9 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)
2-сосудистое поражение КА	35 (30,7%)	18 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Многососудистое поражение КА	15 (13,2%)	93 (77,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Функциональная активность ЛЖ				
ФВ ЛЖ				
≥50%	74 (64,9%)	106 (88,4%)	44 (91,7%)	40 (100%)
40-49%	34 (29,8%)	10 (8,3%)	4 (8,3%)	0 (0%)
<40%	6 (5,3%)	4 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Терапия				
Аспирин	112 (98,2%)	114 (95%)	0 (0%)	0 (0%)
Клопидогрел	114 (100%)	18 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Варфарин	0 (0%)	0 (0%)	40 (83,3%)	0 (0%)
Гепарин	114 (100%)	120 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
β-блокаторы	114 (100%)	108 (90%)	43 (89,6%)	0 (0%)
иАПФ	102 (89,4%)	90 (75%)	37 (77,1%)	0 (0%)
Статины	114 (100%)	120 (100%)	35 (72,9%)	0 (0%)
Блокаторы кальциевых каналов	101 (88,6%)	90 (75%)	35 (72,9%)	0 (0%)
Нитраты	20 (17,5%)	6 (5%)	5 (10,4%)	0 (0%)
Диуретики	36 (31,6%)	96 (80%)	41 (85,4%)	0 (0%)

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

Материал и методы

Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета учреждения и принципам Хельсинкской декларации. В исследование включено 234 пациента, 114 пациентов с острым ИМ и 120 пациентов с хронической ИБС. Критериями включения служили наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 ч до поступления в клинику, наличие показаний к коронарному шунтированию (по данным коронарографии) у пациентов с хронической ИБС, мужской пол, возраст пациента до 75 лет, согласие пациента на проведение исследования. Критерии исключения: отказ пациента от проведения исследования, возраст пациента >75 лет, наличие сахарного диабета 1 и 2 типа, картина стенокардии IV функционального класса и хронической сердечной недостаточности III функ-

ционального класса (NYHA) и выше, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, неконтролируемая АГ, наличие клинически значимой сопутствующей патологии. Группа сравнения 48 пациентов с дегенеративными неревматическими ППС — АС. Контрольную группу составило 40 здоровых добровольцев.

Обследованные пациенты с ИБС и ППС были сопоставимы по возрасту и наличию факторов риска, таких как АГ, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии ($p>0,05$). Более 65% пациентов с коронарогенной патологией имели избыточную массу тела или различную степень ожирения, и 50% пациентов были с некоронарогенной патологией. При ИМ наиболее часто встречалось однососудистое поражение коронарного русла, при ИБС — многососудистое, при поро-

Таблица 2

Характеристика маркеров ЛР обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с острой формой ИБС	Пациенты с хронической формой ИБС	Пациенты с пороками сердца	Контрольная группа	Межгрупповое сравнение	Попарное сравнение
Лептин, нг/мл	11,6 [6,6; 20,5]	11,6 [5,4; 13,9]	3,54 [3,3; 9,1]	3,2 [2,7; 5,6]	p=0,001	p ₁₋₂ =0,62 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,89
Рецептор лептина, нг/мл	40,8 [28,8; 46,1]	34,8 [27,1; 46,6]	57,06 [41,6; 65,7]	58,06 [45,6; 67,7]	p=0,016	p ₁₋₂ =0,68 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₄ =0,003 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,91
ИСЛ	32,7 [14,3; 70,5]	31,9 [16,2; 64,5]	6,04 [5,09; 22,44]	5,05 [4,23; 25,0]	p=0,012	p ₁₋₂ =0,53 p ₁₋₃ =0,004 p ₁₋₄ =0,003 p ₂₋₃ =0,004 p ₂₋₄ =0,003 p ₃₋₄ =0,89

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСЛ — индекс свободного лептина.

ках отсутствовало поражение коронарных артерий. Сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) имело ~65% и 90% пациентов с ИМ и ИБС, соответственно, >90% — с некоронарогенной патологией (табл. 1).

Пациенты с острой и хронической ИБС получали стандартную медикаментозную терапию — гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, статины. Пациенты с приобретёнными пороками сердца — варфарин, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, антагонисты кальция (дигидропиридиновые), нитраты, диуретики (табл. 1).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили измерение роста (м), массы тела (кг) с определением индекса массы тела (ИМТ) (отношение массы тела (кг) к росту (м²)) (кг/м²). При поступлении в стационар выполняли эхокардиографию на аппарате "Acuson 128XP" (Acuson, США) в режиме двухмерного сканирования с оценкой диастолической функции ЛЖ, геометрических и функциональных характеристик полостей и стенок сердца, соотношения левых и правых отделов. Рассчитывали значение ФВ ЛЖ в М-режиме. Коронароангиографическое исследование было выполнено при использовании методики Judkins M. P. (1967г) на ангиографической установке Innova (США). Первоначально выполняли пункцию бедренной или лучевой артерий по методике, предложенной Сельдингером (1952г). В качестве рентгеноконтрастного вещества использовали Ксенетикс-350.

Концентрацию лептина и растворимого рецептора лептина в сыворотке крови определяли на 1 сут. при поступлении в стационар методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы BioVendor (США) и eBioscience (Австрия). Индекс свободного лептина (ИСЛ) рассчитывали как отношение концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл), умноженное на 100. ЛР определили при уровне лептина >5,6 нг/мл и ИСЛ >25 по данным контрольной группы.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ "STATISTICA 12", "SPSS 17.0 for Windows". Характер распределения в совокупности по выборочным данным оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных значений (%), количественные данные — в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей, Me (Q25; Q75). Межгрупповое сравнение зависимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, проводили при помощи критерия Фридмана, попарное сравнение — критерием Вилкоксона. Используя поправку Бонферрони, за критический уровень значимости принимали p≤0,013 при сравнении трех зависимых групп. С целью оценки различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп был использован непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. Частотный анализ проведен таблицами сопряженности 2×2. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Таблица 3

Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов, сопоставимых по ИМТ

Признак	Пациенты с острой формой ИБС, n=108	Пациенты с хронической формой ИБС, n=96	Пациенты с пороками сердца, n=48	Контрольная группа, n=40
Возраст, лет	61 (57,0-71,0)	64 (58,0-69,0)	65 (55,0-72,0)	58 (45,0-66,0)
Анамнез				
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	49 (45,4%)	44 (45,8%)	16 (32%)	0 (0%)
Курение	58 (53,7%)	78 (81,3%)	40 (83,3%)	0 (0%)
Артериальная гипертензия	97 (89,8%)	84 (87,5%)	32 (66,7%)	0 (0%)
Дислипидемия	15 (13,9%)	12 (12,5%)	8 (16,7%)	0 (0%)
Инфаркт миокарда	33 (30,5%)	39 (40,6%)	4 (8,3%)	0 (0%)
ХИГМ, ОНМК, ТИА в анамнезе	8 (7,4%)	20 (20,6%)	4 (8,3%)	0 (0%)
Индекс массы тела				
— до 25 кг/м ²	53 (49,1%)	45 (46,9%)	24 (50%)	40 (100%)
— 25,0-29,9 кг/м ²	45 (41,6%)	42 (43,8%)	20 (41,7%)	0 (0%)
— 30,0-39,9 кг/м ²	10 (9,3%)	9 (9,4%)	4 (8,3%)	0 (0%)
Поражение коронарного русла				
1-сосудистое поражение КА	50 (46,3%)	9 (9,4%)	0 (0%)	0 (0%)
2-сосудистое поражение КА	36 (33,3%)	21 (21,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Многососудистое поражение КА	22 (20,4%)	66 (68,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Функциональная активность ЛЖ				
ФВ ЛЖ				
≥50%	76 (70,4%)	90 (93,8%)	44 (91,7%)	40 (100%)
40-49%	28 (25,9%)	3 (3,1%)	4 (8,3%)	0 (0%)
<40%	4 (3,7%)	3 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

Выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 "Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири".

Результаты

При оценке маркеров ЛР среди пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией были выявлены следующие особенности. Концентрация лептина, рецептора лептина и значения ИСЛ в группе с ППС не имели статистически значимых различий с контрольной группой. Содержание лептина у пациентов с ИМ и хронической ИБС было выше в 3,3 раза по сравнению с пациентами с пороками и в 3,6 раз — со здоровыми добровольцами (табл. 2).

Уровень рецептора лептина был ниже в 1,4 раза и в 1,6 раза у пациентов с острой и хронической формами ИБС, соответственно, по сравнению с пациентами с некоронарогенной патологией и контрольной группой. Для значений ИСЛ была характерна аналогичная картина. Так, ИСЛ был в 5,4 раза выше у пациентов с ИМ и в 5,3 раза у пациентов с хронической ИБС при сравнении с пациентами с пороками и в 5,5 раз и

5,6 раз по данным контрольной группы, соответственно. Концентрация лептина, рецептора лептина, а также значения ИСЛ были сопоставимы между пациентами с коронарогенной патологией (табл. 2).

Частота встречаемости ЛР при ИМ составила 64%, при хронической ИБС — 56,2%, при некоронарогенной патологии — 25%. Статистически значимые различия в количестве случаев выявления ЛР наблюдались между пациентами с ИМ и хронической ИБС относительно пациентов с пороками ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно), между пациентами с коронарогенной патологией различий не выявлено ($p=0,82$).

В дальнейшем группы пациентов были уравновешены по значениям ИМТ. Характеристика пациентов, сопоставимых по ИМТ, представлена в таблице 3. Превалирующими анамнестическими факторами ССЗ продолжали оставаться АГ, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. Данные по поражению коронарного русла не изменились после уравнивания по ИМТ. Сохраненную ФВ ЛЖ имело 70% пациентов с острой формой ИБС, >90% пациентов с хронической ИБС и пороками сердца (табл. 3).

Уравнивание по ИМТ не изменило характеристику маркеров ЛР обследованных пациентов в целом. Содержание лептина с коронарогенной патологией оставалось на высоком уровне относительно

Таблица 4

Характеристика маркеров ЛР обследованных пациентов, сопоставимых по ИМТ

Показатель	Пациенты с острой формой ИБС	Пациенты с хронической формой ИБС	Пациенты с пороками сердца	Контрольная группа	Межгрупповое сравнение	Попарное сравнение
Лептин, нг/мл	11,31 [6,76; 22,58]	16,37 [7,0; 20,45]	3,54 [3,3; 9,1]	3,2 [2,7; 5,6]	p=0,001	p ₁₋₂ =0,4 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,89
Рецептор лептина, нг/мл	40,49 [29,28; 46,1]	34,82 [27,27; 47,87]	57,06 [41,6; 65,7]	58,06 [45,6; 67,7]	p=0,016	p ₁₋₂ =0,68 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₄ =0,003 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,91
ИСЛ	31,91 [12,9; 65,57]	39,08 [19,06; 83,55]	6,04 [5,09; 22,44]	5,05 [4,23; 25,0]	p=0,014	p ₁₋₂ =0,3 p ₁₋₃ =0,004 p ₁₋₄ =0,003 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,89

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСЛ — индекс свободного лептина.

пациентов с пороками и здоровых добровольцев. Так, при ИМ концентрация лептина была выше в 3,2 раза и в 3,5 раз, при хронической ИБС в 4,6 раз и в 5,1 раз по сравнению с пациентами с некоронарогенной патологией и контрольной группой, соответственно. Содержание лептина у пациентов с ИМ и хронической ИБС было выше в 3,3 раза по сравнению с пациентами с пороками и в 3,6 раз — со здоровыми добровольцами (табл. 4). Рецептор лептина продолжал оставаться на прежнем уровне. ИСЛ превышал показатель пациентов с ППС и здоровых добровольцев в 5,3 раза и в 6,3 раз в группе с острой ИБС и в 6,6 раз, и в 7,7 раз в группе с хронической ИБС (табл. 4).

Частота встречаемости ЛР среди пациентов с коронарогенной патологией осталась на высоком уровне и составила среди пациентов с ИМ 63%, среди пациентов с хронической ИБС — 57,3%.

Обсуждение

На сегодняшний день имеется мало данных, касающихся изучения частоты встречаемости ЛР у пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией. Актуальность данного вопроса не оставляет сомнений, поскольку оценка резистентности к лептину при ССЗ позволит в будущем улучшить кардиоваскулярный прогноз пациентов.

Затрудняет изучение феномена ЛР отсутствие единого метода, позволяющего установить наличие резистентности к лептину, как и правил для его выбора. Наиболее часто в научной литературе можно встретить диагностику ЛР по концентрации лептина. Считается, что высокий уровень лептина является свидетельством нечувствительно-

сти к лептину и служит косвенным признаком ЛР. Предполагается, что гиперлептинемия обусловлена нарушением связи между лептином и его рецепторами, вследствие чего и развивается ЛР. Вторым методом оценки наличия ЛР является ИСЛ, позволяющий оценить взаимоотношение лептина с рецептором и отражающий функциональную активность лептина.

Для оценки ЛР в нашем исследовании были использованы оба критерия. Так, частота выявления ЛР первоначально составила 64% у пациентов с ИМ, 56,2% — у пациентов с хронической ИБС, 25% — у пациентов с ППС, после уравнивания по ИМТ 63%, 57,3% и 25%, соответственно.

Пациенты с некоронарогенной патологией характеризовались низкой частотой встречаемости ЛР, несмотря на то, что >50% имели избыточную массу тела или различную степень ожирения. Ряд исследований демонстрируют, что при тяжелом дегенеративном АС с сохраненной ФВ не меняется уровень лептина в сыворотке крови относительно здоровых добровольцев [7]. Полученные результаты подтверждают это предположение. Но существуют и другие данные. Так, например, в исследовании Kolasa-Trela R, et al. (2011) показано, что у пациентов с АС без сопутствующего атеросклеротического поражения сосудов концентрация лептина в сыворотке крови ниже, чем в контрольной группе [8]. Напротив, Liu Y, et al. (2019) установили повышенный уровень лептина в сыворотке у пациентов с кальцинозом АК [9]. Вероятно, противоречивые результаты обусловлены различиями исследуемых групп по возрасту, полу и тяжести поражения АК.

Кальцифицирующий АС имеет много общих черт с ИБС, таких как хроническое воспаление, отложение липопротеинов и инфильтрация воспалительными клетками, преимущественно макрофагами, однако имеются и различия. На патофизиологию заболевания, особенно во время перехода от медленной склеротической фазы к быстрой стенотической прогрессии могут оказывать влияние такие факторы, как изменение эпигенетической регуляции, прямое участие резидентных клеток клапана в ремоделировании створок посредством переключения фенотипа в клетки, а также изменение адипокинового статуса. Установлено, что в кальцифицированных АК человека лептин обильно экспрессируется и способствует остеобластной дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов и кальцификации клапанных интерстициальных клеток [10, 11]. Хроническая стимуляция лептином клапанных интерстициальных клеток человека повышает активность и экспрессию щелочной фосфатазы, костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) и связанный с ним транскрипционный фактор 2 (RUNX2), а также снижает экспрессию остеопонтина. Вероятно, большая часть лептина, экспрессируемая и синтезируемая в клапанах, не поступает в системный кровоток за счет связывания с рецептором лептина. Как следствие отсутствует гиперлептинемия и ЛР. По результатам нашего исследования у пациентов с некоронарогенной патологией концентрация рецептора лептина соответствовала значениям здоровых добровольцев.

Первоначально высокую частоту встречаемости ЛР у пациентов с коронарогенной патологией можно было бы объяснить включением в исследование >65% пациентов с избыточной массой тела и ожирением. ЛР характеризуется нарушением чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях, приводя к чрезмерному потреблению питательных веществ и увеличению жировой массы тела. Поскольку основным источником лептина являются адипоциты, существует сильная положительная связь между уровнями лептина в плазме и процентным содержанием жира в организме [12]. Хроническое повышение концентрации лептина приводит к неэффективному транспорту лептина в центральную нервную систему, снижению экспрессии рецептора лептина, изменению сигнального каскада в гипоталамусе, а также к другим механизмам, которые еще больше усугубляют состояние ЛР [13].

Однако уравнивание по ИМТ пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией не повлияло на частоту встречаемости ЛР. Аналогичные результаты представлены другими исследовательскими группами. Так, например, Квитковой Л. В. и др. было установлено, что ИМ сопровождается повышенным уровнем лептина как при наличии ожирения, так и без него [14]. Возможно, ЛР среди пациен-

тов с ИМ и хронической ИБС обусловлена альтернативными источниками лептина у данной категории пациентов. Известно, что помимо адипоцитов, лептин продуцируется другими клетками, например, кардиомиоцитами, клетками гладкой мускулатуры сосудов, макрофагами, атеросклеротическими бляшками. Matsui H, et al. в 2006г впервые установили, что ишемия и реперфузия миокарда индуцируют экспрессию гена лептина в сердце крысы [15]. Zeidan A, et al. (2005) показали зависимое от растяжения, имитирующего гипертензию, высвобождение лептина клетками гладкой мускулатуры сосудов [16]. Иммуногистохимический анализ с использованием антител против мышинного лептина продемонстрировал присутствие лептина в атеросклеротических поражениях у мышей, при этом его экспрессия была значительно меньше или отсутствовала в нормальных аортах. В исследовании Parhami F, et al. (2001) была установлена экспрессия лептина *in vivo* в стенке артерии и эндотелиальными клетками аорты человека, а также моноцитами/макрофагами человека *in vitro* [17]. В результате вышеперечисленные альтернативные источники лептина могут поддерживать высокие уровни гормона на системном уровне у пациентов с острой и хронической формами ИБС и как следствие приводить к развитию ЛР.

Кроме того, высокая частота встречаемости ЛР может быть связана с выраженным снижением концентрации рецептора лептина у пациентов с острой и хронической формами ИБС, что согласуется с предыдущими исследованиями. Так, Полякова Е. А. показала, что у мужчин с наличием ИБС рецептор лептина статистически значимо ниже, чем у мужчин без ИБС [18]. Количество пораженных артерий не влияло на концентрацию рецепторов лептина [19]. Однако механизмы, лежащие в основе данного явления, в настоящее время не известны.

Ограничения исследования. При проведении исследования для оценки наличия и степени выраженности ожирения у пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией были использованы значения ИМТ. К существенным преимуществам данного показателя можно отнести доступность, отсутствие дополнительных затрат и каких-либо рисков для пациентов. ИМТ является стандартизированным индикатором ожирения, широко применяемым в клинической практике, референтные интервалы установлены Всемирной организацией здравоохранения.

Несмотря на достоинства данного метода, существуют некоторые ограничения при его использовании. ИМТ позволяет оценить степень отклонения массы тела от установленных нормальных значений, не учитывая соотношение мышечной, костной и жировой массы. Кроме того, ИМТ не дает информации о локализации жировой ткани и ее количественной

оценке. В связи с вышеуказанным ограничением, в дальнейшем планируется оценка частоты выявления ЛР среди пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией в зависимости от наличия висцерального ожирения.

Заключение

Для пациентов с острой и хронической формами ИБС характерна высокая частота встречаемости ЛР, в отличие от пациентов с ППС. Наличие ЛР у пациентов с коронарогенной патологией не зависело от

значений ИМТ, что указывает на возможные альтернативные источники лептина, способствующие развитию гиперлептинемии. Кроме того, требуется изучение механизмов, лежащих в основе снижения рецептора лептина при ИБС, необходимого для реализации эффектов лептина и предотвращения развития ЛР.

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

Литература/References

- Li Z, Lin L, Wu H, et al. Global, Regional, and National Death, and Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) for Cardiovascular Disease in 2017 and Trends and Risk Analysis From 1990 to 2017 Using the Global Burden of Disease Study and Implications for Prevention. *Front Public Health*. 2021;9. doi:10.3389/fpubh.2021.559751.
- de Azevedo Filho AF, Accorsi TA, Ribeiro HB. Coronary Artery Disease in Patients with Aortic Stenosis and Transcatheter Aortic Valve Implantation: Implications for Management. *Eur Cardiol*. 2021;16:e49. doi:10.15420/ecr.2021.27.
- Carità P, Coppola G, Novo G, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(6):489-98. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001.
- Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5446. doi:10.3390/ijms22115446.
- Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, et al. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens*. 2002;20(7):1245-50. doi:10.1097/00004872-200207000-00001.
- Knudson JD, Payne GA, Borbouse L, et al. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(6):434-9. doi:10.1007/s11906-008-0082-2.
- Mizia-Stec K, Bochenek T, Kusz B, et al. Severe degenerative aortic stenosis with preserved ejection fraction does not change adipokines serum levels. *Cardiol J*. 2019;26(5):483-92. doi:10.5603/CJ.a2017.0135.
- Kolasa-Trela R, Miszalski-Jamka T, Grudziński G, et al. Adiponectin, leptin, and resistin in patients with aortic stenosis without concomitant atherosclerotic vascular disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(10):352-59.
- Liu Y, Gu Y, Shen Y, et al. Association Between Serum Leptin Level and Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;(19):e012495. doi:10.1161/JAHA.119.012495.
- Rosa M, Paris C, Sottejeau Y, et al. Leptin induces osteoblast differentiation of human valvular interstitial cells via the Akt and ERK pathways. *Acta Diabetol*. 2017;(6):551-60. doi:10.1007/s00592-017-0980-3.
- Rosa ME, Ahmed E, Anaisi AYM, et al. Leptin and its receptor in human calcific aortic valve: expression and functional implications. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2014;6(72). doi:10.1016/S1878-6480(14)71458-2.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi:10.3389/fendo.2021.585887.
- Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, et al. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:749050. doi:10.3389/fendo.2021.749050.
- Kvitkova LV, Borodkina DA, Gruzdeva OV, et al. The levels of leptin, adiponectin, and free fatty acids in the patients of different body weight presenting with myocardial infarction and elevated ST segment. *Problemy Endokrinologii*. 2013;59(3):8-12. doi:10.14341/probl20135938-12.
- Matsui H, Motooka M, Koike H, et al. Ischemia/reperfusion in rat heart induces leptin and leptin receptor gene expression. *Life Sci*. 2007;80(7):672-80. doi:10.1016/j.lfs.2006.10.027.
- Zeidan A, Purdham DM, Rajapurohitam V, et al. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1075-84. doi:10.1124/jpet.105.091561.
- Parhami F, Tintut Y, Ballard A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res*. 2001;88(9):954-60. doi:10.1161/hh0901.090975.
- Polyakova EA. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(2):45-51. (In Russ.) Полякова Е. А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):45-51. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45.
- Hoeftle G, Saely CH, Risch L, et al. Leptin, leptin soluble receptor and coronary atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(8):629-36. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01842.x.



Роль радионуклидной оценки глобальной и регионарной механической диссинхронии сердца в оценке прогноза сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Шипулин В. В., Баталов Р. Е., Сазонова С. И., Попов С. В., Завадовский К. В.

Цель. Определить прогностическую значимость регионарной механической диссинхронии (МД) сердца, оцененной методом радионуклидной равновесной томовентрикулографии (РТВГ) у пациентов-кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ).

Материал и методы. В исследование было включено 65 пациентов с показаниями для проведения СРТ, согласно современным рекомендациям. Перед СРТ всем пациентам была выполнена РТВГ для оценки контрактильной функции и МД сердца. По данным фазового анализа оценивали показатели глобальной и регионарной МД сердца: стандартное отклонение фазовой гистограммы (PSD), ширина фазовой гистограммы (HBW), энтропия, а также оценивали межжелудочковую диссинхронию. Регионарная оценка включала в себя оценку фазовых гистограмм, полученных при анализе сокращения отдельных стенок: передней, боковой, задней стенки левого желудочка (ЛЖ), свободной стенки правого желудочка (ПЖ) и межжелудочковой перегородки. Для оценки эффективности лечения через 6 мес. после СРТ всем пациентам была проведена эхокардиография, на основании которой пациентов подразделяли на группы респондеров и нереспондеров.

Результаты. По данным РТВГ, между группами респондеров и нереспондеров были выявлены статистически значимые различия исходных регионарных показателей МД: у респондеров значения МД свободной стенки ПЖ (PSD: 39 (28-67) vs 28 (20-50) град, $p=0,03$) и передней стенки ЛЖ (PSD: 28,5 (16-40) vs 14 (11-24) град, $p=0,0005$) были выше, а боковой стенки ЛЖ — ниже (PSD: 10 (7-14) vs 15 (9-26) град, $p=0,007$), чем у нереспондеров. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, включающего клинично-демографические и скintiграфические данные, было установлено, что независимыми предикторами положительного ответа на СРТ являются: ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности, HBW ЛЖ, PSD свободной стенки ПЖ, PSD передней стенки, HBW боковой стенки ЛЖ ($p<0,001$). Чувствительность и специфичность полученной модели составили 93% и 91%, соответственно.

Заключение. Регионарные скintiграфические индексы МД повышают прогностическую ценность РТВГ у кандидатов на СРТ. Наиболее информативными в этом плане являются PSD свободной стенки ПЖ и передней стенки ЛЖ, а также HBW боковой стенки ЛЖ.

Ключевые слова: механическая диссинхрония, регионарный анализ, радионуклидная томовентрикулография, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov (NCT03667989).

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

Мишкина А. И.* — н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9453-1635, Атабеков Т. А. — врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Шипулин В. В. — н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9887-8214, Баталов Р. Е. — руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Сазонова С. И. — руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Попов С. В. — директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Завадовский К. В. — руководитель отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna123.2013@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, МД — механическая диссинхрония, ПЖ — правый желудочек, РТВГ — радионуклидная равновесная томовентрикулография, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HBW — ширина фазовой гистограммы, PSD — стандартное отклонение фазовой гистограммы.

Рукопись получена 23.06.2023

Рецензия получена 26.07.2023

Принята к публикации 31.07.2023



Для цитирования: Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Шипулин В. В., Баталов Р. Е., Сазонова С. И., Попов С. В., Завадовский К. В. Роль радионуклидной оценки глобальной и регионарной механической диссинхронии сердца в оценке прогноза сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5497. doi:10.15829/1560-4071-2023-5497. EDN MJJCCA

Role of radionuclide assessment of global and regional mechanical dyssynchrony of the heart in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure

Mishkina A. I., Atabekov T. A., Shipulin V. V., Batalov R. E., Sazonova S. I., Popov S. V., Zavadovsky K. V.

Aim. To determine the prognostic significance of cardiac regional mechanical dyssynchrony (MD), assessed by radionuclide equilibrium ventriculography (REVГ) in candidates for cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and methods. The study included 65 patients with indications for CRT according to current guidelines. Prior to CRT, all patients underwent REVГ to assess cardiac contractile function and MD. According to the phase analysis, indicators of global and regional cardiac MD were evaluated: phase standard deviation (PSD), histogram band width (HBW), entropy, and interventricular

dyssynchrony. The regional assessment included an evaluation of phase histograms obtained from the analysis of the contraction of certain walls: left ventricular (LV) anterior, lateral, posterior wall, right ventricular (RV) free wall, and the interventricular septum. To evaluate the effectiveness of treatment 6 months after CRT, all patients underwent echocardiography, on the basis of which patients were divided into groups of responders and non-responders.

Results. REVГ revealed significant differences in the initial regional MD values between the groups of responders and non-responders: in responders, MD values

of RV free wall (PSD: 39 (28-67) vs 28 (20-50), $p=0,03$) and LV anterior wall (PSD: 28,5 (16-40) vs 14 (11-24), $p=0,0005$) were higher, and the LV lateral wall was lower (PSD: 10 (7-14) vs 15 (9-26), $p=0,007$) than in non-responders. Multivariate logistic regression found following independent predictors of a positive response to CRT: heart failure of ischemic origin, LV HBW, RV free wall PSD, anterior wall PSD, LV lateral wall HBW ($p<0,001$). The sensitivity and specificity of the model was 93% and 91%, respectively.

Conclusion. Regional MD scintigraphy parameters increase the predictive value of REVG in CRT candidates. The most informative in this regard are the PSD of RV free wall and LV anterior wall, as well as the HBW of LV lateral wall.

Keywords: mechanical dyssynchrony, regional analysis, radionuclide ventriculography, cardiac resynchronization therapy.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov (NCT03667989).

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

Mishkina A. I.* ORCID: 0000-0001-9453-1635, Atabekov T. A. ORCID: 0000-0003-2645-4142, Shipulin V. V. ORCID: 0000-0001-9887-8214, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
anna123.2013@gmail.com

Received: 23.06.2023 **Revision Received:** 26.07.2023 **Accepted:** 31.07.2023

For citation: Mishkina A. I., Atabekov T. A., Shipulin V. V., Batalov R. E., Sazonova S. I., Popov S. V., Zavadovsky K. V. Role of radionuclide assessment of global and regional mechanical dyssynchrony of the heart in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5497. doi:10.15829/1560-4071-2023-5497. EDN MJJCCA

Ключевые моменты

- Определение регионарных сцинтиграфических показателей механической диссинхронии (МД) методом радионуклидной равновесной томографии может быть полезным для отбора пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ).
- Респондеры СРТ отличаются более высокой диссинхронией передней стенки левого желудочка и свободной стенки правого желудочка, и более низкой диссинхронией боковой стенки левого желудочка по сравнению с нереспондерами СРТ.
- Оценка регионарных индексов МД повышает ценность прогностической модели, включающей клинические данные и показатели глобальной МД.

Несмотря на успехи в лечении, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается значимой проблемой здравоохранения. Прогноз у данной категории больных неблагоприятный и сопряжен с высоким уровнем смертности и частыми госпитализациями [1]. Одним из эффективных способов коррекции ХСН в сочетании низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и блокадой левой ножки пучка Гиса является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) [2]. На сегодняшний день разработаны критерии для отбора больных с ХСН на СРТ, использование которых, однако, позволяет достичь улучшения сократимости ЛЖ и клинического состояния лишь в 60% случаев [3]. В связи с этим актуален поиск новых дополнительных предикторов эффективности данного вида интервенционного вмешательства.

Key messages

- Determination of regional scintigraphy parameters of mechanical dyssynchrony (MD) by radionuclide equilibrium ventriculography can be useful for selecting patients for cardiac resynchronization therapy (CRT).
- CRT responders have higher left ventricular anterior wall and right ventricular free wall dyssynchrony, and lower left ventricular lateral wall dyssynchrony compared to CRT non-responders.
- Evaluation of regional MD parameters adds value to a predictive model that includes clinical data and global MD characteristics.

Как известно, серьезный вклад в прогрессирование ХСН вносит механическая диссинхрония (МД), которая характеризуется временной неоднородностью активации и сократимости различных отделов сердца [4].

Результаты работ, направленных на изучение прогностической значимости МД, оцененной радионуклидными методами у кандидатов на СРТ, являются противоречивыми [5, 6]. Кроме того, в этих исследованиях была определена лишь глобальная диссинхрония ЛЖ, без учета особенностей регионарной сократимости.

Мы предположили, что более детальный регионарный анализ сократимости миокарда позволит с большей точностью прогнозировать эффективность СРТ и улучшить отбор пациентов на данный вид лечения.

Целью представленного исследования явилось определение прогностической значимости регионарной МД, оцененной методом радионуклидной равновесной томографии (РТВГ), у пациентов-кандидатов на СРТ.

Материал и методы

В исследование включены 89 пациентов (средний возраст 57 ± 8 лет; 60 мужчин (67%) и 29 женщин (33%)), которые имели показания к проведению СРТ согласно современным рекомендациям [3], в частности, ХСН II и III ФК (NYHA), расширенный комплекс QRS >150 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и блокада левой ножки пучка Гиса на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

Перед СРТ всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ), РТВГ для оценки объемов и сократимости обоих желудочков сердца.

Кардиоресинхронизирующее устройство с функцией дефибрилляции имплантировали по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции. Программирование осуществляли в соответствии с международными стандартами [7]. Через 6 мес. всем больным повторно проводили ТТЭхоКГ. Первичной конечной точкой исследования являлось снижение по данным ТТЭхоКГ конечно-систолического объема ЛЖ на $\geq 15\%$ и/или увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ (положительный ответ на СРТ — СРТ-респондеры) от исходного. Вторичной конечной точкой являлось наступление неблагоприятного сердечно-сосудистого события: развитие больших сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализация в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности.

По данным ТТЭхоКГ пациенты были отнесены к СРТ-респондерам, либо к СРТ-нереспондерам, и при помощи статистического анализа определена прогностическая значимость регионарной МД, оцененной методом РТВГ.

Исследование было одобрено комитетом по биоэтической этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 08.11.2017) и проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации с пересмотром 2008г. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

РТВГ выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570с (GE Healthcare, Израиль), оснащенном полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами. Изображения были получены в томографическом режиме с использованием низкоэнергетического мульти-пинхол коллиматора в 19 проекциях в матрицу 32×32 пикселей. Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{99m}Tc — 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%.

Для выполнения РТВГ метку эритроцитов производили *in vivo* согласно стандартному протоколу [8]: через 15 мин после внутривенного введе-

ния 2 мл раствора пирофосфата вводили ^{99m}Tc -пертехнетат в дозировке 555-925 МБк. Через 10 мин проводили регистрацию данных в ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл), продолжительность которой составляла 10 мин. По данным полученных томосцинтиграмм вычисляли следующие характеристики объема и сократимости желудочков сердца: конечно-диастолический объем и конечно-систолический объем, ФВ. По данным фазового анализа сокращений миокарда обоих желудочков вычисляли глобальные и регионарные значения МД: стандартное отклонение фазовой гистограммы (phase standard deviation — PSD), ширина фазовой гистограммы (phase histogram bandwidth — HBW), энтропия. Межжелудочковую диссинхронию рассчитывали как модуль разницы между пиками фазовых гистограмм ЛЖ и правого желудочка (ПЖ). Регионарная оценка включала в себя анализ фазовых гистограмм, полученных при анализе сокращения отдельных стенок: передней, боковой, задней стенки ЛЖ, свободной стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки.

Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете STATISTICA v10 и MedCalc 12.1.14.0. Количественные признаки представлены как медиана и квартили Me (Q25; Q75). Достоверность различий в группах оценивали при помощи непараметрического теста Манна-Уитни. Для определения диагностической эффективности исследуемых методик использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Для построения модели прогнозирования ответа на СРТ использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ: рассчитывали отношения шансов и доверительный интервал. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам наблюдения в течение 6 мес., среди лиц, изначально включенных в исследование, смертей и повторных госпитализаций по причине прогрессирования ХСН не было. Однако 24 больных отказались от повторного эхокардиографического обследования. В связи с этим были проанализированы данные 65 пациентов, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1. Через 6 мес. после СРТ 39 пациентов (60%) были определены как респондеры, 26 пациентов (40%) — как нереспондеры. Группы респондеров и нереспондеров статистически значимо не различались по исходным клинико-демографическим показателям, за исключением этиологии ХСН — в группе респондеров преобладала ХСН ишемического генеза.

Между группами респондеров и нереспондеров были выявлены статистически значимые различия

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Вся группа (n=65)	Респондеры (n=39)	Нереспондеры (n=26)	p
Возраст, лет	59±11	56±11	59±11	0,11
Мужской пол, n (%)	43 (66%)	26 (67%)	17 (65%)	0,96
ФК ХСН (НУНА), n (%)	II — 18 (31%) III — 40 (69%)	II — 10 (38%) III — 16 (62%)	II — 9 (28%) III — 23 (72%)	0,94
Этиология ХСН, n (%)				
— ишемическая	25 (38%)	12 (31%)	13 (50%)	0,036*
— неишемическая	40 (62%)	27 (69%)	13 (50%)	
Ожирение, n (%)	23 (35%)	16 (41%)	7 (27%)	0,16
Сахарный диабет (тип 2), n (%)	8 (12%)	5 (13%)	3 (11%)	0,79
Митральная регургитация, n (%)	37 (60%)	21 (54%)	16 (61%)	0,24
ФП, n (%)	15 (23%)	9 (23%)	6 (23%)	0,79
Ширина QRS, мс	164 (150-180)	164 (158-180)	165 (150-177)	0,64
Эхокардиография				
КДО ЛЖ, мл	233 (190-282)	237 (195-275)	249 (202-309)	0,12
КСО ЛЖ, мл	169 (126-207)	178 (128-206)	180 (130-218)	0,24
ФВ ЛЖ, %	29 (22-32)	28 (21-31)	29,5 (25-34)	0,088
Перфузионная сцинтиграфия миокарда				
SRS	8 (4-15)	5 (2-7,75)	10 (6-16)	0,003*

Примечание: * — статистическая значимость ($p < 0,05$).

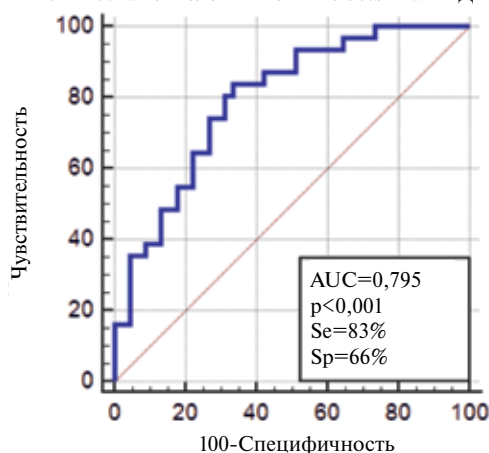
Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, НУНА — Нью-Йоркская ассоциация сердца, SRS — сцинтиграфия с радиоактивной меткой аналогов соматостатина.

исходных глобальных и регионарных показателей МД (табл. 2). В частности, у респондеров отмечались более низкие глобальные сцинтиграфические индексы внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ, но более высокие показатели межжелудочковой диссинхронии, по сравнению с нереспондерами. Исходные регионарные сцинтиграфические показатели также различались: у респондеров диссинхрония свобод-

ной стенки ПЖ и передней стенки ЛЖ была выше, а сцинтиграфические индексы МД боковой стенки ЛЖ были ниже, чем у нереспондеров. Отличий по показателям МД межжелудочковой перегородки и нижней стенки между группами выявлено не было.

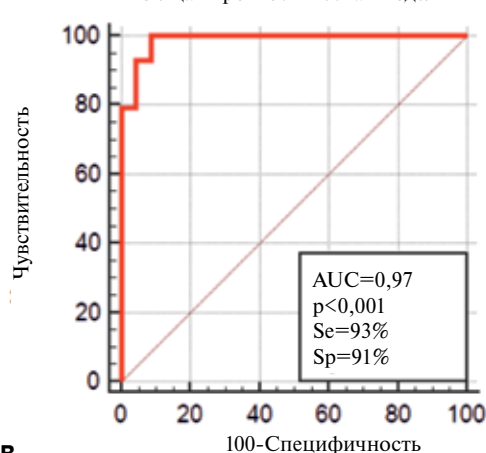
Результаты однофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 3. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа,

Ишемическая этиология ХСН и глобальная МД



А

Общая прогностическая модель



В

Рис. 1. ROC-кривые прогностических моделей, включающих: **А** — ишемическую этиологию ХСН и сцинтиграфические индексы глобальной МД ЛЖ по данным РТВГ; **Б** — ишемическую этиологию ХСН, сцинтиграфические индексы глобальной и регионарной МД ЛЖ по данным РТВГ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: МД — механическая диссинхрония, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — площадь под ROC-кривой, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

Таблица 2

Исходные глобальные и регионарные скintiграфические показатели МД в группах респондеров и нереспондеров

Характеристики	Вся группа (n=65)	Респондеры (n=39)	Нереспондеры (n=26)	p
Глобальные индексы механической диссинхронии				
PSD ЛЖ, град	47 (36-59)	42 (34-53)	50 (41-59)	0,028*
HBW ЛЖ, град	201 (144-228)	189 (138-216)	216 (192-234)	0,0021*
Энтропия ЛЖ, %	70 (62-77)	69 (62-77)	68 (59-74)	0,54
PSD ПЖ, град	39 (30-50)	35 (33-50)	41 (23-51)	0,79
HBW ПЖ, град	174 (90-210)	147 (87-213)	192 (78-210)	0,94
Энтропия ПЖ, %	64 (58-69)	63 (58-67)	61 (56-74)	0,61
Межелудочковая диссинхрония, град	26,5 (14-37)	29 (20-39)	19 (11-35)	0,0063*
Регионарные индексы механической диссинхронии ЛЖ и ПЖ				
Свободная стенка ПЖ				
PSD, град	38,5 (23,5-51)	39 (28-67)	28 (20-50)	0,03*
HBW, град	90 (60-170)	115 (70-200)	70 (50-140)	0,0019*
Энтропия, %	64 (56-72)	66,5 (60-73)	61,5 (54-67)	0,019*
Межелудочковая перегородка				
PSD, град	40 (27-57)	40 (30-63)	38,5 (27-57)	0,74
HBW, град	135 (100-220)	130 (105-230)	155 (90-210)	0,98
Энтропия, %	66 (54-79)	70 (57-78)	59,5 (56-80)	0,34
Передняя стенка ЛЖ				
PSD, град	21 (13-33)	28,5 (16-40)	14 (11-24)	0,0005*
HBW, град	80 (50-130)	100 (60-140)	60 (40-110)	0,0035*
Энтропия, %	47 (41-61)	51 (43-64)	42 (34-52)	0,0017*
Боковая стенка ЛЖ				
PSD, град	11 (8-20)	10 (7-14)	15 (9-26)	0,007*
HBW, град	50 (40-80)	40 (30-60)	60 (40-110)	0,0016*
Энтропия, %	39 (32-49)	35,5 (26-45)	40 (34-53)	0,026*
Задняя стенка ЛЖ				
PSD, град	27,5 (18-42,5)	28,5 (18-38,5)	28 (19-44)	0,387
HBW, град	105 (70-140)	100 (70-140)	110 (80-150)	0,258
Энтропия, %	59 (49,5-65)	59,5 (48-65)	59 (48-64)	0,539

Примечание: * — статистическая значимость ($p < 0,05$).

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, HBW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение.

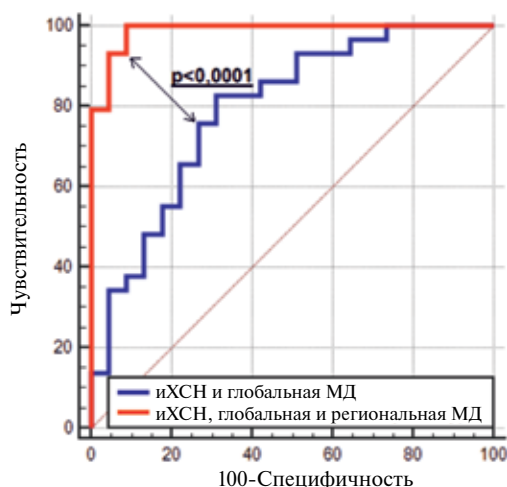


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: иХСН — хроническая сердечная недостаточность ишемической этиологии, МД — механическая диссинхрония.

включающего клинико-демографические и скintiграфические данные, было установлено, что независимыми предикторами положительного ответа на СРТ являются: ишемическая этиология ХСН, HBW ЛЖ, PSD свободной стенки ПЖ, PSD передней стенки, HBW боковой стенки ЛЖ (табл. 3).

По данным многофакторного регрессионного анализа были получены две прогностические модели, включающие индексы, показавшие статистическую значимость при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа. Первая модель включала ишемическую этиологию ХСН и глобальную МД ЛЖ, оцененную по данным РТВГ (HBW ЛЖ и межелудочковая диссинхрония). Для построения второй модели к этим данным были добавлены индексы регионарной МД ЛЖ — PSD свободной стенки ПЖ, PSD передней стенки ЛЖ, HBW боковой стенки ЛЖ. Для оценки информативности полученных моделей был проведен ROC-анализ (рис. 1).

Таблица 3

Логистический регрессионный анализ клинических и скintiграфических показателей в прогнозе ответа на СРТ

Характеристики	Однофакторный регрессионный анализ, ОШ (95% ДИ)	p-value	Многофакторный регрессионный анализ, ОШ (95% ДИ)	p-value
Клинические данные				
Мужской пол	1,059 (0,505-2,22)	0,88		
Возраст	0,974 (0,942-1,007)	0,11		
QRS	0,999 (0,979-1,019)	0,96		
III ХСН класс (NYHA)	1,65 (0,795-3,426)	0,18		
Ишемическая этиология ХСН	0,46 (0,223-0,955)	0,037*	0,094 (0,013-0,705)	0,002*
ФП	1,034 (0,449-2,382)	0,93		
SRS, балл	0,885 (0,831-0,9433)	0,001*		
Глобальная МД				
PSD ЛЖ, град	0,966 (0,939-0,9947)	0,06		
НВW ЛЖ, град	0,991 (0,983-0,998)	0,01*	0,967 (0,948-0,987)	0,001*
Энтропия ЛЖ, %	1,008 (0,977-1,041)	0,61		
PSD ПЖ, град	1,003 (0,979-1,022)	0,97		
НВW ПЖ, град	0,998 (0,993-1,004)	0,59		
Энтропия ПЖ, %	1,002 (0,962-1,044)	0,92		
Межжелудочковая МД, град	1,035 (1,009-1,061)	0,004*		
Свободная стенка ПЖ				
PSD, град	1,022 (1,002-1,043)	0,02*	1,113 (1,143-1,516)	<0,001*
НВW, град	1,009 (1,003-1,015)	0,003*		
Энтропия, %	1,036 (0,996-1,078)	0,07		
Межжелудочковая перегородка				
PSD, град	1 (0,983-1,018)	0,9		
НВW, град	0,999 (0,994-1,005)	0,96		
Энтропия, %	1,008 (0,986-1,031)	0,45		
Передняя стенка ЛЖ				
PSD, град	1,05 (1,022-1,095)	0,001*	1,316 (1,143-1,516)	<0,001*
НВW, град	1,01 (1,004-1,021)	0,001*		
Энтропия, %	1,043 (1,013-1,074)	0,002*		
Боковая стенка ЛЖ				
PSD, град	0,962 (0,933-0,993)	0,01*		
НВW, град	0,984 (0,974- 0,994)	0,001*	0,941 (0,911-0,972)	<0,001*
Энтропия, %	0,969 (0,941-0,998)	0,03*		
Задняя стенка ЛЖ				
PSD, град	0,986 (0,968-1,005)	0,15		
НВW, град	0,995 (0,989-1,003)	0,23		
Энтропия, %	0,983 (0,957-1,01)	0,21		

Примечание: * — статистическая значимость.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МД — механическая диссинхрония, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, НВW — ширина фазовой гистограммы, SRS — скintiграфия с радиоактивной меткой аналогов соматостатина, PSD — фазовое стандартное отклонение.

Площадь под ROC-кривой (AUC) первой прогностической модели, составила 0,972, что статистически значимо превышало AUC=0,795 второй прогностической модели (разница в площади под кривой =0,177, $p<0,0001$), с чувствительностью 93% и специфичностью 91% (рис. 2).

Обсуждение

По результатам исследования было установлено, что у кандидатов на СРТ дополнительная оценка ре-

гионарных индексов МД, оцененных методом РТВГ, повышает прогностическую ценность модели, включающей клинические данные и показатели глобальной МД. Было установлено, что респондеры СРТ отличаются более низкой исходной глобальной МД ЛЖ (скintiграфические индексы — SD, НВW), более высокой диссинхронией передней стенки ЛЖ и свободной стенки ПЖ, и более низкой диссинхронией боковой стенки ЛЖ по сравнению с группой нереспондеров СРТ (рис. 3).

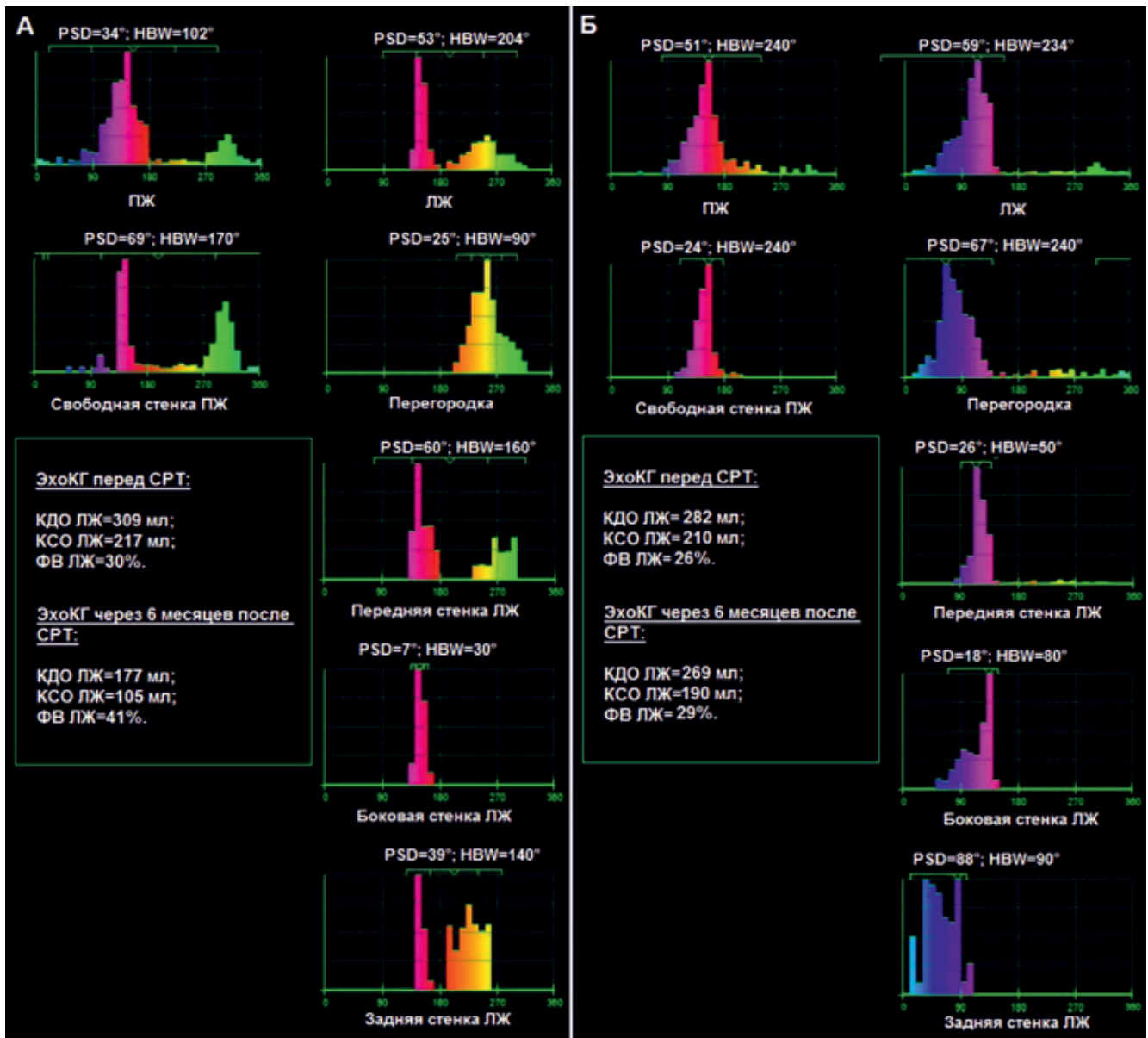


Рис. 3. Фазовые гистограммы, полученные по данным РТВГ, отражающие глобальную и регионарную МД у пациентов с ХСН перед СРТ. **А** — респондер СРТ; **Б** — нереспондер СРТ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, HBW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение.

Как известно, наиболее распространенным методом оценки МД ЛЖ является ТТЭхоКГ. В проведенных ранее исследованиях было показано, что методика спекл-трекинг ЭхоКГ позволяет с высокой точностью прогнозировать наступление неблагоприятных сердечных событий, а оценка максимальной продольной деформации является независимым предиктором ответа на СРТ [9]. В исследовании MUSIC было продемонстрировано, что продольный индекс задержки деформации коррелирует с обратным ремоделированием ЛЖ после СРТ независимо от ширины комплекса QRS [10]. В то

же время основными недостатками данного метода остаются операторозависимость и ограничение визуализации, особенно у пациентов с большим индексом массы тела.

Радионуклидные методы исследования обладают высокой информативностью и воспроизводимостью при оценке гемодинамики сердца [11]. Высокая прогностическая ценность скintiграфических индексов МД у пациентов-кандидатов на СРТ, оцененных методом ЭКГ-синхронизированной перфузионной скintiграфии миокарда, была показана в ранее проведенных исследованиях [6, 12]. В нашей работе, где

диссинхронию оценивали по данным РТВГ, были получены схожие результаты — у респондеров предоперационные значения диссинхронии ЛЖ были значимо ниже, чем у нереспондеров. Напротив, исследование VISION-CRT [5], включавшее 195 больных с ХСН, продемонстрировало, что исходные значения МДЛЖ не ассоциированы с положительным ответом через 6 мес. после СРТ, в отличие от динамики скинтиграфических показателей после имплантации устройства.

Работы, в которых изучалась прогностическая значимость регионарных показателей МД у пациентов-кандидатов на СРТ, оцененных скинтиграфическими методами, в литературе не представлены. Встречаются только единичные работы, основанные на данных ТТЭхоКГ. Duchenne J, et al. (2020) [13] изучали влияние СРТ на распределение регионарной миокардиальной работы в ЛЖ и ее влияние на обратное ремоделирование ЛЖ после СРТ. Авторами было продемонстрировано, что перераспределение регионарной работы миокарда между перегородкой и боковой стенкой ЛЖ через неделю после СРТ является важной детерминантой обратного ремоделирования сердца после имплантации. В нашей работе также была показана ассоциация регионарных показателей МД с положительным ответом на СРТ, при этом важно отметить, что различия скинтиграфических индексов МД имели разнонаправленный характер: МД свободной стенки ПЖ и передней стенки ЛЖ у респондеров имели более высокие значения, чем у нереспондеров, тогда как индексы МД боковой

стенки ЛЖ, наоборот, были ниже у респондеров, чем у нереспондеров.

Важное значение для прогнозирования СРТ имеет этиология ХСН. В ранее проведенных исследованиях показано, что наличие и выраженность рубцовой ткани в зоне позиционирования электродов связано с отсутствием ответа на СРТ [14]. Результаты данной работы также показали, что добавление информации о генезе ХСН в прогностическую модель увеличивает ее информативность.

Ограничением представленного исследования является то, что оно включало небольшую группу пациентов и короткий период наблюдения. Для повышения достоверности полученных результатов необходимы дальнейшие исследования информативности регионарных индексов МД в прогнозе результатов СРТ.

Заключение

Регионарные скинтиграфические индексы МД повышают прогностическую ценность РТВГ у кандидатов на СРТ, по сравнению с оценкой глобальных индексов. Наиболее информативными в этом плане являются PSD свободной стенки ПЖ и передней стенки ЛЖ, а также HBW боковой стенки ЛЖ. Определение регионарных скинтиграфических показателей МД методом РТВГ может быть полезным для отбора пациентов на СРТ.

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

Литература/References

- Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:628-34. doi:10.1093/eurjhf/hfs055.
- Gold MR, Padhiar A, Mealing S, et al. Long-Term Extrapolation of Clinical Benefits Among Patients With Mild Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy: Analysis of the 5-Year Follow-Up From the REVERSE Study. *JACC Heart Fail.* 2015;3(9):691-700. doi:10.1016/j.jchf.2015.05.005.
- 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5159. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5159. doi:10.15829/1560-4071-2022-5159.
- Chan YH, Wang CL, Kuo CT, et al. Clinical Assessment and Implication of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Patients with Heart Failure. *Acta Cardiol Sin.* 2013;29(6):505-14.
- Peix A, Karthikeyan G, Massardo T, et al. Value of intraventricular dyssynchrony assessment by gated-SPECT myocardial perfusion imaging in the management of heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy (VISION-CRT). *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):55-64. doi:10.1007/s12350-018-01589-5.
- Zavadovsky KV, Saushkin VV, Varlamova YuV, et al. Mechanical Dyssynchrony for Prediction of the Cardiac Resynchronization Therapy Response in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Kardiologiya.* 2021;61(7):14-21. (In Russ.) Завадовский К. В., Саушкин В. В., Варламова Ю. В. и др. Механическая диссинхрония в прогнозе ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология.* 2021;61(7):14-21. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1420.
- Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm.* 2020;17:e220-e228. doi:10.1016/j.hrthm.2019.02.034.
- Duval WL, Guma-Demers KA, George T, et al. Radiation reduction and faster acquisition times with SPECT gated blood pool scans using a high-efficiency cardiac SPECT camera. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(5):1128-38. doi:10.1007/s12350-015-0214-4.
- Fulati Z, Liu Y, Sun N, et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound.* 2018;16(1):30. doi:10.1186/s12947-018-0148-5.
- Lim P, Donal E, Lafitte S, et al. Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study). *Eur J Heart Fail.* 2011;13(9):984-91. doi:10.1093/eurjhf/hfr073.
- Lee JS, Kovalski G, Sharir T, et al. Advances in imaging instrumentation for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(2):543-56. doi:10.1007/s12350-017-0979-8.
- Mishkina AI, Saushkin VV, Atabekov TA, et al. The value of cardiac sympathetic activity and mechanical dyssynchrony as cardiac resynchronization therapy response predictors: comparison between patients with ischemic and non-ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol.* 2023;30(1):371-82. doi:10.1007/s12350-022-03046-w.
- Duchenne J, Aalen J, Crijic M, et al. Acute redistribution of regional left ventricular work by cardiac resynchronization therapy determines long-term remodeling. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(6):619-28. doi:10.1093/ehjci/jeaa003.
- Ansari U, Overhoff D, Burkhoff D, et al. Septal myocardial scar burden predicts the response to cardiac contractility modulation in patients with heart failure. *Sci Rep.* 2022;12(1):20504. doi:10.1038/s41598-022-24461-6.

Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Смирнова Е. А.¹, Седых Е. В.^{1,2}, Якушин С. С.¹, Субботин С. В.²

Цель. Изучить распространенность дефицита железа (ДЖ) и анемии, их влияние на клиническую картину и качество жизни у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН).

Материал и методы. Работа выполнена в рамках одномоментного многоцентрового скринингового исследования ДЖ у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), организованного Российским обществом специалистов по сердечной недостаточности. Обследовано 80 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение в связи с ОДСН, подписавших информированное согласие. Диагноз ОДСН устанавливался на основании наличия клинических признаков декомпенсации СН, требующих внутривенной терапии диуретиками, вазодилататорами или инотропными препаратами.

Результаты. Распространенность ДЖ составила 80,0%, анемии — 35,0%, сочетания анемии и ДЖ — 31,2%. Средний возраст больных с ДЖ — 69,4±10,9 лет. Пациенты с ДЖ характеризовались более высоким функциональным классом СН (4 функциональный класс СН имели 40,6% vs 6,3% без ДЖ, $p<0,001$), большей частотой выявления гидроторакса (65,6% vs 31,3%, $p=0,012$), более высоким уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (5155,5 [3267,3;9786,3] пг/мл vs 2055,5 [708,8;2839,0] пг/мл, $p<0,001$), меньшей дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (155,9±84,0 м vs 239,6±82,7 м у пациентов без ДЖ, $p=0,01$), более низким качеством жизни по визуально-аналоговой шкале (36,4±16,3 баллов vs 46,3±20,7 баллов, $p=0,036$). Наличие ДЖ чаще регистрировалось у пациентов с признаками старческой астении (95,7% vs 73,7% у пациентов без старческой астении, $p=0,003$), требовало большей стартовой дозы внутривенных диуретиков (50,9±18,9 мг vs 38,6±12,3 мг без ДЖ, $p=0,021$).

Заключение. Распространенность ДЖ у пациентов, госпитализированных в связи с ОДСН, составляет 80,0%, анемии — 35,0%, сочетания ДЖ и анемии — 31,2%. Пациенты с ДЖ имеют более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида, более выраженные признаки декомпенсации, что требует назначения более высокой стартовой дозы петлевых диуретиков. У пациентов с ДЖ чаще выявляются признаки старческой астении, они хуже переносят физическую нагрузку и имеют более низкие показатели качества жизни.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, дефицит железа, анемия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань; ²ГБУ Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия.

Смирнова Е. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Седых Е. В.* — врач кардиологического отделения, очный аспирант 1 года обучения кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8311-6743, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Субботин С. В. — к.м.н., зав. 1 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-7459-5380.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

k.v.karaseva@yandex.ru

ДЖ — дефицит железа, КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците, МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCV — средний объем эритроцита, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 27.03.2023

Рецензия получена 06.05.2023

Принята к публикации 18.06.2023



Для цитирования: Смирнова Е. А., Седых Е. В., Якушин С. С., Субботин С. В. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5413. doi:10.15829/1560-4071-2023-5413. EDN FXFTUG

Prevalence and clinical significance of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure

Smirnova E. A.¹, Sedykh E. V.^{1,2}, Yakushin S. S.¹, Subbotin S. V.²

Aim. To study the prevalence of iron deficiency (ID) and anemia, as well as their impact on the clinical performance and quality of life in patients with acute decompensated heart failure (ADHF).

Material and methods. The work was performed as part of cross-sectional multicenter screening study of ID in patients with heart failure (HF), managed by the Russian Society of Heart Failure. We examined 80 patients hospitalized in the cardiology department due to ADHF, who signed an informed consent. The diagnosis of ADHF was based on clinical signs of decompensated heart failure requiring intravenous therapy with diuretics, vasodilators, or inotropic agents.

Results. The prevalence of ID was 80,0%, anemia — 35,0%, combination of anemia and ID — 31,2%. The mean age of patients with ID was 69,4±10,9 years. Patients with ID had higher HF class (40,6% vs 6,3% without ID, $p<0,001$), a higher incidence

of hydrothorax (65,6% vs 31,3%, $p=0,012$), higher N-terminal pro-brain natriuretic peptide (5155,5 [3267,3;9786,3] pg/mL vs 2055,5 [708,8;2839,0] pg/mL, $p<0,001$), lower 6-minute walk test distance (155,9±84,0 m vs 239,6±82,7 m in patients without ID, $p=0,01$), lower quality of life according to the visual analogue scale (36,4±16,3 vs 46,3±20,7, $p=0,036$). ID was more often recorded in patients with frailty (95,7% vs 73,7% in patients without frailty, $p=0,003$), requiring a higher starting dose of intravenous diuretics (50,9±18,9 mg vs 38,6±12,3 mg without ID, $p=0,021$).

Conclusion. In patients hospitalized due to ADHF, the prevalence of ID is 80,0%, anemia — 35,0%, combination of ID and anemia — 31,2%. Patients with ID have a higher N-terminal pro-brain natriuretic peptide level, more severe signs of decompensation, which requires higher starting dose of loop diuretics. Patients with ID are more likely to have frailty, lower exercise tolerance and quality of life.

Keywords: acute decompensated heart failure, iron deficiency, anemia.

*Corresponding author: k.v.karaseva@yandex.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 27.03.2023 **Revision Received:** 06.05.2023 **Accepted:** 18.06.2023

¹I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan; ²Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia.

For citation: Smirnova E. A., Sedykh E. V., Yakushin S. S., Subbotin S. V. Prevalence and clinical significance of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5413. doi:10.15829/1560-4071-2023-5413. EDN FXFTUG

Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Sedykh E. V.* ORCID: 0000-0001-8311-6743, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Subbotin S. V. ORCID: 0000-0002-7459-5380.

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Дефицит железа (ДЖ) частая сопутствующая патология, встречающаяся у пациентов с сердечной недостаточностью, оказывающая негативное влияние на прогноз.

Что нового?

- Выполнена оценка распространенности ДЖ и его влияние на качество жизни и переносимость физических нагрузок у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в России.

Возможный вклад в клиническую практику

- Выявленная высокая распространенность ДЖ и его негативное влияние на клиническую картину, переносимость физических нагрузок и качество жизни именно у пациентов в России может способствовать более активному внедрению диагностики этого состояния в рутинную клиническую практику с дальнейшей его коррекцией.

Key messages

What is already known about the subject?

- Iron deficiency is a common comorbidity that occurs in patients with heart failure, which has a negative impact on prognosis.

What might this study add?

- We assessed the prevalence and impact of iron deficiency on the quality of life and exercise tolerance in patients with acute decompensated heart failure in Russia.

How might this impact on clinical practice?

- The revealed high prevalence of iron deficiency and its negative impact on the clinical performance, exercise tolerance and quality of life specifically in Russian patients may contribute to a more active diagnosis of this condition in clinical practice followed by treatment.

Сердечная недостаточность (СН) как хронический инвалидизирующий синдром представляет основную причину частых госпитализаций и высоких затрат на здравоохранение во всем мире [1]. Множество сопутствующих заболеваний осложняют ее естественное течение и оказывают пагубное влияние на прогрессирование [2, 3], большое значение из которых отводится фактору дефицита железа (ДЖ), как в сочетании с анемией, так и без нее. Распространенность ДЖ у пациентов со стабильной хронической СН (ХСН) составляет 30–53%, достигая 83% у пациентов с острой декомпенсацией СН (ОДСН) [4–7]. Частота встречаемости анемии имеет более широкий диапазон — от 6 до 70% и отражает неоднородность скрининга на анемию, клинические условия (госпитализированные или амбулаторные пациенты) и социально-экономический статус изучаемой популяции [8, 9]. Оба состояния, вместе или независимо друг от друга, связаны с ухудшением переносимости физических нагрузок, снижением качества жизни, увеличением

риска повторных госпитализаций и смертности [6, 10, 11]. Однако данные о распространенности ДЖ и анемии у пациентов с СН в России ограничены. Настоящая работа выполнена в рамках одномоментного многоцентрового исследования по изучению ДЖ при СН в Российской Федерации, но была направлена на более неблагоприятную в отношении прогноза группу пациентов с ОДСН.

Целью данной работы явилось изучение распространенности ДЖ и анемии, их влияния на клиническую картину и качество жизни у пациентов с ОДСН.

Материал и методы

В рамках одномоментного многоцентрового исследования по изучению ДЖ при СН, организованного Российским обществом специалистов по сердечной недостаточности, обследовано 80 пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в связи с ОДСН (средний возраст 68,4±11,1 лет, 62,5% — мужчины), независимо от функционального класса (ФК) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), подписавших информированное согласие. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом на базе ГБУ РО ОККД (про-

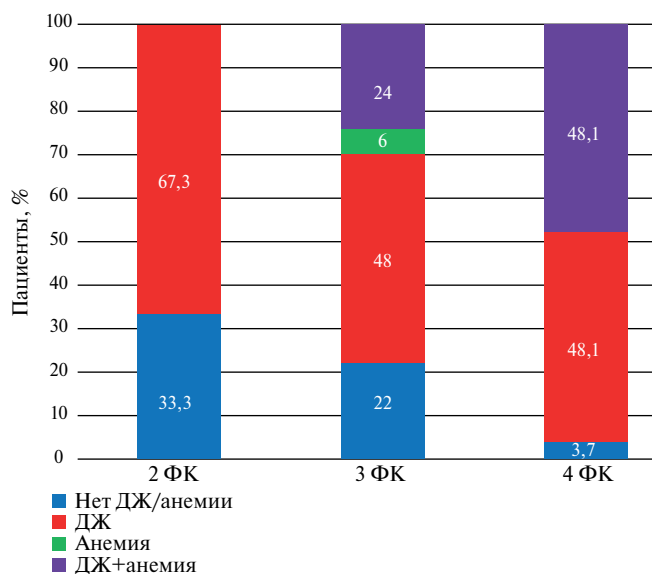


Рис. 1. Распространенность ДЖ и анемии в зависимости от ФК СН.
Сокращения: ДЖ — дефицит железа, ФК — функциональный класс.

токол № 03 от 18.03.2020). Диагноз ОДСН устанавливался на основании наличия клинических признаков декомпенсации СН (усиление одышки, возникновение гипотонии, появление/усиление отеков, гидроторакса, асцита, гидроперикарда, сердечной астмы), требующих внутривенной терапии диуретиками, вазодилататорами или инотропными препаратами.

В исследование не включались пациенты в случае переливания им в течение последних 3 мес. эритроцитарной массы или других компонентов крови, терапии эритропоэтином, препаратами железа, витамином В₁₂ для лечения анемии, наличия активного онкологического процесса, иммуносупрессивной, химио- или лучевой терапии в настоящее время или в течение предшествующих 3 мес., беременные и кормящие.

Всем больным, кроме стандартных клинко-лабораторных методов исследования, выполняли эхокардиографию, на второй день после поступления изучали качество жизни с помощью опросника EuroQOL 5D-5L, перед выпиской проводили 6-минутный тест ходьбы и выявляли наличие признаков старческой астении с использованием опросника "Возраст не помеха" (пациенты, набравшие 5-7 баллов, считались "хрупкими"). Определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), концентрации железа, трансферрина, ферритина в сыворотке крови, коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) проводили в центральной лаборатории, гемоглобин и другие показатели общего анализа крови измерялись в лаборатории ГБУ РО "Областной клинический кардиологический диспансер". Лабораторные показатели оценивались при поступлении. О наличии ДЖ судили по снижению уровня ферритина

<100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или при уровне ферритина 100-299 мкг/л + КНТ <20% (функциональный ДЖ) [12]. Анемию и ее степень диагностировали в соответствии с рекомендациями Всемирного общества здравоохранения: легкая степень характеризовалась уровнем гемоглобина 110-129 г/л у мужчин и 110-119 г/л у женщин; умеренная — 80-109 г/л; тяжелая — <80 г/л вне зависимости от пола¹.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в программе SPSS (IBM, США). Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение при нормальном распределении, в виде медианы и межквартильного интервала — Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] при ненормальном распределении, качественные переменные — в процентах. При сопоставлении непрерывных данных при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни при отсутствии нормального распределения. Для определения различий между качественными признаками использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия сравниваемых показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Обследовано 80 пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в связи с явлениями ОДСН, средний возраст $68,4 \pm 11,1$ лет, 62,5% — мужчины. Причинами декомпенсации СН явились: тахисистолическая форма фибрилляции предсердий — 48,7%, неконтролируемая артериальная гипертензия — 11,3%, ишемия миокарда — 8,7%, несоблюдение терапии/диеты — 8,7%, перенесенная инфекция — 6,3%, обострение хронической обструктивной болезни легких — 6,3%, тяжелая почечная дисфункция — 5,0%, декомпенсация сахарного диабета — 3,7%, тяжелая анемия — 1,3%. Средняя ФВ ЛЖ составила $41,0 \pm 15,3\%$, 50,6% пациентов с ОДСН имели сниженную, 35,1% сохраненную, 14,3% умеренно сниженную ФВ ЛЖ.

ДЖ выявлен у 80,0% пациентов с ОДСН (у 17,2% — функциональный ДЖ, у 82,8% — абсолютный ДЖ), у 35,0% — анемия (из них анемия легкой степени — у 64,3%, умеренной степени — у 25,0%, тяжелой степени — у 10,7%), в 89,3% случаев анемия носила железодефицитный характер, в 10,7% зарегистрирована анемия хронических заболеваний, сочетание ДЖ и анемии встречалось в 31,2% случаев. Только 16,3% больных имели нормальные показатели сывороточного железа и гемоглобина. Большинство пациентов без ДЖ относились к 3 ФК СН. С возрас-

¹ World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Av. at: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ДЖ и без него

Показатель	ОДСН без ДЖ, n=16	ОДСН с ДЖ, n=64	p
Средний возраст, лет	64,1±11,1	69,4±10,9	0,083
Количество мужчин, %	68,8	60,9	0,563
2 ФК ХСН, %	6,3	3,1	0,639
3 ФК ХСН, %	87,5	56,3	0,004
4 ФК ХСН, %	6,3	40,6	<0,001
Дилатация ЛП, %	82,8	81,3	0,889
Дилатация ЛЖ, %	64,1	62,5	0,911
Гипертрофия ЛЖ, %	18,8	25,0	0,609
Средняя ФВ ЛЖ, %	44,3±17,0	40,2±14,8	0,339
ХСН с низкой ФВ, %	37,5	54,1	0,318
ХСН с умеренно сниженной ФВ, %	18,8	13,1	0,568
ХСН с сохраненной ФВ, %	43,8	32,8	0,377
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,7±0,6	4,6±0,8	0,752
Гемоглобин, г/л	143,4±18,5	129,5±24,0	0,033
MCV, 10 ⁻¹⁵ /л	96,8 [93,5;102,2]	92,8 [88,4;97,6]	0,017
MCH, 10 ⁻¹²	30,6 [29,1;32,5]	29,2 [27,4;30,1]	0,009
MCHC, г/л	315 [309,0;318,0]	309,0 [303,0;315,0]	0,032
RDW-CV, %	13,8 [12,7;14,5]	14,2 [13,4;15,7]	0,175
RDW-SD, 10 ⁻¹⁵ /л	54,7 [52,6;60,4]	55,3 [52,5;59,3]	0,784
Сывороточное железо, мкмоль/л	17,0±8,8	8,7±6,4	<0,001
Ферритин, мкг/л	181,0 [158,1;282,4]	55,8 [27,6;88,2]	0,004
КНТ, %	27,2 [18,6;36,8]	10,4 [6,1;15,7]	<0,001
Трансферрин, г/л	2,4±0,4	2,9±0,6	0,003
NT-proBNP, пг/мл	2055,5 [708,8;2839]	5155,5 [3267,3;9786,3]	<0,001
Общий белок, г/л	70,1±8,3	68,3±8,4	0,513
Креатинин, мкмоль/л	102,6 [80,7;149,2]	106,8 [89,6;141,3]	0,493
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,5±21,8	52,1±21,2	0,116

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците, МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCV — средний объем эритроцита, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RDW-CV — коэффициент вариации объема эритроцитов, RDW-SD — коэффициент вариации объема эритроцитов.

танием ФК ХСН значительно уменьшалось количество пациентов без ДЖ и/или анемии и возрастала распространенность сочетания ДЖ и анемии (рис. 1).

Среди этиологических факторов и сопутствующих заболеваний наибольшую распространенность у пациентов с ДЖ имели артериальная гипертензия — 90,6%, фибрилляция предсердий — 67,2%, ишемическая болезнь сердца — 60,9%, постинфарктный кардиосклероз — 40,6%, сахарный диабет — 35,9%, что не имело статистически значимых отличий от пациентов без ДЖ.

Признаки застоя в малом круге кровообращения выявлены у 46,9% пациентов с ДЖ (сердечная астма — у 43,8%, отек легких — у 6,3%), в большом круге кровообращения — у 96,9% в виде отеков нижних конечностей — 84,4%, гидроторакса — 65,6%, асцита — 29,7%, гидроперикарда — 18,8%, при этом у пациентов без ДЖ застой жидкости в плевральных полостях регистрировался реже — 31,3% (p=0,012), а анасарка, распространенность которой при на-

личии ДЖ составила 15,6%, не выявлялась при его отсутствии. Для количественного анализа тяжести клинических проявлений СН использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В. Ю.), с помощью которой установлено, что >9 баллов (интерпретируется как наличие ХСН 4 ФК) имели 44,4% пациентов с ДЖ, в то время как больные без него — 12,5%, p<0,01. Показатели гемодинамики у пациентов с ДЖ не отличались от пациентов без него и составили: систолическое артериальное давление 137,1±25,1 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление 83,4±13,5 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 102,5±24,5 уд./мин.

При анализе лабораторных показателей установлено, что уровни эритроцитов, гематокрита, коэффициентов вариации объема эритроцитов (RDW-CV, RDW-SD), общего белка, креатина и скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, были сопоставимы с таковыми у пациентов с ДЖ и без него, в то время как средний

Таблица 2

**Лабораторные показатели у пациентов с ДЖ
в зависимости от наличия или отсутствия анемии**

Лабораторный показатель	ДЖ с анемией, n=25	ДЖ без анемии, n=39	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0±0,6	5,0±0,6	<0,0001
НСТ, %	37,2 [31,7;39,3]	45,8 [43,0;49,4]	<0,0001
MCV, $10^{-15}/л$	90,0 [81,2;97,4]	93,5 [90,7;98,1]	0,012
MCH, 10^{-12}	27,4 [24,1;29,9]	29,5 [28,6;30,4]	0,003
MCHC, г/л	303,0 [293,5;309,3]	312,0 [307,0;315,0]	<0,001
RDW-CV, %	15,0 [13,9;17,0]	13,8 [13,0;15,6]	0,077
RDW-SD, $10^{-15}/л$	54,9 [52,6;63,4]	55,3 [50,8;58,8]	0,989
Гемоглобин, г/л	106,6±19,4	144,2±12,1	<0,0001
Железо, мкмоль/л	5,2±3,2	10,9±6,9	<0,0001
КНТ, %	7,1 [3,4;12,1]	11,1 [8,1;19,5]	<0,001
Трансферрин, г/л	2,8±0,7	2,9±0,5	0,422
Ферритин, мкг/л	36,7 [18,0;89,3]	56,7 [33,1;86,3]	0,193
NT-proBNP, пг/мл	5683,0 [3494,5;7863,5]	5110,0 [2779,0;10140,0]	0,799
Общий белок, г/л	65,9±10,1	70,1±6,4	0,078
Креатинин, мкмоль/л	139,0 [94,5;187,9]	102,6 [89,3;118,9]	0,011
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	45,3±24,1	56,4±18,3	0,041

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, НСТ — гематокрит, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCV — средний объем эритроцита, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RDW-CV — коэффициент вариации объема эритроцитов, RDW-SD — коэффициент вариации объема эритроцитов.

объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), уровень гемоглобина, сывороточного железа, КНТ, ферритина были достоверно ниже у пациентов с ДЖ (табл. 1).

ДЖ негативно влиял на переносимость физической нагрузки в виде уменьшения пройденной дистанции в 6-минутном тесте ходьбы до 155,9±84,0 м vs 239,6±82,7 м у пациентов без ДЖ, $p=0,01$. Результаты изучения качества жизни больных с СН продемонстрировали, что пациенты с сопутствующим ДЖ имели более низкий балл по визуально-аналоговой шкале — 36,4±16,3, vs 46,3±20,7 у пациентов без ДЖ, $p=0,036$. Выявлены различия в ответах обследуемых на опросник EUROQOL GROUP EQ-5D: пациенты с нарушением обмена железа чаще были не в состоянии самостоятельно передвигаться (41,3% vs 6,3% без ДЖ, $p<0,001$) и заниматься повседневной деятельностью (49,2% vs 18,8% без ДЖ, $p<0,01$). Все госпитализированные пациенты с ОДСН прошли скрининг для выявления старческой астении с использованием опросника "Возраст не помеха". Установлено, что признаки старческой астении выявлены у 31,5% больных с ДЖ, в то время как при отсутствии

ДЖ аналогичный результат зафиксирован только у 6,3% случаев, $p=0,023$. Больные с синдромом старческой астении имели ДЖ в 95,7% случаев, в то время как у больных без нее распространенность ДЖ составила 73,7%, $p=0,003$.

Анемия выявлена у 35,0% пациентов с ОДСН (средний возраст — 70,6±11,7 лет, из них мужчин — 64,3%). У пациентов с ДЖ и анемией ($n=25$) чаще выявлялись отеки нижних конечностей (96,0% vs 76,9%, $p=0,018$), они чаще злоупотребляли алкоголем (28,0% vs 7,7%, $p=0,049$) в сравнении с пациентами с ДЖ без анемии. Оценка показателей гемограммы и феррокинетики демонстрирует более низкий уровень эритроцитов, НСТ, MCV, MCHC, гемоглобина, сывороточного железа и КНТ, различий в показателях коэффициентов вариации объема распределения эритроцитов, трансферрина и ферритина не выявлено. Пациенты с ДЖ и анемией характеризовались более высоким уровнем сывороточного креатинина, соответственно, более низкой скоростью клубочковой фильтрации, при этом не получено различий по уровню NT-proBNP, в сравнении с пациентами с ДЖ без анемии (табл. 2).

Терапия пациентов до поступления в стационар не различалась в обеих группах. Потребность в лечении в условиях отделения анестезиологии и реанимации не отличалась для пациентов без ДЖ (6,3%) и для больных, имеющих его (10,9%). Наличие ДЖ не влияло на общую продолжительность госпитализации — 12,3±3,8 дней vs 11,1±3,5 дней у пациентов без ДЖ, ($p=0,174$), однако терапия больных с ДЖ потребовала назначения большей стартовой дозы внутривенных диуретиков — 50,9±18,9 мг vs 38,6±12,3 мг, $p=0,008$, при этом максимальная доза внутривенных диуретиков была сопоставимой (61,1±28,4 мг для пациентов с ДЖ и 55,7±31,6 мг для пациентов без ДЖ, $p=0,369$), как и общая продолжительность внутривенной диуретической терапии (7,5±4,2 дней у пациентов с ДЖ vs 6,7±4,0 дней у пациентов без ДЖ, $p=0,325$). Частота назначения препаратов, рекомендованных для лечения СН, и их дозы не различались в обеих группах. В стационаре умерло 3,75% больных, включенных в исследование, все они имели ДЖ.

Обсуждение

Настоящее исследование выявило высокую распространенность ДЖ у больных с ОДСН — 80,0%, что сопоставимо с данными отечественного исследования, где аналогичный показатель составил 83,1% [13], и результатами зарубежных работ, где ДЖ выявлен у 83% пациентов с ОДСН во Франции [7] и 74,0% пациентов в Испании [14].

Сравнивая средний возраст пациентов с ДЖ (69,4±10,9 лет) и без него (64,1±11,1 лет), выявлена тенденция, аналогичная результатам многоцентрового Российского исследования по изучению рас-

пространности ДЖ у пациентов с СН, где средний возраст больных с ДЖ (70,0 [63,0;79,0] лет) превысил возраст пациентов без ДЖ (66,0 [57,0;75,2]) [13]. Абсолютный ДЖ, характеризующий общее снижение запасов железа в организме, зарегистрирован у 82,8% пациентов с ОДСН, что существенно превысило распространенность функционального ДЖ, выявленного у 17,2% пациентов и отражающего неспособность обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты при достаточном запасе железа в организме. В зарубежных работах абсолютный ДЖ встречался реже, у 69,2% пациентов с ОДСН во Франции, 65,2% в Испании, а функциональный ДЖ — чаще (30,8% и 34,8%, соответственно) [7, 14]. Анемия у пациентов с ОДСН, госпитализированных в кардиологический стационар, выявлялась реже по сравнению с результатами Российского исследования (35,0% vs 43,5%) и работе, проведенной в Польше, где сниженный уровень гемоглобина регистрировался у 53,6% с ОДСН [15]. Наличие ДЖ не зависело от пола и ФВ ЛЖ, однако его распространенность увеличивалась по мере возрастания тяжести ФК СН и уровня NT-proBNP, что соответствует результатам отечественного исследования [13].

Проведенный скрининг старческой астении выявил высокую распространенность данного синдро-

ма среди пациентов с ДЖ (31,5%), при этом 95,7% "хрупких" пациентов с ОДСН имеют ДЖ, что может оказать дополнительное неблагоприятное влияние на прогноз и как следствие необходимость рутинного определения наличия "хрупкости" с дальнейшей коррекцией этого состояния.

Ограничения исследования. Небольшой объем выборки не дает возможности провести сравнения внутри подгрупп.

Заключение

Распространенность ДЖ у пациентов, госпитализированных в связи с ОДСН, составляет 80,0%, у 31,2 из них ДЖ сочетается с анемией. Пациенты с ДЖ имеют более высокий уровень NT-proBNP, более выраженные клинические признаки декомпенсации, что требует назначения более высокой стартовой дозы петлевых диуретиков. У пациентов с ДЖ чаще выявляются признаки старческой астении, они хуже переносят физическую нагрузку и имеют более низкие показатели качества жизни.

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

Литература/References

1. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):782-93. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.027.
2. Smirnova EA, Sedykh EV, Gorbova AV, et al. Assessment of the Clinical Profile and Approaches to the Diagnosis and Treatment of Patients Hospitalized with Acute Decompensation of Heart Failure. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(2):183-92 (In Russ.) Смирнова Е. А., Седых Е. В., Горбова А. В. и др. Оценка клинического профиля, подходов к диагностике и лечению пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(2):183-92. doi:10.17816/PAVLOVJ81552.
3. Smirnova EA, Sedykh EV. Acute decompensation of heart failure: current issues of epidemiology, diagnostics, therapy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):289-300. (In Russ.) Смирнова Е. А., Седых Е. В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. *Наука молодых*. 2021;9(2):289-300. doi:10.23888/HMJ202192289-300.
4. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1125-32. doi:10.1002/ehfj.161.
5. von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PreP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:436-43. doi:10.1007/s00392-016-1073-y.
6. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018;73:115-23. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.
7. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1075-6. doi:10.1002/ehfj.837.
8. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017;92(1):88-93. doi:10.1002/ajh.24595.
9. Drapkina OM, Avalueva EB, Bakulin IG, et al. Management of patients with iron deficiency anemia at the stage of primary medical and sanitary care. Moscow: Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, LLC Silicea-Polygraph, 2022. 88 p. (In Russ.) Дракпина О. М., Авалуева Е. Б., Бакулин И. Г. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Москва: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, ООО Силицеа-Полиграф, 2022. 88 с. ISBN: 978-5-6046966-3-7. doi:10.15829/ROPNIZ-zda-2022. EDN TKORUS.
10. Kurz K, Lanser L, Seifert M, et al. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7:1880-90. doi:10.1002/ehf2.12755.
11. Zhiron IV, Safronova NV, Tereshchenko SN. Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4949. (In Russ.) Жиров И. В., Сафронова Н. В., Терещенко С. Н. Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2S):4949. doi:10.15829/1560-4071-2022-4949.
12. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галевич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
13. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV, et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4-8. (In Russ.) Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные observationalного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):2-5. doi:10.18087/cardio.2022.5.n2083.
14. Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):798-802. doi:10.1002/ehfj.513.
15. Krzesiński P, Galas A, Gielerak G, et al. Haemodynamic Effects of Anaemia in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiol Res Pract*. 2020;9371967. doi:10.1155/2020/9371967.

Прогностическая роль фибрилляции предсердий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Мельникова О. П., Севрук Т. В., Ефимова А. А.

Цель. Оценить прогностическую роль фибрилляции предсердий (ФП) как предиктора неблагоприятных событий и исходов в когорте пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП).

Материал и методы. Обследовано 216 пациентов с НКМП (140 мужчин и 76 женщин, медиана возраста 39 (30; 50) лет). Всем пациентам помимо традиционных клинических методов исследования выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Конечные точки исследования включали прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) до ХСН III функционального класса (ФК) NYHA с необходимостью госпитализации, желудочковые тахикардии и тромбозомболические осложнения (ТЭО).

Результаты. У 54 из 216 (23,6%) регистрировали ФП, из них у 18 пациентов — пароксизмальную форму ФП, у 16 — персистирующую и у 20 — постоянную форму ФП. За период наблюдения (медиана наблюдения 36 (6; 72) мес.) у 98 из 216 (45,4%) пациентов с НКМП были зарегистрированы неблагоприятные события и исходы: у 16 (7,4%) — желудочковые тахикардии, из них у 12 (5,6%) — внезапная сердечная смерть с успешной реанимацией и имплантацией имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, у 62 (28,7%) пациентов ХСН прогрессировала до ФК III-IV по NYHA, ТЭО — у 20 (9,3%) лиц. Частота неблагоприятных кардиальных событий была значимо выше у пациентов с ФП (74,1% vs 35,8%, $\chi^2=23,93$, $p<0,001$) по сравнению с пациентами без ФП, в т.ч. частота ТЭО (20,4% vs 5,6%, $\chi^2=10,58$, $p=0,002$) и частота прогрессирования ХСН до III ФК (46,3% vs 22,8%, $\chi^2=10,9$, $p=0,002$).

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми предикторами риска прогрессирования ХСН являлись: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $<50\%$ по данным МРТ сердца (отношение рисков (ОР) 95,8; 95% доверительный интервал (ДИ): 10,2-898,6; $p=0,0001$), наличие ФП (ОР 8,2; 95% ДИ: 2,2-31,3; $p=0,0022$) и индекс объема левого предсердия (иОЛП) >43 мл/м² (ОР 5,2; 95% ДИ: 2,1-12,8; $p=0,0004$); предикторами риска ТЭО были: наличие ФП (ОР 6,5; 95% ДИ: 2,0-20,8; $p=0,0020$) и иОЛП >43 мл/м² (ОР 6,0; 95% ДИ: 1,8-19,7; $p=0,036$). Ассоциации ФП с развитием желудочковых тахикардий в исследуемой когорте пациентов с НКМП выявлено не было. Предикторами риска развития желудочковых тахикардий были: ФВ ЛЖ $<50\%$ (ОР 4,5; 95% ДИ: 2,9-50,4; $p=0,0241$) и наличие неустойчивой желудочковой тахикардии (ОР 3,5; 95% ДИ: 1,3-9,3; $p=0,0139$).

Заключение. В представленном исследовании показано, что наряду с традиционным предиктором риска развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП (ФВ ЛЖ $<50\%$) выявленные дополнительные предикторы (наличие ФП и иОЛП >43 мл/м²) могут быть применены для идентификации пациентов высокого риска развития осложненного течения НКМП для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, прогноз неблагоприятных событий.

Отношения и деятельность: нет.

ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск, Беларусь.

Комиссарова С. М. — д.м.н., доцент, г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Ринейская Н. М.* — аспирант, м.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-1986-1367, Мельникова О. П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-3224-4371, Севрук Т. В. — зав. отделением ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-3634-0616, Ефимова А. А. — врач лучевой диагностики рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-2424-6104.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ОР — отношение рисков, ПЗР — передне-задний размер, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — позднее усиление гадолиния, late gadolinium enhancement, NC/C — соотношение некомпактного к компактному слою миокарда, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 18.03.2023

Рецензия получена 23.06.2023

Принята к публикации 11.08.2023



Для цитирования: Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Мельникова О. П., Севрук Т. В., Ефимова А. А. Прогностическая роль фибрилляции предсердий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5406. doi:10.15829/1560-4071-2023-5406. EDN UANUVC

Prognostic role of atrial fibrillation in patients with non-compaction cardiomyopathy

Komissarova S. M., Rineyskaya N. M., Melnikova O. P., Sevruk T. V., Efimova A. A.

Aim. To evaluate the prognostic role of atrial fibrillation (AF) as a predictor of adverse events and outcomes in a cohort of patients with non-compaction cardiomyopathy (NCCM).

Material and methods. We examined 216 patients with NCCM (140 men and 76 women, median age, 39 (30; 50) years). In addition to traditional clinical methods, all patients underwent late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI). The endpoints of the study included progression of

NYHA class III heart failure (HF) with the need for hospitalization, ventricular tachyarrhythmias, and thromboembolic events (TEEs).

Results. There were 54 out of 216 (23,6%) patients with AF, of which 18 had paroxysmal AF, 16 — persistent AF, and 20 — permanent AF. During the follow-up period (median follow-up, 36 (6; 72) months), 98 out of 216 (45,4%) patients with NCCM had adverse events and outcomes as follows: 16 (7,4%) had ventricular tachyarrhythmias, of which 12 (5,6%) — sudden cardiac death with successful

resuscitation and implantation of an implantable cardioverter-defibrillator; 62 (28,7%) patients had NYHA III-IV class HF progression; 20 (9,3%) patients had TEEs. The rate of adverse cardiac events was significantly higher in patients with AF (74,1% vs 35,8%, $\chi^2=23,93$, $p<0,001$) compared with patients without AF, including the incidence of TEEs (20,4% vs 5,6%, $\chi^2=10,58$, $p=0,002$) and HF progression to class III (46,3% vs 22,8%, $\chi^2=10,9$, $p=0,002$).

Multivariate analysis showed that the following most significant predictors of HF progression risk: left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$ according to cardiac MRI (hazard ratio (HR), 95,8; 95% confidence interval (CI), 10,2 - 898,6; $p=0,0001$), presence of AF (HR, 8,2; 95% CI, 2,2-31,3; $p=0,0022$) and left atrial volume index (LAVI) >43 ml/m² (HR, 5,2; 95% CI, 2,1-12,8; $p=0,0004$); predictors of TEE risk were the presence of AF (HR, 6,5; 95% CI, 2,0-20,8; $p=0,0020$) and LAVI >43 ml/m² (HR, 6,0; 95% CI, 1,8-19,7; $p=0,036$). No association of AF with ventricular tachyarrhythmias was found in the study cohort of patients with NCCM. Predictors of ventricular tachyarrhythmias were LVEF $<50\%$ (HR, 4,5; 95% CI, 2,9-50,4; $p=0,0241$) and the presence of non-sustained ventricular tachycardia (HR, 3,5; 95% CI, 1,3-9,3 $p=0,0139$).

Conclusion. The present study shows that, along with the traditional predictor of adverse events in patients with NCCM (LVEF $<50\%$), the identified additional predictors (AF and LAVI >43 ml/m²) can be used to identify patients at high risk of complicated NCCM for the timely prevention and treatment.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, atrial fibrillation, prediction of adverse events.

Relationships and Activities: none.

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus.

Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Rineyskaya N. M.* ORCID: 0000-0002-1986-1367, Melnikova O. P. ORCID: 0000-0002-3224-4371, Sevrjuk T. V. ORCID: 0000-0003-3634-0616, Efimova A. A. ORCID: 0000-0003-2424-6104.

*Corresponding author:
nadya.rin@gmail.com

Received: 18.03.2023 **Revision Received:** 23.06.2023 **Accepted:** 11.08.2023

For citation: Komissarova S. M., Rineyskaya N. M., Melnikova O. P., Sevrjuk T. V., Efimova A. A. Prognostic role of atrial fibrillation in patients with non-compaction cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5406. doi:10.15829/1560-4071-2023-5406. EDN UANUVU

Ключевые моменты

- Развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП) является независимым предиктором риска неблагоприятных событий, связанных с тромбоэмболическими осложнениями.
- Наряду с традиционными предикторами развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП выявлены дополнительные предикторы (наличие ФП и индекс объема левого предсердия >43 мл/м²), которые могут быть применены для идентификации групп высокого риска развития осложненного течения НКМП и своевременного проведения им лечебно-профилактических мероприятий.

Key messages

- The development of atrial fibrillation (AF) in patients with non-compaction cardiomyopathy (NCCM) is an independent predictor of the risk of adverse events associated with thromboembolic events.
- Along with the traditional predictors of adverse events in patients with NCCM, additional predictors (AF and left atrial volume index >43 ml/m²) have been identified, which can be used to identify high-risk groups for complicated NCCM for the timely prevention and treatment.

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) — редкое заболевание левого и/или правого желудочков с наличием двухслойной структуры миокарда, характеризующееся более толстым эндокардиальным слоем с выраженными трабекулами и глубокими межтрабекулярными углублениями и более тонким уплотненным эпикардиальным слоем [1]. Эта форма кардиомиопатии до настоящего времени вызывает много споров среди ведущих мировых экспертов. Американская кардиологическая ассоциация (АНА) считает НКМП генетической кардиомиопатией [2], в то время как Европейским обществом кардиологов (ESC) НКМП принята как "неклассифицируемая кардиомиопатия" [3].

Распространенность НКМП точно не известна и составляет примерно от 0,014% до 1,3% среди взрослых пациентов при проведении эхокардиографического исследования [4]. Оценка распространенности

зависит от метода исследования и от критериев диагностики, используемых при визуализации сердца. В Kovacevic-Preradovic T, et al. сообщалось о распространенности 3% фенотипа НКМП среди 960 пациентов старше 18 лет с симптомами сердечной недостаточности (СН), причем большинство исследуемой популяции были мужчины [5].

Пациенты с НКМП имеют широкий спектр клинических проявлений — от бессимптомной формы до симптомов тяжелой СН, от клинически незначимых нарушений ритма до жизнеугрожающих аритмий, фибрилляции предсердий (ФП) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

ФП является наиболее распространенной суправентрикулярной аритмией, встречающейся примерно у 25-30% пациентов с НКМП. По данным исследования Stöllberger C, et al. из 102 пациентов с НКМП, диагностированных с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), у 15% была выявлена постоянная форма ФП [6]. В нескольких исследованиях сообщалось о распространенности ФП при НКМП от 1 до

29% [7]. В исследовании Stöllerger C, et al. сообщалось, что у пациентов с НКМП возникновение ФП является предиктором кардиальной смертности (отношение рисков (ОР) 3,26), особенно если она связана с наличием у пациентов симптомов СН и нервномышечных расстройств [8].

Факторы риска (ФР) неблагоприятных событий у пациентов с НКМП и ФП до настоящего времени не были достаточно оценены. Исследования Stöllerger C, et al. обнаружили, что пациенты с НКМП, у которых развивается ФП, имели более высокую распространенность клапанных аномалий, более обширную зону некомпактного миокарда и худшую систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), чем пациенты без ФП [6, 8].

Патофизиологические механизмы ФП при НКМП обусловлены, с одной стороны, морфологическими особенностями, лежащими в основе некомпактного миокарда, с наличием глубоких межтрабекулярных углублений, вызывающих застой крови, что может привести к образованию тромбов даже при отсутствии желудочковой дисфункции [9]. С другой стороны, структурные изменения, обусловленные дилатацией предсердий из-за систолической дисфункции и недостаточности атриоventрикулярных клапанов могут способствовать развитию ФП [6]. Сопутствующая миопатия и/или изменение ионных каналов также являются предполагаемыми причинами возникновения ФП у пациентов с НКМП [10].

Цель настоящего исследования: оценить прогностическую роль ФП как предиктора неблагоприятных событий и исходов в когорте пациентов с НКМП.

Материал и методы

В РНПЦ "Кардиология" в течение 3 лет (медиана 36 мес. (от 6 до 72)) проспективно наблюдались 216 пациентов с НКМП (140 мужчин и 76 женщин, медиана возраста 39 (30; 50) лет), из них у 98 (45,4%) диагностирован изолированный фенотип, у 104 (48,1%) лиц — дилатационный фенотип; у 14 (6,5%) — гипертрофический фенотип. Систолическая дисфункция ЛЖ при включении в исследование (фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%) выявлена у 134 (62%) пациентов по данным ЭхоКГ и у 141 (65,3%) лица по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

У 54 (25%) обнаружена ФП, у остальных 162 (75%) ФП не выявлена. У 18 пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, у 16 — персистирующая и у 20 — постоянная форма ФП.

Критериями включения в исследование были следующие характеристики: наличие критериев некомпактного миокарда по данным двух методов визуализации: ЭхоКГ-критериев Jenni R, et al. [11],

включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев $NC/C > 2,0$ в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличия >2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; МРТ-критериев (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении $NC/C \geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [12] и доли некомпактного миокарда >20%, согласно критериям A. Jaquier [13]. Пациентов не включали в исследование, если они: 1) были в возрасте младше 18 лет на момент включения в исследование; 2) перенесли тромбоэмболические события до включения в исследование; 3) исходно были с симптомами хронической СН (ХСН) функционального класса (ФК) III-IV по NYHA. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру) выполняли ЭхоКГ и МРТ с отсроченным контрастированием. Эхокардиографическое исследование проводилось на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS и Vivid 7 фирмы General Electric в соответствии с объединенными рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца [14].

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол МР-сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кино-режиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо последовательности инверсия-восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 мин. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Изображения анализировали на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via — Siemens, Германия).

За период наблюдения из общего числа пациентов с НКМП (n=216) у 98 (45,4%) были зарегистрированы неблагоприятные события и исходы, в т.ч. у 16 (7,4%) лиц — желудочковые тахикардии, включая внезапную сердечную смерть (ВСС) аритмогенно-

Таблица 1

**Клиническая и структурно-функциональная характеристика пациентов с НКМП
с наличием и отсутствием ФП при исходном обследовании**

Исходные параметры	Все пациенты с НКМП, n=216	Группа пациентов с ФП, n=54	Группа пациентов без ФП, n=162	p-уровень, группы без/с ФП
Клинические характеристики				
Возраст установки диагноза, лет	39 (30; 50)	42 (36; 50)	37 (27; 51)	0,0282
Пол, n (%)				
ж	76 (35,2)	15 (27,8)	61 (37,7)	$\chi^2=1,3$ $p^*=0,1896$
м	140 (64,8)	39 (72,2)	101 (62,3)	
ФК СН NYHA, n (%)				
I	72 (33,3)	7 (13)	65 (40,1)	$\chi^2=13,4$ $p^*=0,0002$
II	144 (66,7)	47 (87)	97 (59,9)	
Наличие устойчивой ЖТ, n (%)	16 (7,4)	4 (7,4)	12 (7,4)	$\chi^2=0,09$ $p^*=0,9977$
Наличие неустойчивой ЖТ, n (%)	75 (34,7)	24 (44,4)	51 (31,5)	$\chi^2=3,0$ $p^*=0,0841$
Показатели ЭхоКГ				
ПЗР ЛП, мм	41 (35; 48)	48 (40; 50,5)	39 (34; 45)	0,00002
иОЛП, мл/м ²	40 (30; 57)	53 (41; 69)	37 (29,2; 53,4)	0,0004
ФВ ЛЖ, %	43 (30; 55)	33 (26; 48)	45 (34; 57)	0,0007
Число пациентов с ФВ ЛЖ <50%	134 (62)	40 (74,1)	94 (58)	$\chi^2=4,4$ $p^*=0,0361$
КДР ЛЖ, мм	60 (55; 67)	62 (57; 69)	60 (54,7; 67)	0,1204
КСР ЛЖ, мм	48 (38; 57)	51 (41; 60)	45 (37; 56)	0,0449
иКДО ЛЖ, мл/м ²	86,2 (66,4; 115,5)	95 (68; 117)	85 (65,2; 112,7)	0,3171
иКСО ЛЖ, мл/м ²	49,4 (28,8; 82,4)	61 (33; 89)	45 (27,9; 78,8)	0,1022
СДЛА, мм рт.ст.	28 (22,5; 37)	35 (27; 39,5)	26 (22; 34)	0,0013
Показатели МРТ сердца				
ФВ ЛЖ, %	41 (30; 55)	35 (24; 46)	43 (32; 56)	0,0048
Число пациентов с ФВ ЛЖ <50%	141 (65,3)	42 (77,8)	99 (61,1)	$\chi^2=4,9$ $p^*=0,0263$
Наличие фиброза, n (%)	96 (44,4)	33 (61,1)	63 (38,9)	$\chi^2=8,1$ $p^*=0,005$
% массы фиброза	25 (5,7; 25)	25 (8; 25)	20 (5,5; 25)	0,0045

Примечания: p — U-критерий Манна-Уитни, p* — критерий хи-квадрат с поправкой Йетса, данные представлены в виде Me (IQR) для количественных переменных и в виде n (%) для категориальных переменных, n — количество пациентов.

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, иКДО ЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСО ЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, иОЛП — индекс объема левого предсердия, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК СН NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

го генеза с успешной реанимацией и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) — у 12 (5,6%) лиц, у 62 (28,7%) пациентов ХСН прогрессировала до ФК III-IV по NYHA, ТЭО — у 20 (9,3%) исследуемых.

Включенные в исследование пациенты принимали бета-адреноблокаторы (73,6%), антагонисты ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (39,4%), сакубитрил/валсартан (21,8%), петлевые диуретики (24,1%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (48,1%), дигоксин (3,2%), непрямые антикоагулянты (ривароксабан) (24,5%) и варфарин (12,9%). Показаниями к антикоагулянтной терапии были: наличие ФП, тромбоэмболических событий в анамнезе, тромб ЛЖ и ФВ ЛЖ <40%.

Конечные точки исследования. Конечные точки исследования включали:

- 1) Прогрессирование ХСН, требующее госпитализации;
- 2) Жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)/фибрилляция желудочков, требующие имплантации ИКД, ВСС аритмогенного генеза с успешной реанимацией);
- 3) Тромбоэмболические события (тромбоэмболический инсульт, внутрисердечный тромбоз, тромбоэмболия периферических артерий).

Статистический анализ. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью пакетов STATISTICA-12 и SPSS-23. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке ну-

Таблица 2

Частота клинических конечных точек у пациентов с НКМП

Клинические конечные точки	Все пациенты с НКМП, n=216	Группа пациентов с ФП, n=54	Группа пациентов без ФП, n=162	χ^2 с поправкой Йетса и p-уровень
I ХСН, требующая госпитализации, n (%)	62 (28,7)	25 (46,3)	37 (22,8)	$\chi^2=10,9$ p=0,002
II Желудочковые аритмии, n (%)	16 (7,4)	4 (7,4)	12 (7,4)	$\chi^2=0,09$ p=0,9977
ВСС с успешной реанимацией	12 (5,6)	2 (3,7)	10 (6,2)	$\chi^2=0,118$ p=0,732
Устойчивая ЖТ	16 (7,4)	4 (7,4)	12 (7,4)	$\chi^2=0,09$ p=0,9977
Неустойчивая ЖТ	75 (34,7)	24 (44,4)	51 (31,5)	$\chi^2=3,0$ p=0,0841
Имплантация ИКД	12 (5,6)	2 (3,7)	10 (6,2)	$\chi^2=0,118$ p=0,732
III Тромбоэмболические осложнения, n (%)	20 (9,3)	11 (20,4)	9 (5,6)	$\chi^2=10,58$ p=0,002
Эмболический инсульт	5 (2,3)	4 (7,4)	1 (0,6)	$\chi^2=5,53$ p=0,019
Внутрисердечный тромбоз	9 (4,2)	7 (12,9)	2 (1,2)	$\chi^2=11,17$ p<0,001
Периферические тромбозы	12 (5,6)	5 (9,3)	7 (4,3)	$\chi^2=1,88$ p=0,171
Все события	98 (45,4)	40 (74,1)	58 (35,8)	$\chi^2=23,93$ p<0,001

Примечание: p — критерий хи-квадрат Пирсона, данные представлены в виде n (%), n — количество пациентов.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая недостаточность.

левых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка.

Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, критерий Манна-Уитни, медианный критерий. Дескриптивные статистики в тексте представлены как медиана и межквартильный размах (Me [IQR]) для количественных показателей. Качественные показатели представлены частотами и процентами. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя и одним (при однофакторном анализе) или подмножеством (при многофакторном) количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с НКМП с наличием и отсутствием ФП при включении в исследование представлена в таблице 1.

Сравнительный анализ между группами пациентов с и без ФП показал значимые различия по воз-

расту (p=0,0282), ФК ХСН по NYHA (p=0,0002) и ряду структурно-функциональных параметров. Установлено, что в группе лиц с наличием ФП по данным ЭхоКГ наблюдалась дилатация левого предсердия (ЛП), что коррелировало с показателями передне-заднего раздела (ПЗР) ЛП (p=0,00002) и индексом объема ЛП (иОЛП) (p=0,0004), и выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (p=0,0007). По данным МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов с ФП наблюдалось более выраженное снижение систолической функции ЛЖ (p=0,0048) и чаще обнаруживался фиброз миокарда (p=0,005), с большим процентом объема, что статистически значимо отличалось от группы без ФП (p=0,0045).

За период наблюдения (медиана 36 мес. (от 6 до 72)) зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события (табл. 2).

Как представлено в таблице 2 в группе исследуемых с ФП чаще регистрировалась ХСН, требующая госпитализации (p=0,002), и значимо чаще выявлялись ТЭО (p=0,002) в виде кардиоэмболического инсульта (p=0,019) и внутрисердечного тромбоза (p<0,001). Межгрупповой сравнительный анализ не показал статистически значимых различий в развитии желудочковых тахикардий (p=0,9977). В группе пациентов с устойчивой ЖТ у 12 из 16 (75%) было зарегистрировано ВСС с успешной реанимацией и по-

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов с учетом конечных точек

Исходные параметры	Пациенты с ХСН (n=62)			Пациенты с ЖТ (n=16)			Пациенты с эмболическими событиями (n=20)		
	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p
Клинические характеристики									
Возраст установки диагноза, лет, Ме (IQR)	43,7 (36; 52,9)	1,02 (1,0; 1,05)	0,0128	42,3 (28,3; 50,5)	—	0,5229	40,5 (33,3; 48,7)	—	0,2127
ФК СН NYHA, n (%)									
I	1 (2)	5,9 (1,3; 10,7)	0,0001	1 (6)	3,1 (2,6; 6,4)	0,0001	1 (5)	4,8 (3,4; 7,5)	0,0001
II	61 (98)			15 (94)			19 (95)		
ФП, n (%)	25 (40)	5,1 (2,3; 10,7)	0,0001	4 (25)	2,5 (0,7; 8,8)	0,1885	11 (55)	9,1 (3,2; 26,0)	0,0002
Неустойчивая ЖТ, n (%)	32 (52)	4,9 (2,5; 9,8)	0,0001	16 (100)	5,6 (3,8; 8,3)	0,0001	6 (30)	1,9 (0,7; 5,9)	0,2239
Показатели ЭхоКГ									
иОЛП, мл/м ² , Ме (IQR)	56 (43,2; 72,7)	1,05 (1,03; 1,07)	0,0001	46 (33,3; 54,5)	—	0,1338	59 (40,4; 77,7)	1,04 (1,01; 1,06)	0,0005
Число пациентов с ФВ ЛЖ <50%, n (%)	61 (98)	102,6 (13,5; 777,2)	0,0001	13 (81)	7,3 (2,0; 27,3)	0,0029	16 (80)	6,7 (2,1; 21,6)	0,0013
КДР ЛЖ, мм, Ме (IQR)	68 (62; 72)	1,2 (1,1; 1,3)	0,0001	62 (55,5; 69,5)	1,09 (1,02; 1,17)	0,0101	66 (60; 70)	1,2 (1,08; 1,29)	0,0001
КСР ЛЖ, мм, Ме (IQR)	58 (52; 62)	1,2 (1,1; 1,3)	0,0001	48,5 (38,5; 59)	1,1 (1,04; 1,17)	0,0002	55 (48; 63)	1,15 (1,08; 1,23)	0,0001
Показатели МРТ сердца									
ФВ ЛЖ ≤50%, n (%)	61 (98)	85,9 (11,4; 649,9)	0,0001	13 (81)	6,1 (1,6; 22,8)	0,0076	18 (90)	12,7 (2,8; 57,9)	0,0012
Наличие фиброза, n (%)	38 (61)	3,2 (1,7; 6,1)	0,0002	6 (38)	—	0,7257	13 (65)	3,8 (1,4; 10,3)	0,0073

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, иОЛП — индекс объема левого предсердия, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ФК СН NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, IQR — межквартильный размах, n — количество пациентов.

следующей имплантацией ИКД. В группе пациентов с ТЭО у 5 из 20 (25%) наблюдалось сочетание инсульта тромбоемболического генеза с периферическими тромбозами, у 1 (5%) исследуемого регистрировали одновременно эмболический инсульт и тромб ЛЖ.

В нашем исследовании для оценки связи изучаемых ФР с одним из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ХСН, ЖТ или ТЭО) был применен метод бинарной логистической регрессии, который позволяет проводить расчет вероятности принадлежности конкретного пациента к группе с ХСН, ЖТ или ТЭО. Нами для построения логистических уравнений использовалось 18 количественных и качественных показателей (табл. 1) в самых разнообразных сочетаниях.

На первом этапе для анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями и исходами, был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 3).

По результатам этого анализа были отобраны наиболее значимые ФР развития неблагоприятных событий. Отбор переменных для включения в модели производился с помощью оценки значимости различий между группами с наличием или отсутствием неблагоприятного события по каждому признаку.

Показатель иОЛП был предварительно категоризирован, для чего был проведен ROC-анализ (рис. 1). За

Таблица 4

Многофакторный анализ в группе пациентов с прогрессированием ХСН

Переменные-предикторы	Beta	p-value	ОР (95% ДИ)
Const.B0	-5,7	<0,0001	
ФВ ЛЖ <50% (МРТ) (1/0)	4,6	0,0001	95,8 (10,2; 898,6)
ФП (1/0)	2,1	0,0022	8,2 (2,2; 31,3)
иОЛП >43 (мл/м ²) (1/0)	1,7	0,0004	5,2 (2,1; 12,8)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, иОЛП — индекс объема левого предсердия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

точку отсечения взято значение показателя иОЛП — 43 мл/м² при уровне чувствительности 76% и специфичности 77%. Площадь под ROC-кривой составила 0,801 (доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,87). Если показатель иОЛП >43, то категоризированный иОЛП принимает значение 1, если меньше, то 0.

Для оценки связи этих показателей с достижением одной из конечных точек был применен многофакторный метод логистической регрессии с пошаговым включением, который позволяет проводить расчет вероятности принадлежности конкретного пациента к одной из трех групп (прогрессирование ХСН, развитие желудочковых тахикардий и ТЭО). Из нескольких десятков уравнений логит-регрессии

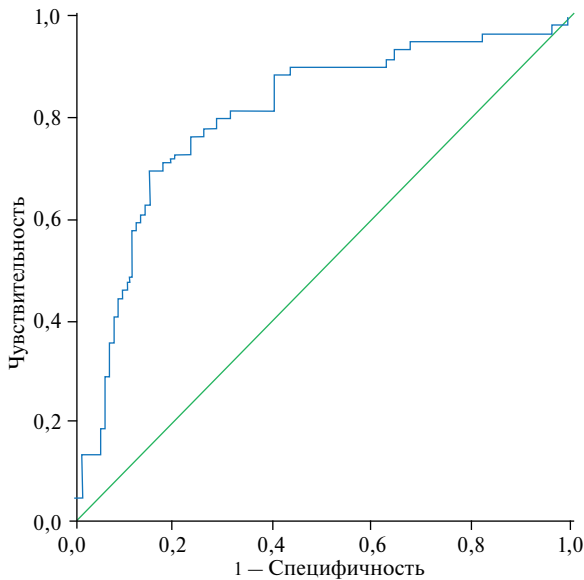


Рис. 1. ROC-кривая определения порогового уровня показателя иОЛП.

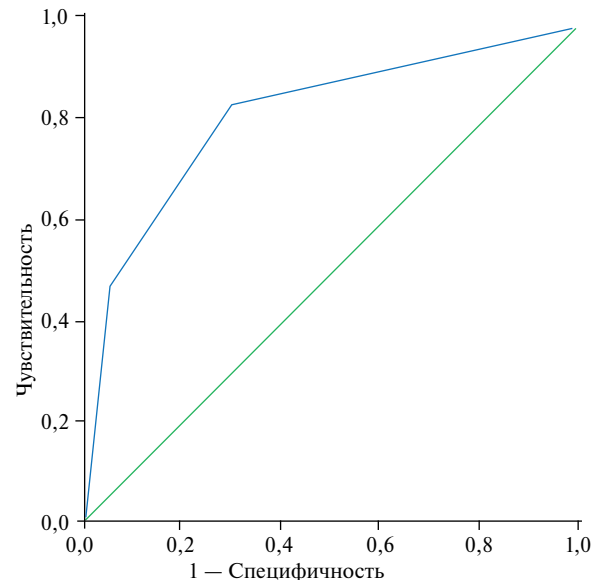


Рис. 3. ROC-кривая логистической модели прогнозирования ТЭО.

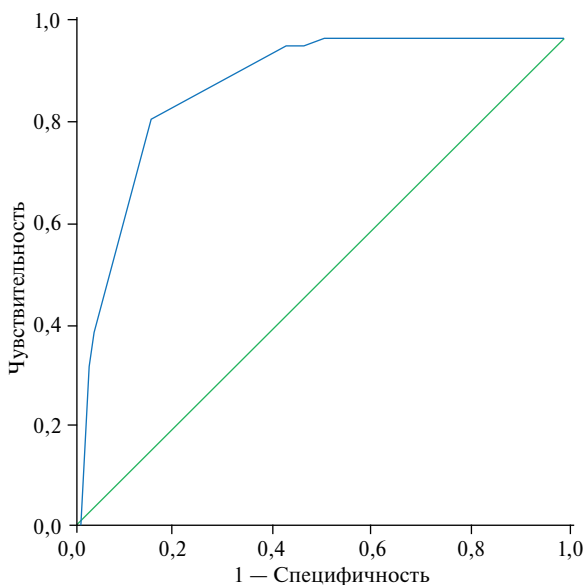


Рис. 2. ROC-кривая логистической модели прогнозирования ХСН.

производился отбор уравнения, имеющего самые высокие значения процента верного предсказания.

Таким образом, было получено уравнение, которое показало практическую значимость и наибольшую предсказательную ценность совокупности предикторов. При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми ФР прогрессирования ХСН являются: ФВ ЛЖ <50% по данным МРТ сердца ($\beta=4,6$), наличие ФП ($\beta=2,1$) и иОЛП >43 мл/м² ($\beta=1,7$) (табл. 4).

Полученное уравнение с тремя предикторами обеспечивало уровень конкордации в 84,7%, максимальный модуль стандартизованного коэффициента регрессии, отражающий силу вклада каждого предиктора в риск развития ХСН, был получен у "ФВ ЛЖ <50% по данным МРТ" (4,6), следующий по значимости вклада показатель "наличие ФП" (2,1).

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой (рис. 2). Порог отсечения по этой кривой равен 0,44 (чувствительность 81%, специфичность 85%). Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,906 (95% ДИ: 0,86-0,95). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования ХСН.

Многофакторный анализ для группы пациентов с желудочковыми тахикардиями показал, что наиболее значимыми ФР развития аритмических событий являются ФВ ЛЖ <50% по данным ЭхоКГ ($\beta=1,49$) и наличие неустойчивой ЖТ ($\beta=1,24$) (табл. 5). Ассоциации ФП с развитием желудочковых тахикардий в исследуемой когорте пациентов с НКМП выявлено не было.

Многофакторный анализ в группе пациентов с ТЭО показал, что наиболее значимыми ФР ТЭО являются наличие ФП ($\beta=1,87$) и иОЛП >43 мл/м² ($\beta=1,79$) (табл. 6). Полученное уравнение с двумя предикторами обеспечивало уровень конкордации в 87,6%, максимальный модуль стандартизованного коэффициента регрессии, отражающий силу вклада каждого предиктора в риск развития ТЭО, был получен у предиктора "наличие ФП" (1,87).

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой (рис. 3). Порог от-

сечения по этой кривой равен 0,5 (чувствительность 60%, специфичность 79%). Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,821 (95% ДИ: 0,71-0,93). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования ТЭО.

Таким образом, наличие ФП является значимым независимым ФР прогрессирования ХСН и развития ТЭО.

Обсуждение

В представленном исследовании продемонстрировано, что в когорте пациентов с НКМП ФП встречалось у 54 (25,6%) из 216 пациентов с НКМП и частота неблагоприятных событий, таких как прогрессирование ХСН и ТЭО, была в 8 и 6 раз, соответственно, выше у пациентов с наличием ФП по сравнению с ее отсутствием ($p=0,001$). Результаты многофакторного анализа показали, что наличие ФП является независимым предиктором риска прогрессирования ХСН, требующей госпитализации (ОР 8,2; 95% ДИ: 2,2-31,3; $p=0,0022$), и ТЭО (ОР 6,5; 95% ДИ: 2,0-20,8; $p=0,0020$). Ассоциации ФП с риском жизнеугрожающих аритмий в данной когорте пациентов с НКМП не выявлено.

В настоящее время имеется немного исследований прогностической роли ФП у пациентов с НКМП, при этом анализировались небольшие выборки пациентов. По данным ряда исследований [6, 7], ФП была выявлена примерно у 25-30% пациентов с НКМП, что указывает на то, что ФП является довольно распространенной суправентрикулярной аритмией при НКМП. Более того, сообщалось, что ФП ассоциировалась с повышенным риском кардиоваскулярной смерти, в т.ч. смерти от выраженной ХСН и ТЭО [6, 7]. В исследовании Stöllerberger S, et al. показано, что возникновение ФП у пациентов с НКМП является предиктором кардиальной смертности, особенно, если она связана с ХСН и нервно-мышечными заболеваниями [9].

Повышенное внимание в ранее проведенных исследованиях уделялось ЭхоКГ показателям, ассоциированным с риском развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП, таким как ФВ ЛЖ, иОЛП, конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ.

В данной когорте пациентов с НКМП многофакторный анализ показал, что независимыми ФР, ассоциированными с прогрессированием ХСН наряду с ФП, являются также ФВ ЛЖ <50% и увеличение показателя иОЛП.

Результаты исследования согласуются с результатами последнего метаанализа, включавшего 12 исследований и 1028 пациентов с медианой наблюдения 2,5 (2,1; 2,9) года, в котором сообщалось о частоте госпитализаций по поводу ХСН у пациентов

Таблица 5

Многофакторный анализ в группе пациентов с желудочковыми тахикардиями

Переменные-предикторы	Beta	p-value	ОР (95% ДИ)
Const.B0	-5,59	<0,0001	
ФВ ЛЖ <50% (ЭхоКГ)	1,49	0,0241	4,5 (2,9; 50,4)
Неустойчивая ЖТ	1,24	0,0139	3,5 (1,3; 9,3)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ОР — отношение рисков, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 6

Многофакторный анализ в группе пациентов с ТЭО

Переменные-предикторы	Beta	p-value	ОР (95% ДИ)
Const.B0	-3,2	<0,0001	
ФП (1/0)	1,87	0,0020	6,5 (2,0; 20,8)
иОЛП >43 мл/м ² (1/0)	1,79	0,036	6,0 (1,8; 19,7)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, иОЛП — индекс объема левого предсердия, ОР — отношение рисков, ФП — фибрилляция предсердий.

с НКМП, составляющей 3,53 (95% ДИ: 2,5-4,11) на 100 человеко-лет. Регрессионный анализ выявил, что ФВ ЛЖ <50% была независимым предиктором неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НКМП (ОР 1,08; 95% ДИ: 1,04-1,11, $p<0,001$) [15].

В данной когорте из 20 пациентов с ТЭО у 11 (20,4%) была зарегистрирована ФП, у 9 (5,6%) за период наблюдения ФП не была выявлена. Независимыми ФР развития ТЭО в данной когорте по данным многофакторного анализа являются: ФВ ЛЖ <50%, наличие ФП и величина показателя иОЛП >43 мл/м². По данным последнего метаанализа, 3,1% пациентов с НКМП имели ТЭО с частотой 0,55 событий на 100 человеко-лет: у 12 (2,1%) лиц регистрировались эмболические инсульты, у 5 (0,9%) пациентов эмболические транзиторные ишемические атаки и у 1 (0,2%) была периферическая эмболия. При многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными с ТЭО, были систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ) (ОР 1,04; $p=0,049$) и ПЗР ЛП при трансторакальной ЭхоКГ (ОР 1,06; $p=0,014$) [15]. В отличие от этих исследований, в проведенном исследовании показано, что показатель иОЛП может быть более надежным предиктором риска развития ТЭО (ОР 6,0; 95% ДИ: 1,8-19,7; $p=0,036$) и прогрессирования ХСН (ОР 5,2; 95% ДИ: 2,1-12,8; $p=0,0004$) у пациентов с НКМП, чем стандартно измеряемый диаметр ЛП.

Наличие позднего усиления гадолиния (LGE) по данным МРТ с отсроченным контрастированием в данной когорте пациентов с НКМП при однофакторном анализе было статистически значимым ФР прогрессирования ХСН (ОР 3,2; 95% ДИ: 1,7-6,1, $p=0,0002$) и развития ТЭО (ОР 3,8; 95% ДИ: 1,4-10,3, $p=0,0073$). Однако многофакторный анализ не по-

казал, что наличие LGE является независимым фактором неблагоприятного прогноза. До сих пор существует несколько исследований LGE как предиктора неблагоприятных кардиальных событий и исходов, однако результаты их противоречивы [16]. Важно отметить, что в метаанализе Grigoratos C, et al. показали, что прогноз у пациентов НКМП без наличия LGE лучше, чем у пациентов с LGE [17].

Поскольку у пациентов с НКМП имеется значительный риск ТЭО, антикоагулянтная терапия является важной стратегией лечения пациентов с НКМП [9]. Однако до сих пор антикоагулянтная терапия является предметом дискуссий и споров в стратегии лечения пациентов с НКМП. В экспертном консенсусе HRS 2019г по оценке, стратификации риска и лечению аритмогенной кардиомиопатии пациентам с НКМП с ФП и пациентам с предшествующими тромбоэмболическими событиями или тромбозом ЛЖ рекомендуется антикоагулянтная терапия (класс 1, уровень доказательности В), в то время как может быть целесообразным у лиц с НКМП с дисфункцией ЛЖ (класс 2В, уровень доказательности В) [18].

В исследовании Oechslin E, et al. рекомендована антикоагулянтная терапия варфарином для пациентов с нарушением систолической функции с ФВ ЛЖ <40% [19]. Предыдущие исследования рекомендовали терапию варфарином для профилактики ТЭО или если у пациентов в анамнезе ФП, или при наличии внутрисердечных тромбов у пациентов с НКМП [20, 21].

У пациентов с ФП схема пероральной антикоагулянтной терапии изменилась за последнее десятилетие. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [22]. Последующие данные из регистров и реальный опыт показали, что ПОАК, такие как ривароксабан, является действенной альтернативой варфарину [23]. Учитывая широкий профиль безопасности ПОАК по сравнению с варфарином, новые данные подтверждают их использование в группах высокого риска, таких как пожилые люди, при почечной недостаточности, заболеваниях периферических сосудов в контексте кардиомиопатий [24]. В нескольких отчетах о клинических случаях показано, что ПОАК могут быть такими же эффективными и безопасными, как варфарин, в предотвращении кардиоэмболических событий у пациентов с НКМП [25]. Что касается тромбоза ЛЖ, долгосрочное назначение варфарина по-прежнему является наиболее часто используемой терапевтической стратегией. В многоцентровом исследовании с участием пациентов с тромбами ЛЖ лечение ПОАК ассоциировалось с более высоким риском ТЭО по сравнению с варфарином [26]. В настоящее время нет убедитель-

ных данных об использовании ПОАК у пациентов с НКМП и тромбозом ЛЖ, необходимы дальнейшие исследования. На самом деле, несколько последних исследований показали, что ПОАК представляют собой новую многообещающую стратегию лечения тромбов ЛЖ.

Еще одним дискуссионным вопросом является необходимость пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с НКМП, у которых имеется только дисфункция ЛЖ. Хотя в общей популяции риск тромбоэмболии прямо пропорционален тяжести дисфункции ЛЖ, текущие данные не рекомендуют длительную антикоагулянтную терапию [27]. Несмотря на это, пациентов с НКМП с дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом следует рассматривать как группу высокого риска ТЭО [9]. Более того, в недавнем метаанализе пациенты с НКМП с дисфункцией ЛЖ и наличием фиброза миокарда на МРТ сердца сравнивались с пациентами без фиброза; у пациентов с фиброзом миокарда чаще наблюдались неблагоприятные события, включая инсульт [17].

В итоге пришли к выводу, что длительная пероральная антикоагулянтная терапия рекомендована пациентам с НКМП с ФП и тромбоэмболическими событиями в анамнезе и представлена целесообразной пациентам с НКМП с дисфункцией миокарда ЛЖ.

Ограничения исследования: а) гетерогенность выборки с неоднородностью фенотипов НКМП (в данной когорте преобладали пациенты с дилатационным (48,1%) и изолированными фенотипами (45,4%) заболевания; систолическая дисфункция ЛЖ при вступлении в исследование была выявлена у 62% пациентов); б) отсутствие сравнений изолированного НКМП с контрольной группой, а также дилатационного фенотипа НКМП с дилатационной кардиомиопатией; в) относительно небольшая продолжительность наблюдения, составляющая 36 (от 6 до 72) мес.

Заключение

В представленном исследовании продемонстрировано, что в когорте пациентов с НКМП ФП встречалась с частотой 25,6% и ассоциировалась с высоким риском кардиоваскулярных событий: прогрессирования ХСН, требующей госпитализации (46,2%), и ТЭО (20,4%). Наряду с традиционным предиктором риска развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП (ФВ ЛЖ <50%) наличие ФП и иОЛП >43 мл/м² могут быть дополнительными предикторами, позволяющими выделить группу пациентов высокого риска для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

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

Литература/References

- Arbustini E, Weidemann F, Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1840-50. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.030.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults' long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):726-33. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.002.
- Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology*. 2009;112(2):158-64. doi:10.1159/000147899.
- Stöllberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol*. 2009;133(1):41-5. doi:10.1016/j.ijcard.2007.11.099.
- 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.
- Stöllberger C, Blazek G, Gessner M, et al. Neuromuscular comorbidity, heart failure, and atrial fibrillation as prognostic factors in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Herz*. 2015;40(6):906-11. doi:10.1007/s00059-015-4310-7.
- Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):1021-3. doi:10.1016/j.amjcard.2011.05.039.
- Yeung C, Enriquez A, Suarez-Fuster L, Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace*. 2019;21(1):22-32. doi:10.1093/europace/euy064.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(6):666-71.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
- Lang R, Bierig M, Devereux R, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Casas G, Limeres J, Oristrell G, et al. Clinical Risk Prediction in Patients With Left Ventricular Myocardial Noncompaction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):643-62. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.016.
- Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
- Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 1):2141-51. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32(12):1446-56. doi:10.1093/eurheartj/ehq508.
- Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(5):260-73. doi:10.1177/1753944713504639.
- Akhbour S, Fellat I, Fennich N, et al. Electrocardiographic findings in correlation to magnetic resonance imaging patterns in African patients with isolated ventricular noncompaction. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):550-5. doi:10.5152/akd.2014.5577.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Lavalle C, Di Lullo L, Bellasi A, et al. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network. *Cardiorenal Med*. 2020;10(4):266-76. doi:10.1159/000507046.
- Yang H, Bouma BJ, Dimopoulos K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol*. 2020;299:123-30. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.014.
- Li T, Mendoza L, Chan W, McFarlane IM. Non-Compaction Cardiomyopathy Presented with Atrial Fibrillation: A Case Report and Literature Review. *Am J Med Case Rep*. 2020;8(9):281-3.
- Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol*. 2020;5(6):685-92. doi:10.1001/jamacardio.2020.0652.
- Hays AG, Sacco RL, Rundek T, et al. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*. 2006;37(7):1715-9. doi:10.1161/01.STR.0000227121.34717.40.



Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, гендерные различия

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.

Цель. Определить дополнительные факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности (ПВСН) с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях арктической вахты, в т.ч. в гендерном аспекте.

Материал и методы. В заполярном п. Ямбург (68° 21' 40" с.ш.) на базе МСЧ одновременно обследовано 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж) с артериальной гипертензией (АГ) 1, 2 степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p=0,450$), северному стажу ($p=0,956$), уровню офисного систолического артериального давления (АД) ($p=0,251$), диастолического АД ($p=0,579$). Проведена эхокардиография, рассчитана вероятность наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по шкале H2FPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure) с подсчетом в баллах. Проведен тредмил-тест, расчет индекса Баевского с оценкой адаптационного потенциала к нагрузке, суточное мониторирование АД, биохимическое исследование крови.

Результаты. В зависимости от числа баллов по шкале H2FPEF М и Ж разделены на группы: от 0 до 1 балла (группа 1 — норма), от 2 до 5 баллов (группа 2 — ПВСН). В группе М с ПВСН был выше индекс Баевского ($p=0,0048$), чаще регистрировался срыв адаптационных резервов организма ($p=0,0394$) в состоянии покоя, отмечен быстрый прирост АД в период дозированной физической нагрузки (ДФН) ($p=0,0058$) и снижение хронотропного резерва ($p<0,0001$). Наличие АГ у М увеличивало шанс ПВСН в 3,6 раза, одышка на высоте ДФН в 10 раз, напряжение адаптации к нагрузке в 5 раз, наличие концентрического ремоделирования левого желудочка в 8-10 раз. В группе Ж с ПВСН чаще определялось состояние напряжения адаптации к нагрузке в покое ($p=0,0120$), отмечен меньший уровень потребления кислорода при ДФН ($p=0,0485$). Шанс выявления ПВСН у Ж увеличивался при дисфункции вегетативной нервной системы, увеличении среднесуточной вариабельности систолического АД, появлении одышки в период ДФН (в 10 раз), наличии концентрического ремоделирования левого желудочка и повышении маркеров неспецифического воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, IL-1 β , IL-6).

Заключение. Раннее выявление у бессимптомных пациентов с АГ дополнительных факторов риска ПВСН потенциально может снизить риск последующей клинической стадии сердечной недостаточности, что позволяет сосредоточить внимание на стратегиях профилактики и вмешательства в этой группе пациентов.

Ключевые слова: шкала H2FPEF, промежуточная вероятность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, гендерные различия, арктическая вахта.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Шуркевич Н. П.* — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3038-6445, Ветошкин А. С. — д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9802-2632, Симонян А. А. — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4371-7522, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Карева М. А. — врач-кардиолог артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7200-8111.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Shurkevich@infarkta.net

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДФН — дозированная физическая нагрузка, Ж — группа "женщины", ИБ — индекс Баевского, ИМТ — индекс массы тела, М — группа "мужчины", ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ПВСН — промежуточная вероятность сердечной недостаточности, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХТР — хронотропный резерв, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, AUC — площадь под кривой, IL — интерлейкин.

Рукопись получена 13.03.2023

Рецензия получена 13.04.2023

Принята к публикации 27.04.2023



Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, гендерные различия. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5400. doi:10.15829/1560-4071-2023-5400. EDN VBAJOC

Factors and sex differences associated with intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction in asymptomatic patients working in the Arctic

Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A.

Aim. To determine additional factors and sex differences associated with the intermediate probability of heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) in asymptomatic patients working in the Arctic on a rotating basis.

Material and methods. In the polar village of Yamburg (68° 21' 40" N), 99 men and 81 women with grade 1 and 2 hypertension (HTN) and normal blood pressure, comparable by age ($p=0,450$), length of service in the north ($p=0,956$), office systolic blood pressure (BP) ($p=0,251$), diastolic BP ($p=0,579$) were simultaneously

examined. We performed echocardiography and assessed the risk of HFpEF by H2FPEF score (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure). A treadmill test, Baevsky index, 24-hour BP monitoring, and biochemical blood tests were performed.

Results. Depending on H2FPEF score, participants were divided into groups: from 0 to 1 (group 1 — normal), from 2 to 5 (group 2 — intermediate probability of HFpEF). In men with intermediate probability of HFpEF, the Baevsky index

($p=0,0048$) and the incidence of resting body reserve dysaptation ($p=0,0394$) were higher, as well as a rapid BP increase during dosed exercise ($p=0,0058$) and a decrease in chronotropic reserve ($p<0,0001$) were noted. The presence of HTN in men increased the intermediate probability of HFpEF by 3,6 times, dyspnea at dosed exercise by 10 times, dysaptation to exercise by 5 times, the presence of left ventricular concentric remodeling by 8-10 times. In females with intermediate probability of HFpEF, dysaptation to exercise at rest ($p=0,0120$) and lower level of oxygen consumption during dosed exercise was more often determined ($p=0,0485$). The intermediate probability of HFpEF in women increased with autonomic nervous system dysfunction, an increase in the mean 24-hour systolic BP variability, the presence of dyspnea during dosed exercise (10 times), concentric left ventricular remodeling, and an increase in nonspecific inflammation markers (high-sensitivity C-reactive protein, IL-1 β , IL-6).

Conclusion. Early identification of additional risk factors for intermediate probability of HFpEF in asymptomatic hypertensive patients has the potential to reduce the risk of subsequent clinical heart failure, allowing focus on prevention and intervention strategies in this group of patients.

Keywords: H2FPEF score, intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction, sex differences, working in the Arctic.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Shurkevich N. P.* ORCID: 0000-0003-3038-6445, Vetoshkin A. S. ORCID: 0000-0002-9802-2632, Simonyan A. A. ORCID: 0000-0003-4371-7522, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Kareva M. A. ORCID: 0000-0002-7200-8111.

*Corresponding author:

Shurkevich@infarkta.net

Received: 13.03.2023 **Revision Received:** 13.04.2023 **Accepted:** 27.04.2023

For citation: Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A. Factors and sex differences associated with intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction in asymptomatic patients working in the Arctic. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5400. doi:10.15829/1560-4071-2023-5400. EDN VBAJOC

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), выявление данной формы по-прежнему остается непростой задачей. В связи с этим предпринимаются попытки усовершенствовать существующий алгоритм диагностики на ранней стадии заболевания.
- Гендерные различия в дополнительных факторах, ассоциированных с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности (ПВСН) с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в условиях вахты в Арктике, ранее не изучались.

Что добавляют полученные данные?

- В условиях арктической вахты у бессимптомных пациентов с АГ с оценочным баллом (от 2-5) по шкале H2FPEF выявлены гендерные различия в дополнительных факторах риска ранней диагностики промежуточной вероятности СНсФВ.

Хроническая сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является актуальной проблемой. Число лиц с данным заболеванием неуклонно растет и будет дальше увеличиваться в связи с постарением населения, малоактивным образом жизни, ожирением и высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ), которые на сегодняшний день являются главными причинами заболевания [1].

Key messages

What is already known about the subject?

- Despite the widespread introduction of modern methods for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), its verification is still difficult. In this regard, attempts are being made to improve the existing diagnostic algorithm at an early stage of the disease.
- Sex differences in additional factors associated with intermediate HFpEF probability in asymptomatic patients with hypertension (HTN) during the Arctic work have not been previously studied.

What might this study add?

- During work in the Arctic, asymptomatic patients with hypertension with H2FPEF score of 2-5 had sex differences in additional risk factors for early diagnosis of an intermediate probability of HFpEF.

Факторами, способствующими формированию СНсФВ, являются нарушения метаболизма в сердечной мышце, коронарная микрососудистая дисфункция, мультигормональные дефициты и другие, ещё не изученные факторы [2]. Начальная стадия СН определяется как бессимптомное нарушение сократительной и диастолической функций сердца, что предполагает стремление усовершенствовать существующие алгоритмы диагностики [3].

Исследовательская группа [4] для диагностики СНсФВ предложила использовать шкалу H2FPEF. Диагностическая значимость оценки СН по шкале H2FPEF была продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [5]. Шкала классифицирует пациентов по 3 группам: 0-1 (балла) — отсутствуют признаки СН; 2-5 (баллов) — промежуточной вероятностью СН (ПВСН) и >5 — высокая вероятность

СН. Группа 2 мало изучена и представляет интерес в плане изучения предикторов СНсФВ с целью определения алгоритма ранней диагностики и профилактики прогрессирования заболевания у бессимптомных пациентов.

Цель исследования: определить дополнительные факторы, ассоциированные с ПВСН с сохраненной фракцией выброса по шкале H2FPEF у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, в т.ч. в гендерном аспекте.

Материал и методы

В заполярном п. Ямбург (68° 21' 40" с.ш.) на базе МСЧ одномоментно обследовано 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж) с АГ 1, 2 степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p=0,450$), северному стажу ($p=0,956$), числу лет работы вахтой ($p=0,824$), по уровню офисного систолического артериального давления (САД) ($p=0,251$), диастолического артериального давления (ДАД) ($p=0,579$). Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) (Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, № 149 от 03.06.2019. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст 30-60 лет; режим вахты 1:1 (1 мес. работы — 1 мес. отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (Тюмень или Уфа). Факторы не включения: ожирение более II степени; ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет всех типов. Пациенты с высокой вероятностью СН были исключены из исследования на стадии отбора соответственно критериям включения. Всем пациентам проведена эхокардиография на ультразвуковом сканере экспертного класса ACUSON X300™, Premium Edition, Siemens с использованием общепринятых методик визуализации и обработки данных, согласно рекомендациям Европейского общества по эхокардиографии [6]. Для расчета вероятности наличия СНсФВ использовали шкалу H2FPEF: Heavy (индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ — 2 балла); Hypertensive (применение двух и более антигипертензивных препаратов — 1 балл); Atrial Fibrillation (наличие фибрилляции предсердий — 3 балла); Pulmonary Hypertension (величина систолического давления в легочной артерии (СДЛА) $>35 \text{ мм рт.ст.}$ — 1 балл); Elder (возраст >60 лет — 1 балл); Filling Pressure (величина E/e' — отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана >9 — 1 балл) с подсчетом в баллах [7]. При оценке СНсФВ по шка-

ле H2FPEF использовали классификацию: 0-1 балла — низкая вероятность ($<20\%$) или маловероятная СНсФВ; 2-5 баллов — промежуточная вероятность СНсФВ; 6-9 баллов — высокая вероятность СНсФВ ($>90\%$) [5]. Проведен тредмил-тест по методике "Bruce" с использованием тредмил-эргометрического комплекса "Cardiovit CS 200", Schiller, Швейцария, определены адаптационные возможности организма в покое путем расчета индекса Баевского (ИБ). Использована формула: $\text{ИБ} = ((0,0011 \cdot \text{частота сердечных сокращений (ЧСС)}) + (0,014 \cdot \text{САД покоя}) + (0,008 \cdot \text{ДАД покоя}) + (0,009 \cdot \text{масса тела}) - (0,009 \cdot \text{Рост}) + 0,014 \cdot \text{возраст})) - 0,27$. Градация уровней адаптации (А): $<2,6$ — удовлетворительная А; $2,6-3,09$ — напряжение механизмов А; $3,10-3,49$ — неудовлетворительная А; $\geq 3,5$ — срыв А [8]. Проведено биохимическое исследование крови с определением высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, С-пептида, инсулина, кортизола, N-концевого промозгового натрийуретического пептида, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли- α , фолликулостимулирующего гормона, тестостерона. Оценка вегетативных изменений проводилась по критериям А. М. Вейна: сумма баллов, полученная при тестировании, не превышающая 15, считалась нормой, в случае превышения предполагалось наличие нарушения [9]. Для расчета ИМТ использована формула: $\text{масса тела, кг}/(\text{рост, м})^2$. Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считали ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$; избыточной массой тела — $25-29 \text{ кг/м}^2$; ожирением $>30 \text{ кг/м}^2$.

Статистический анализ. Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, США) и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. Проверка распределения переменных проведена с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Lilliefors. Для оценки различий двух независимых групп при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для анализа различий частот применен непараметрический критерий хи-квадрат (использована таблица "2 $\times$ 2"). Корреляционный анализ проведен с помощью непараметрического метода "Spearman Rank Order Correlations". Для анализа взаимосвязи признаков и построения моделей применена логистическая регрессия с использованием методов принудительного (полного) включения независимых переменных (все переменные вводятся в модель на одном шаге) с расчетом отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Общую оценку согласия реальных данных и модели производили с использо-

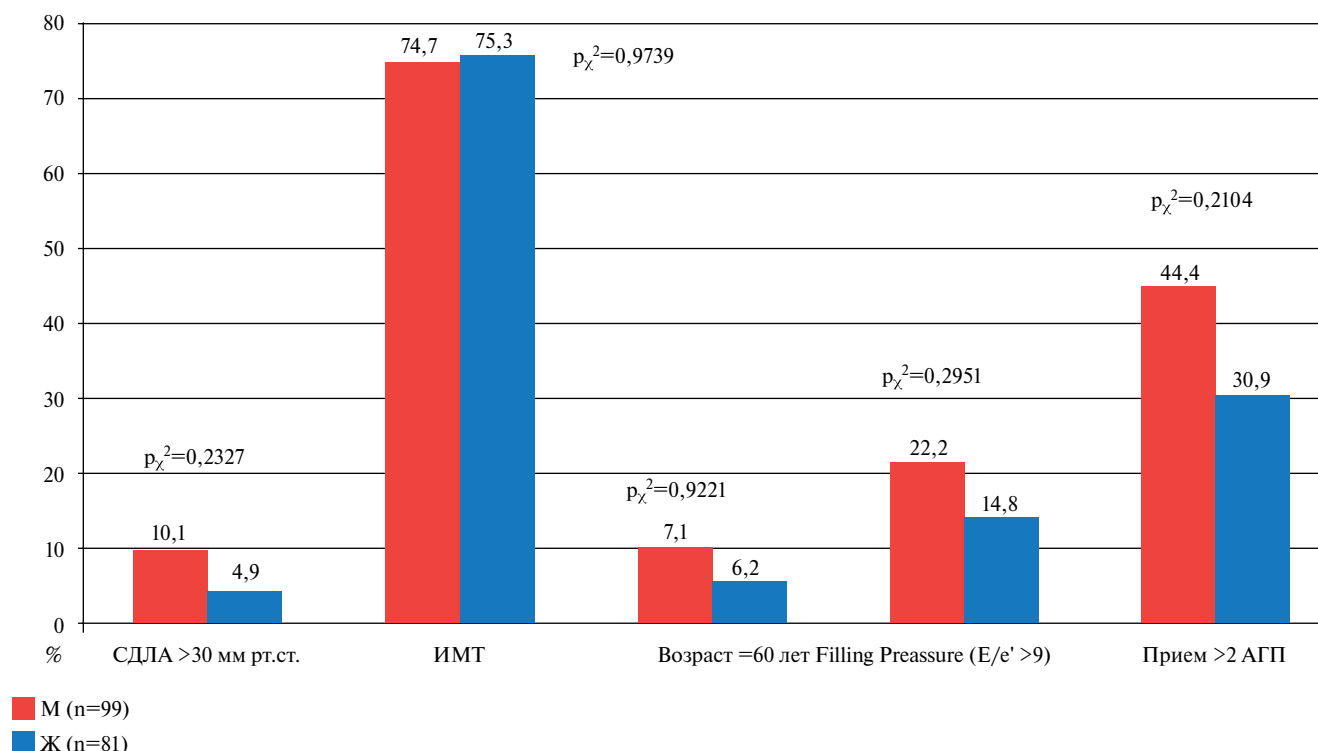


Рис. 1. Распределение частот (в %) выявленных факторов шкалы H2FPEF у мужчин и женщин. p_{χ^2} Пирсона — уровень значимости различий частот между М и Ж. **Сокращения:** АГП — антигипертензивные препараты, ИМТ — индекс массы тела, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, Filling Pressure — отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

ванием теста согласия Хосмера-Лемешова. Для оценки чувствительности и специфичности применен ROC-анализ, уровень различий считался значимым при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

По распределению антигипертензивной терапии препаратами разных групп обследованные М и Ж с АГ значимо не различались. Женщины с АГ незначимо чаще — 68% (30 из 44), $p_{\chi^2} = 0,3632$, контролировали свое артериальное давление (АД) самостоятельно или на приеме у врача. Вместе с тем только 23% М и 32% Ж лечились регулярно ($p_{\chi^2} = 0,4428$). Наиболее часто пациенты с АГ принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны.

Анализ групп по ИМТ показал, что нормальный вес регистрировался только у 23 из 99, (23%) обследованных М и у 29 из 81 (36%) Ж ($p_{\chi^2} = 0,1707$); у 76 (77%) М и 52 (64%) Ж ИМТ определялся выше нормы. При этом ожирение I-II степени диагностировалось у 46 (47%) М и у 34 (42%) Ж ($p_{\chi^2} = 0,7081$). Таким образом, избыточная масса тела и ожирение определялись одинаково в обеих группах и не имели значимых гендерных различий.

В зависимости от числа баллов по шкале H2FPEF, обследованные М и Ж были разделены на группы

(гр.): от 0 до 1 балла (гр. 1 — норма), от 2 до 5 баллов (гр. 2 — ПБСН). Группу "1" составили 95 пациентов обоего пола с низкой вероятностью наличия СН (сумма баллов H2FPEF от 0-1 балла), из них: 52 М и 43 Ж, гр. "2" — 85 человек с ПБСН (сумма баллов H2FPEF от 2-5), из них: 47 М и 38 Ж.

Как видно на рисунке 1, у М и Ж сумма баллов факторов, определяющих ПБСН, складывалась в основном за счет ИМТ и приема двух и более антигипертензивных препаратов (2-3 балла). Значимое влияние на ПБСН имела длительность работы вахтой только у М: 16,5 (8,5; 20,5) vs 20,0 (13,0; 24,0) лет. По остальным показателям группы 1 и 2 М и Ж не различались (табл. 1).

Одним из проявлений СН является снижение толерантности к нагрузкам. В таблице 2 приведены данные результатов пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН). При проведении пробы появление субъективного ощущения недостатка воздуха на высоте нагрузки при достижении субмаксимальной ЧСС расценивалось как "одышка". Выявлено, что у Ж появление одышки на высоте ДФН регистрировалось значимо чаще, чем у М, независимо от уровня АД. Так, в 1 гр. у М одышка на высоте ДФН определялась в 8% случаев vs 32% у Ж ($p = 0,0114$), во 2 гр. — у 18% М vs 29% у Ж ($p = 0,0332$). При этом все обследованные по данным предварительного опроса не предъявляли

Таблица 1

Характеристика обследованных групп по возрасту, стажу работы вахтой, ИМТ в группах 1 и 2 у М и Ж, Ме (Q25-Q75)

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
Возраст (лет)	49 (42,5; 54,0)	50,0 (44,0; 56,0)	0,2667
Северный стаж	16,5 (8,5; 20,5)	20,0 (13,0; 24,0)	0,0256
ИМТ	27,7 (25,9; 30,2)	27,1 (25,2; 29,4)	0,1718
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
Возраст (лет)	51,2 (46; 54)	48,5 (45; 56)	0,9698
Северный стаж	16,1 (9,4; 24)	14,5 (9,2; 20)	0,6429
ИМТ	29,6 (27,2; 32,4)	28,4 (24,3; 32,4)	0,3992

Примечание: группа 1 — число баллов по шкале H2FPEF 0-1; группа 2 — число баллов H2FPEF 2-5.

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Межгрупповые различия основных показателей пробы с ДФН (тредмил-тест)

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
Число ступеней	4 (3-5)**	3 (2-4)**	—
Уровень потребления кислорода (METS)	13,3 (9,9; 13,3)	10 (9,9; 13,3)	0,0417
Адаптационный индекс Баевского	2,1 (1,9; 2,3)	2,8 (2,1; 3,5)	0,0048
Инотропный резерв (мм рт.ст.)	54 (40; 74)	64 (50; 79)	0,0610
Хронотропный резерв (уд./мин)	69,5 (57,5; 78,5)	51 (42; 64)	<0,0001
Гипертензивный тип ответа (абс. n (%))	2 (4%)	13 (28%)	0,0058*
Напряжение адаптации (абс. n (%))	3 (6%)	13 (25%)	0,0121*
Срыв адаптации (абс. n (%))	0 (0%)	4 (9%)	0,0394*
Одышка (абс. n (%))	3 (6%)	11 (23%)	0,0293*
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
Число ступеней	3 (2-3)**	2 (0-3)**	—
Уровень потребления кислорода (METS)	9,9 (7; 13,4)	7,0 (7,0; 9,9)	0,0485
Адаптационный индекс Баевского	2,0 (1,8; 2,3)	2,1 (1,9; 2,4)	0,2601
Инотропный резерв (мм рт.ст.)	45,0 (30; 62)	56 (40; 73)	0,0740
Хронотропный резерв (уд./мин)	57 (48; 66)	54 (35; 59)	0,1399
Гипертензивный тип ответа (абс. n (%))	6 (13%)	9 (24%)	0,3517*
Напряжение адаптации (абс. n (%))	3 (6%)	13 (34%)	0,0120*
Срыв адаптации (абс. n (%))	1 (2%)	4 (11%)	0,1509*
Одышка (абс. n (%))	4 (9%)	19 (50%)	0,0024*

Примечание: абс n — абсолютное число (%), p — уровень значимости различий между группами (непараметрический U-критерий Манна-Уитни); * — данные представлены в виде Ме (Q25-Q75), ** — данные представлены в виде Мо — Мода; в качестве уровня значимости различий использован p_{χ^2} .

жалоб на чувство ограничения дыхания при выполнении обычных бытовых нагрузок.

Как видно из таблицы 2, если М 1 гр. достигали уровня субмаксимальной нагрузки на 3-5 ступени, то М 2 гр. только на уровне 2-4 ступеней (наиболее часто — 3 ступень). Также у М 2 гр. был выше ИБ ($p=0,0048$), характеризующий напряжение и срыв адаптационных резервов организма ($p=0,0394$) в состоянии покоя, отмечен быстрый прирост АД в период ДФН ($p=0,0058$), снижение хронотропного резерва (ХТР) ($p<0,0001$), чаще регистрировалась одышка на ДФН ($p=0,0293$). У женщин с ПВСН

(табл. 2 Б) отмечался меньший уровень потребления кислорода на высоте нагрузки ($p=0,0485$), чаще определялось состояние напряжения адаптации к нагрузке в покое ($p=0,0120$) и одышка на высоте ДФН ($p=0,0024$). Между М и Ж в гр. 1 различие ХТР было значимым: $M>Ж$ ($p=0,0005$), в гр. 2 показатели не различались ($p=0,5716$). При этом в обеих гр. М и Ж ХТР определялся меньше популяционной нормы (75-60 уд./мин), $p<0,0001$ за счет повышенной ЧСС покоя.

Во время ДФН увеличение доставки кислорода к работающим мышцам достигается за счет хорошо

Таблица 3

Значимые межгрупповые различия основных показателей эхокардиографии у М и Ж

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
ИММЖ (г/м ²)	85,4 (77,8; 101,3)	93,3 (73; 107,3)	0,0139
Объем ЛП (мл)	40,5 (32,5; 55)	49 (36; 55)	0,0449
ФК МК е' септальная, (м/с)	0,13 (0,11; 0,16)	0,08 (0,06; 0,12)	0,0012
ФК МК е' латеральная, (м/с)	0,16 (0,14; 0,19)	0,10 (0,06; 0,14)	0,0072
Пиковая скорость в ЛА, м/с	0,92 (0,81; 1,1)	1,27 (0,87; 1,99)	0,0150
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	18,2 (16,1; 24,1)	20,0 (18,2; 28,6)	0,5214
Время спада скорости пика Е, м/с	187 (161; 220)	206 (175; 228)	0,0498
Время изоволюмического расслабления (IVRT), м/с	109 (98; 116)	116 (92; 216)	0,0036
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
ММЛЖ (г)	99,2 (85,2; 122, 3)	113,4 (100,4; 131,5)	0,0295
Объем ПП (мл)	27,1 (21,2; 33,1)	31,3 (27,2; 36,2)	0,0382
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	69,1 (64,2; 75, 3)	65,5 (61,2; 70,3)	0,0365

Примечание: p — уровень значимости различий между группами (непараметрический U-критерий Манна-Уитни); данные представлены в виде Me (Q25-Q75).

Сокращения: ИММЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК МК е' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана.

скоординированного взаимодействия многих органов и систем, в т.ч. вегетативной нервной системы (ВНС). Оценка вегетативных нарушений по данным опросника показала значимые гендерные различия: у Ж с ПВСН был значимо выше оценочный балл нарушений ВНС 14,1 (6,5-22,0) vs 21,5 (11,5-37,0) ($p=0,0251$). Как у М, так и у Ж с ПВСН преобладали выраженные нарушения ВНС: 19 М в гр. 2 vs 5 М гр. 1 ($p_{\chi^2}=0,003$), у 22 Ж гр. 2 vs 3 Ж гр. 1 ($p=0,0001$) за счет значимого уменьшения частоты умеренных нарушений (соответственно, М — 13 vs 3, p_{χ^2} Пирсона = 0,0464 и Ж — 23 vs 1, p_{χ^2} Пирсона = 0,0003).

Как видно из таблицы 3 А, у М с ПВСН значимо чаще, чем у М 1 гр. имели место структурные изменения сердца. Так, у М 2 гр. определялись значимо большие масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ, объем и индекс левого предсердия. Значимо ниже определялись скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) (хотя значения этих показателей были в пределах популяционной нормы). Начальными проявлениями диастолической дисфункции у М 2 гр. являлись увеличенные пиковые скорости кровотока и градиент давления в легочной артерии, а также увеличение времени спада скорости пика Е трансмитрального кровотока и времени изоволюмического расслабления ЛЖ.

У женщин (табл. 3 Б) межгрупповые различия касались только ММЛЖ, объема правого предсердия, которые были выше у Ж с ПВСН. У Ж 2 группы также определялась значимо меньшая фракция выброса (но в пределах популяционной нормы).

Таблица 4

Значимые различия биохимических показателей у М и Ж в группах 1 и 2

А. Мужчины			
Показатель	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=47)	p
вч-СРБ (мг/л)	2,9 (1,3; 4,3)	4,4 (2,8; 9,4)	0,0014
IL-10	4,1 (3,3; 4,3)	3,2 (3,8; 5,1)	0,0443
Б. Женщины			
Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	p
вч-СРБ (мг/л)	4,1 (1,5; 4,7)	5,9 (2,2; 9,2)	0,0483
Инсулин (мкМЕ/мл)	4,7 (2,5; 9,6)	11,3 (6,1; 16,9)	0,0046
С-пептид (нг/мл)	1,9 (1,6; 3,8)	3,2 (2,4; 4,6)	0,0040
IL-1 β	3,2 (2,2; 4,2)	3,9 (2,4; 5,1)	0,0436
IL-6	2,8 (1,9; 4,1)	3,8 (2,3; 5,8)	0,0020
Кортизол (нмоль/л)	196,4 (151,2; 312,3)	234,2 (191,1; 342,2)	0,0414

Примечание: p — уровень значимости различий между группами (непараметрический U-критерий Манна-Уитни); данные представлены в виде Me (Q25-Q75).

Сокращения: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, IL — интерлейкин.

Как видно из таблицы 4 А, у М 2 гр. в отличие от М 1 гр. биохимический анализ крови показал более высокие значения вч-СРБ ($p=0,0014$) и более низкие IL-10 ($p=0,0443$). У женщин 2 гр. в сравнении с Ж 1 гр. были более высокие уровни инсулина ($p=0,0046$), С-пептида ($p=0,004$), кортизола ($p=0,0414$) и медиаторов воспаления: вч СРБ ($p=0,0483$), IL-6 ($p=0,0020$), IL-1 β ($p=0,0436$). Следует отметить, что уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида у Ж, вне зависимости от уровня АД, был выше, чем у М ($p=0,0002$, $p=0,0259$, соответственно).

Таблица 5

Анализ зависимости ПБСН у мужчин (результаты логистической регрессии, метод "Enter")

Показатель	B (SE)	Exp (B); 95% ДИ	p
АГ (=1)	1,282 (0,475)	3,604; 1,420-9,150	0,007
Северный стаж	0,158 (0,32)	1,171; 1,012-1,988	0,036
ИМТ	0,083 (0,060)	1,086; 0,989-1,110	0,355
САД 24	0,461 (0,116)	1,586; 1,264-1,99	<0,0001
Одышка при ДФН	2,303 (0,81)	10,006; 2,046-48,922	0,004
Гипертензивный ответ на ДФН	0,398 (0,577)	1,489; 1,217-2,082	0,009
Напряжение адаптации	1,621 (0,161)	5,058; 1,969-11,321	0,009
Илотропный резерв	0,023 (0,011)	1,024; 1,002-1,046	0,036
Индекс ММЛЖ	0,191 (0,086)	1,210; 1,074-1,488	0,033
ЛП индекс	0,216 (0,072)	1,241; 1,183-5,997	0,014
E' — скорость движения ФК МК (септальная)	-1,062 (0,219)	0,346; 0,095-0,899	0,029
E' — скорость движения ФК МК (латеральная)	-1,088 (0,116)	0,337; 0,065-0,901	0,032
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	2,128 (1,381)	8,398; 3,208-11,783	0,003
вч-СРБ	0,275 (0,115)	1,316; 1,052-1,648	0,016
IL-10	-0,467 (0,221)	0,627; 0,407-0,967	0,035

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ДФН — дозированная физическая нагрузка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, ФК — фиброзное кольцо, B (SE) — коэффициент регрессионного уравнения соответствующего фактора, в скобках — ошибка средней коэффициента, Exp (B); 95% ДИ — экспонента (B) или отношение шансов влияния фактора на вероятность события с 95% доверительным интервалом, IL — интерлейкин, P — уровень значимости критерия Вальда — значимость влияния фактора.

Наличие АГ у М выражено влияло на ПБСН, увеличивая ее в 3,6 раза, выявление (появление) одышки в процессе выполнения ДФН — в 10 раз, напряжение адаптационного потенциала в покое в 5 раз. Значимое влияние имело наличие структурных изменений сердца в виде концентрического ремоделирования ЛЖ: увеличение шанса ПБСН в 8-10 раз и повышение биомаркеров воспаления (вч-СРБ, IL 10) (табл. 5).

Чувствительность определения наличия ПБСН у М по данным логистической регрессии составила 72,1%, специфичность — 65,4%, общая предсказывающая точность — 68,4%. Критерий согласия реальных значений с расчетными данными согласно критерию Хосмера-Лемешова равен 9,557 ($p=0,298$) (ROC анализ: AUC — area under curve — площадь под кривой = 0,705; 0,618-0,845, $p=0,001$).

Наличие АГ у Ж незначимо влияло на наличие ПБСН. Шанс выявления ПБСН у Ж увеличивался при напряжении адаптационных возможностей в покое, дисфункции ВНС, увеличении среднесуточной вариабельности САД, появлении одышки (в 10 раз) при ДФН, выявлении концентрического ремоделирования ЛЖ и повышении маркеров неспецифического воспаления (вч-СРБ, IL-1 β , IL-6) (табл. 6). Соответственно, чувствительность составила 74,4%, специфичность — 55,3%, критерий согласования Хосмера-Лемешова = 6,146 ($p=0,631$), общая предсказывающая точность = 65,4% (AUC = 0,608; 0,512-0,705, $p=0,011$).

Обсуждение

Исследования показывают, что распространенность СНсФВ составляет диапазон от 40-71%, при этом более половины пациентов с СН имеют нормальную фракцию выброса [10]. Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики СНсФВ, выявление данной формы по-прежнему остается непростой задачей. В связи с этим предпринимаются попытки усовершенствовать существующий алгоритм диагностики на ранней стадии заболевания.

Заболевания, при которых формируется СНсФВ, включая АГ, ожирение, сахарный диабет, объединены общими патогенетическими механизмами, а именно нарушением вегетативной регуляции, которая является важнейшим фактором в формировании сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Оценка вегетативных нарушений выявила гендерные различия: у Ж с ПБСН был значимо выше оценочный балл по опроснику и чаще определялись выраженные вегетативные расстройства. Данные о вегетативном статусе пациентов с СНсФВ сравнительно скудны. Одним из механизмов развития СНсФВ может быть сердечно-сосудистое вегетативное нарушение равновесия, часто усугубляемое острой физической нагрузкой (ФН) или обычной повседневной активностью [12].

Одним из основных проявлений СНсФВ является снижение толерантности к ФН и появление одышки при нормальной насосной функции сердца, связанные с нарушением работы левых камер

Таблица 6

Анализ зависимости вероятности ПВСН у женщин (результаты логистической регрессии, метод "Enter")

Показатель	B (SE)	Exp (B); 95% ДИ	p
АГ (=1)	0,746 (0,495)	2,109; 0,8-5,56	0,131
ВНС (баллы)	0,012 (0,009)	1,012; 1,006-1,073	0,047
Астено-невротические нарушения	0,645 (0,182)	1,906; 1,168-2,641	0,028
ВСАД 24	0,345 (0,147)	1,412; 1,06-1,883	0,018
ВСАДд	0,061 (0,116)	1,063; 1,013-1,068	0,025
Одышка	2,352 (0,631)	10,508; 3,050-36,195	<0,0001
METS	-0,212 (0,101)	0,809; 0,430-0,933	0,009
Напряжение адаптации	0,034 (1,007)	1,035; 1,017-2,740	0,044
ММЛЖ	0,061 (0,029)	1,063; 1,004-1,125	0,036
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	0,043 (0,005)	1,044; 1,012-1,331	0,045
E' — скорость движения ФК МК (септальная)	0,212 (0,128)	1,236; 1,063-1,587	0,057
E' — скорость движения ФК МК (латеральная)	0,043 (0,166)	1,044; 0,754-1,445	0,796
вч-СРБ	0,047 (0,007)	1,027; 1,012-1,278	0,047
IL-1 β	0,082 (0,015)	1,085; 1,026-1,623	0,049
IL-6	0,088 (0,216)	1,095; 1,025-1,454	0,052
С-пептид	0,340 (0,243)	1,405; 1,073-2,262	0,042

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВСАД — вариабельность систолического артериального давления, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ВНС — вегетативная нервная система, МК — митральный клапан, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФК — фиброзное кольцо, B (SE) — коэффициент регрессионного уравнения соответствующего фактора, в скобках — ошибка средней коэффициента, Exp (B); 95% ДИ — экспонента (B) или отношение шансов влияния фактора на вероятность события с 95% доверительным интервалом, IL — интерлейкин, P — уровень значимости критерия Вальда — значимость влияния фактора.

сердца, диастолической дисфункцией ЛЖ, ослаблением ХТР, дисфункцией левого предсердия [13]. Факторы, ответственные за развитие нарушенной толерантности к ФН у пациентов с СНсФВ, определены не полностью.

При проведении пробы с ДФН выявлено, что у Ж одышка регистрировалась значимо чаще, чем у М. У мужчин с ПВСН был значимо выше ИБ, характеризующий напряжение адаптационных возможностей в покое, у части пациентов наблюдался срыв адаптационных резервов организма, отмечено снижение ХТР, выявлялась одышка на высоте ДФН. У женщин с ПВСН выявлен меньший уровень потребления кислорода на высоте ДФН, чаще проявлялось напряжение адаптации в покое, наблюдалось снижение ХТР.

В работе Tsujinaga S, et al. (2020) авторы показали причину одышки в неэффективности вентиляции легких во время ФН у пациентов с СНсФВ, оцениваемой с использованием соотношения: наименьшая минутная вентиляция/выработка углекислого газа на фоне отсутствия увеличения сердечного выброса, что способствует нарушению сердечно-легочного рефлекса и является сильным прогностическим маркером [14].

Триггером повышенного сердечного симпатического возбуждения у пациентов с СНсФВ могут быть значимые корреляции между давлением в легочных капиллярах и уровнем САД. В этом контексте патофизиологическим признаком СНсФВ может являться быстрое повышение АД во время физической активности [11], что совпадает с данными

нашего исследования о быстром приросте АД в период ДФН у М с ПВСН.

В отличие от Ж у М с ПВСН имели место структурно-функциональные изменения сердца в виде значимо больших ММЛЖ и ИММЛЖ, объема и индекса левого предсердия, снижения скорости движения фиброзного кольца митрального клапана и начальные проявления диастолической дисфункции ЛЖ.

Известно, что воспалительные цитокины могут стимулировать развитие СНсФВ через стимуляцию и пролиферацию фибробластов и биосинтез белков внеклеточного матрикса, а также через взаимосвязь между уровнями IL-6 и FGF23 с давлением в легочных капиллярах [11]. У мужчин с ПВСН был выше уровень вч-СРБ и снижен противовоспалительный IL-10. У женщин с ПВСН выявлены более выраженные процессы неспецифического воспаления за счет уровней вч-СРБ, IL-6, IL-1 β , а также С-пептида, связанного с нарушением углеводного обмена.

По данным логистической регрессии наличие АГ у М выражено влияло на ПВСН, увеличивая ее в 3,6 раза, появление одышки на высоте ДФН в 10 раз, напряжение адаптации к нагрузке в 5 раз, наличие концентрического ремоделирования ЛЖ в 8-10 раз и повышение биомаркера воспаления (вч-СРБ). У женщин значимо влияло на наличие ПВСН напряжение адаптационных возможностей к нагрузке, дисфункция ВНС, появление одышки на высоте ДФН, наличие концентрического ремоделирования ЛЖ, повышение циркулирующих маркеров воспаления вч-СРБ, IL-1 β , IL-6, С-пептида.

Следует обратить внимание, что у М и Ж с ПБСН наблюдалось снижение ХТР и выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ у обоих полов. В работе Charman SJ, et al. (2022) показано, что сниженная способность и толерантность к ФН у пациентов с СНсФВ может проявляться рядом дополнительных нарушений во время ФН, включая одно или несколько проявлений хронотропной недостаточности на фоне концентрического ремоделирования, что приводит к неадекватно низкому сердечному выбросу и сердечно-сосудистому резерву [15], что совпадает с полученными нами данными.

Заключение

Таким образом, у М с АГ с исходным напряжением адаптационного потенциала в состоянии покоя и снижением ХТР на фоне концентрического ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункции, наблюдается дезадаптивная реакция на высоте ДФН в

виде гипертензивного ответа и появления одышки, что является дополнительным маркером ПБСН. У женщин важным фактором, ассоциированным с ПБСН, и дополнительным маркером является напряжение адаптации к нагрузке (снижение ХТР, снижение потребления кислорода, дезадаптивная одышка), дисфункция ВНС, концентрическое ремоделирование ЛЖ, повышение циркулирующих биомаркеров воспаления при меньшей значимости наличия АГ. Раннее выявление у бессимптомных пациентов с АГ дополнительных факторов риска ПБСН потенциально может снизить риск последующей клинической стадии СН, что позволяет сосредоточить внимание на стратегиях профилактики и вмешательства в этой группе пациентов.

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

Литература/References

- Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cell Mol Med*. 2019;23(10):6666-78. doi:10.1111/jcmm.14542.
- Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:432-41. doi:10.1002/ehf.1671.
- Vasyuk YUA, SHupenina EYU, Namazova GA, et al. New algorithms for the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2569. (In Russ.) Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Намазова Г. А. и др. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2569. doi:10.15829/1728-8800-2021-2569.
- Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, et al. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens*. 2019;32(11):1082-90. doi:10.1093/ajh/hpz108.
- Dzhioeva O. Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:769-85. doi:10.2147/TCRM.S207117.
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2017;18:1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
- Baevskij RM, Berseneva AP. Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. *M. Medicina*, 1997. p.265. (In Russ.) Баевский Р. М.
- Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. *М. Медицина*, 1997. 265 с.
- Vejn AM. Vegetative disorders. *M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo*, 2003. p. 752. (In Russ.) Вейн А. М. Вегетативные расстройства. *М.: Медицинское информационное агентство*, 2003. p. 752. ISBN: 5-89481-121-X.
- Islam MN, Chowdhury MS, Paul GK, et al. Association of Diastolic Dysfunction with N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Mymensingh Med J*. 2019;28(2):333-46.
- Kaye DM, Nanayakkara S, Wang B, et al. Characterization of Cardiac Sympathetic Nervous System and Inflammatory Activation in HFpEF Patients. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;28(7(2):116-27. doi:10.1016/j.jacbs.2021.11.007.
- Badrov MB, Mak S, Floras JS. Cardiovascular Autonomic Disturbances in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):609-20. doi:10.1016/j.cjca.2020.12.006.
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ibragimova NM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers. *Kardiologia*. 2019;59(6S):4-16. (In Russ.) Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ибрагимова Н. М. и др. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца. *Кардиология*. 2019;59(6S):4-16. doi:10.18087/cardio.n394.
- Tsujiyama S, Iwano H, Chiba Y, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction vs. Reduced Ejection Fraction - Mechanisms of Ventilatory Inefficiency During Exercise in Heart Failure. *Circ Rep*. 2020;2(5):271-9. doi:10.1253/circrep.CR-20-0021.
- Charman SJ, Okwose NS, Taylor CJ, et al. Feasibility of the cardiac output response to stress test in suspected heart failure patients. *Fam Pract*. 2022;39(5):805-12. doi:10.1093/fampra/cmab184.



Врачебное наблюдение и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М

Толпыгина С. Н.¹, Чернышева М. И.², Загребельный А. В.¹, Воронина В. П.¹, Кутишенко Н. П.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Окшина Е. Ю.¹, Парсаданян Н. Э.², Марцевич С. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в зависимости от приверженности посещениями ими районной поликлиники и типа врачебного наблюдения и в первый год после выписки из стационара.

Материал и методы. В амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М были включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы в период с 01.01.2012г по 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК (мозговой инсульт/транзиторная ишемическая атака).

Результаты. В течение первого года после развития референсного ОНМК 451 (65,9%) пациент посетил поликлинику лично (гр. 1), к 166 (24,3%) пациентам врач приходил на дом (гр. 2), а 67 (9,8%) не обращались к врачу (гр. 3). Пациенты, которых врач посещал на дому, чаще имели ишемическую болезнь сердца и инсульт в анамнезе, и возраст мужчин был больше, чем в других группах. Пациенты, которые не обращались к врачу, реже имели коморбидные заболевания и инвалидность, и реже посещали поликлинику до ОНМК. Смертность пациентов гр. 3 была значимо выше, чем гр. 1 и гр. 2 на протяжении всего периода наблюдения и составила на 1, 2 и 3 этапах — 55,2%, 70,1% и 77,6% ($p < 0,001$), соответственно, чем в гр. 2 — 31,2%, 55,4%, 71,1% ($p < 0,001$) и гр. 1 — 23,7%, 37,0% и 54,3% ($p < 0,001$). Смертность пациентов гр. 1 была ниже, чем гр. 2 ($p < 0,05-0,01$). Относительный риск смерти при посещении поликлиники пациентом лично составил 0,450 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,333-0,608, $p < 0,0001$) и при визите врача на дом — 0,668 (95% ДИ: 0,482-0,927, $p < 0,05$). При многофакторном анализе и внесении поправки на пол и возраст (относительный риск (RR) смерти 0,08 (95% ДИ: 0,048-0,133), $p < 0,0001$ и 1,036 (95% ДИ: 1,031-1,042), $p < 0,001$, соответственно) независимый вклад фактора посещения поликлиники после референсного ОНМК сохранялся. Так, RR смерти для посещения поликлиники пациентом составил 0,996 (95% ДИ: 0,994-0,999), $p < 0,001$ и 0,998 (95% ДИ: 0,995-1,0), $p < 0,05$.

Заключение. Более низкая смертность среди лиц, посещавших районную поликлинику в первый год после перенесенного ОНМК, и среди тех, кого врач посещал на дому, по сравнению с пациентами, не обращавшимися в лечебное учреждение, подтверждает важную роль врачебного наблюдения в постгоспитальном периоде.

Ключевые слова: мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, регистр, отдаленная выживаемость, летальность, острое нарушение мозгового кровообращения, тип врачебного наблюдения, приверженность посещению поликлиники.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская Поликлиника № 218 ДЗМ, Москва, Россия.

Толпыгина С. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Чернышева М. И. — врач отделения медицин-

ской профилактики ГБУЗ Городской поликлиники № 218 ДЗМ, ORCID: 0000-0002-4631-6997, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Парсаданян Н. Э. — главный врач ГБУЗ ГП 218 ДЗМ, ORCID: 0000-0001-7037-8277, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛИС — Люберецкое исследование смертности, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, рОНМК — референсное острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, РЕГИОН-М — РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар, RR — относительный риск.

Рукопись получена 14.05.2023

Рецензия получена 18.06.2023

Принята к публикации 25.06.2023



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Чернышева М. И., Загребельный А. В., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Врачебное наблюдение и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5463. doi:10.15829/1560-4071-2023-5463. EDN QVILLA

Medical follow-up and long-term survival of patients with cerebrovascular accident: data from the REGION-M registry

Tolpygina S. N.¹, Chernysheva M. I.², Zagrebelny A. V.¹, Voronina V. P.¹, Kutishenko N. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Okshina E. Yu.¹, Parsadanyan N. E.², Martsevich S. Yu.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To assess the survival rate of patients after cerebrovascular accident (CVA), depending on the visits to the local outpatient clinic and the type of medical supervision, and in the first year after hospital discharge.

Material and methods. The outpatient part of the REGION-M registry included 684 patients assigned to the City Polyclinic № 64 of Moscow, discharged from the F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital (Moscow) in the period from January 1, 2012 to April 30, 2017 with a confirmed diagnosis of cerebral stroke/transient ischemic attack.

Results. During the first year after the CVA, 451 (65,9%) patients visited the local clinic on their own (group 1), while 166 (24,3%) patients was consulted by house call (group 2), and 67 (9,8%) did not see the physician (group 3). Patients visited by house call were more likely to have prior coronary artery disease and stroke, and the age of men was older than in other groups. Patients who did not see a doctor were less likely to have comorbidities and disabilities, and were less likely to visit the clinic before stroke. The mortality of patients in group 3 was significantly higher throughout the entire follow-up period (55,2%, 70,1% and 77,6% at stages 1, 2 and 3 ($p < 0,001$), respectively) than in group 2 (31,2%, 55,4% ($p < 0,001$)) and group 1 (23,7%, 37,0% and 54,3% ($p < 0,001$)). Mortality of patients in group 1 was lower than group 2 ($p < 0,05-0,01$). The relative risk of death in clinic visitors was 0,450 (95% confidence interval (CI), 0,333-0,608, $p < 0,0001$), while in those visited by a doctor at home — 0,668 (95% CI, 0,482-0,927, $p < 0,05$). In multivariate analysis and adjustment for sex and age (relative risk (RR) of death, 0,08 (95% CI, 0,048-0,133), $p < 0,0001$ and 1,036 (95% CI, 1,031-1,042), $p < 0,001$, respectively), the independent contribution of the factor of clinic visits was preserved. Thus, the RR of death in visitors was 0,996 (95% CI, 0,994-0,999), $p < 0,001$ and 0,998 (95% CI, 0,995-1,0), $p < 0,05$.

Conclusion. The lower mortality among those visited the local clinic in the first year after CVA and among those who were visited by a doctor at home, compared with patients who were not observed, confirms the important role of medical supervision in the post-hospital period.

Keywords: cerebral stroke, transient ischemic attack, registry, long-term survival, mortality, cerebrovascular accident, type of medical observation, adherence to clinic visits.

Relationships and Activities: none.

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

²City Polyclinic № 218, Moscow, Russia.

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Chernysheva M. I. ORCID: 0000-0002-4631-6997, Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Parsadanyan N. E. ORCID: 0000-0001-7037-8277, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

Received: 14.05.2023 **Revision Received:** 18.06.2023 **Accepted:** 25.06.2023

For citation: Tolpygina S. N., Chernysheva M. I., Zagrebelny A. V., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Medical follow-up and long-term survival of patients with cerebrovascular accident: data from the REGION-M registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5463. doi:10.15829/1560-4071-2023-5463. EDN QVILA

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пациенты, посещавшие лечебное учреждение в первый год после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), имели лучший прогноз жизни в отдаленном периоде, чем не посетившие ни разу, однако данные о значении типа врачебного наблюдения (визит пациента в поликлинику или посещение пациента врачом на дому) отсутствуют.

Что добавляют?

- Отдаленный прогноз жизни пациентов, лично посетивших поликлинику в первый год после ОНМК, был лучше, чем у пациентов, которых врач посещал на дому, и в обоих случаях он был лучше, чем у пациентов, не обращавшихся в лечебное учреждение.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из значимых причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире [1]. Значительная часть этих пациентов умирает

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients who visited a local clinic in the first year after cerebrovascular accident (CVA) had a better long-term prognosis than those who never visited, but there is no data on the significance of medical supervision type (patient's visit to a clinic or a doctor's visit to a patient).

What might this study add?

- The long-term prognosis in patients personally visited the clinic in the first year after CVA was better than in those visited by a doctor at home. In both cases, prognosis was better than in patients not observed by a physician.

в острой стадии болезни, однако и выжившие больные имеют неблагоприятный прогноз, в первую очередь из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и повторных ОНМК [1, 2]. Особенности развития и исходы острой фазы ОНМК/транзиторной ишемической атаки (ТИА) были изучены в целом ряде российских регистров [3-6].

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что раннее начало комплекса мер по вторичной профилактике ССО у лиц, перенесших ОНМК, способно значительно снизить риск развития повторного инсульта [7, 8], но для этого необходимо продолжение врачебного наблюдения и лечения на амбулаторном этапе. Немаловажную роль в обеспечении эффективной вторичной профилактики ССЗ играет приверженность пациентов не только к лечению, но и к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), в т.ч. после выписки из стационара. В литературе имеются данные российского регистра Люберецкого исследования смертности (ЛИС)-3 [9, 10], не выявившего достоверного влияния на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого коронарного синдрома (ОКС) приверженности к посещению ЛПУ до развития ОКС, но выявившего повышение качества терапии у пациентов, регулярно посещавших ЛПУ после перенесенного ОКС.

В нашей предыдущей статье были представлены результаты двухлетнего наблюдения пациентов, перенесших ОНМК, из поликлинической части регистра — "РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар" (РЕГИОН-М) с учетом факта посещения ими районной поликлиники. Было установлено, что пациенты, обратившиеся в поликлинику хотя бы 1 раз в течение 1 года после ОНМК, имели в 4 раза более низкий уровень смертности, чем не обратившиеся ни разу [11], однако не анализировался тип обращения (визит пациента в поликлинику или посещение врачом на дому).

Учитывая высокую социальную значимость инсульта и важность вторичной профилактики ССО, представляется важным изучить влияние приверженности к обращению в ЛПУ и его типа (визит пациента в поликлинику или посещение врачом на дому) в первый год после ОНМК на выживаемость пациентов в различные сроки наблюдения.

Цель: оценить выживаемость больных, перенесших ОНМК, в зависимости от приверженности посещению ими районной поликлиники и типа врачебного наблюдения в первый год после выписки из стационара.

Материал и методы

Подробно протокол всего госпитально-поликлинического ретроспективно-проспективного регистра РЕГИОН и отдельных его частей был опубликован ранее [12-14]. В данной части исследования использованы данные амбулаторной проспективной части регистра РЕГИОН-М, в которую были включены все пациенты, прикрепленные к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанные из "Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы"

в период с 01.01.2012г по 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт или ТИА. Факт прикрепления к ГБУЗ г. Москвы "Городская поликлиника № 64 ДЗМ" устанавливался по адресу регистрации, указанному пациентом или его родственниками при поступлении в стационар. На основании электронной базы данных поликлиники № 64 были выделены 684 пациента, выписанных за указанный период из данного стационара с диагнозом "ОНМК/ТИА". Информация, содержащаяся в амбулаторных картах больных, такая как социально-демографические признаки, тип перенесенного ОНМК, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, факт посещения поликлиники пациентом или визит врача к пациенту на дом, назначение в поликлинике лекарственной терапии до поступления в стационар по поводу ОНМК/ТИА, в первые 6 мес. после выписки, и с 6 до 12 мес. Учитывались данные о последнем обращении пациентов в поликлинику к врачам любой специальности и терапии, назначенной врачами следующих специальностей: кардиолог, терапевт, невролог, психиатр. Наличие заболевания фиксировалось на основании любого упоминания в диагнозе до референсного ОНМК (рОНМК).

Весь поликлинический этап наблюдения разделен на три этапа: 1 этап — выписка из стационара до 2017г — 1,83 (1,1-3,1), 2 этап с 2017 по 2020гг — 4,2 (2,4-5,6) лет и 3 этап — с 2020г по 2022г — 5,5 (2,4-7,0) лет, соответственно. Оценивалась выживаемость больных на трех этапах наблюдения.

В качестве конечной точки была выбрана "смерть от всех причин", как наиболее точно оцениваемый исход наблюдения. Лиц с неустановленным жизненным статусом на момент завершения периода наблюдения не было, но поскольку часть больных, включенных в амбулаторно-поликлиническую часть регистра РЕГИОН-М, после выписки из стационара в поликлинику не обращалась, то статус их жизни устанавливался на основании данных единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) или в телефонном разговоре с родственниками. В течение первого года после развития рОНМК 451 (65,9%) пациент посетил поликлинику лично (гр. 1), к 166 (24,3%) пациентам врач приходил на дом (гр. 2), а 67 (9,8%) не обращались к врачу (гр. 3).

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов применялся пакет статистических программ SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) $\pm \sigma$ (среднеквадратичное отклонение), при ненормальном — в виде медианы ME 50% (25; 75), номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для

Таблица 1

Сравнительная клиничко-anamnestическая характеристика больных в зависимости от типа контакта с врачом в первый год после ОНМК в регистре РЕГИОН-М (n=684)

Тип контакта с врачом	Гр. 1 (визит пациента в поликлинику, n=451) (%)	Гр. 2 (посещение пациента врачом на дому (n=166) (%)	Гр. 3 (отсутствие контакта с врачом, n=67) (%)
Возраст, годы (M±m)			
Все	71,1±0,7	65,1±0,8α**	68,6±0,5
Женщины	68,8±0,9	74,4±1,3	77,0±2,0β**
Мужчины	64,4±0,9	67,6±1,6α**	63,7±2,4
Женщины	254 (56,3%)	103 (62,0%)	41 (61,2%)
Тип референсного инсульта			
Геморрагический	31 (6,9%)	14 (26,9%)	7 (13,5%)
Ишемический	334 (74,1%)	131 (78,9%)	49 (73,1%)
ТИА	86 (19,1%)	21 (12,7%)	11 (16,4%)
ИБС	268 (59,4%)	125 (75,3%)α***	30 (44,8%)
ОНМК/ТИА в анамнезе	81 (18,6%)	35 (21,1%)	5 (7,5%)β*
ХСН	72 (16,0%)	26 (15,7%)	5 (7,5%)
Фибрилляция предсердий	68 (15,1%)	37 (22,3%)	7 (10,4%)β*
Артериальная гипертензия	374 (82,9%)	161 (97,0%)	39 (58,2%)β***
Хронические болезни легких	87 (19,3%)	27 (16,3%)	8 (11,9%)
Хроническая болезнь почек	73 (16,2%)	23 (13,9%)	1 (1,5%)β**
Онкологические заболевания	43 (9,5%)	18 (10,8%)	3 (4,5%)
Сахарный диабет	86 (19,1%)	31 (18,3%)	5 (7,5%)

Примечание: достоверность попарных различий α между гр. 2 vs 1, 3, β между гр. 3 vs 1, 2, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

определения прогностической значимости влияния конкретных факторов на общую смертность использовался регрессионный анализ с определением относительного риска (RR) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с корректировкой на заведомо значимые показатели (пол и возраст больных). Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлена клиничко-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М.

Как видно из таблицы, по полу, среднему возрасту, типу референсного инсульта пациенты трех групп достоверно не различались.

У пациентов гр. 2, которых врач посещал на дому, мужчины имели более старший возраст, чаще имели ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт в анамнезе и инвалидность до ОНМК, чем в гр. 1 и 3.

Анализ обращаемости в поликлинику пациентов до развития ОНМК показал, что ~83% всех больных посещали поликлинику в течение последних 12 мес. до референсного события, причем достоверно реже пациенты гр. 3 (64% vs 83% в гр. 1 и 91% в гр. 2, $p < 0,05$), не обратившиеся в поликлинику в первый год после ОНМК. Посещали поликлинику до рОНМК преимущественно коморбидные пациенты, имеющие инвалидность ($p < 0,01$ для всех). Лекарственная терапия до рОНМК достоверно чаще

($p < 0,05$) назначалась пациентам гр. 2, которых врач посещал на дому.

В течение первого года после развития рОНМК 451 (65,9%) пациент посетил поликлинику лично (гр. 1), к 166 (24,3%) пациентам врач приходил на дом (гр. 2), а 67 (9,8%) не обращались к врачу (гр. 3).

Из таблиц 1 и 2 видно, что пациенты гр. 3, которые не обращались к врачу, реже имели коморбидные заболевания и инвалидность, и реже посещали поликлинику до ОНМК, т.е. были или более здоровыми, или были необследованными.

Из таблиц 1 и 2 видно, что пациенты гр. 2, которых врач посещал на дому, имели более старший возраст среди мужчин, чаще имели ИБС и инсульт в анамнезе, они чаще обращались в поликлинику (91,0% в гр. 2 vs 83,1% в гр. 1 и 64,3% в гр. 3, $p < 0,05$) и им достоверно чаще назначалась лекарственная терапия до рОНМК (63,3% в гр. 2 vs 45,2% в гр. 1 и 23,9% в гр. 3, $p < 0,05$). Таким образом, пациенты, которых врач посещал на дому, были более отягощенными сопутствующими заболеваниями. Доля пациентов, обратившихся в поликлинику в первые 6 мес. после ОНМК, была достоверно больше в гр. 2 (87,3%), чем в гр. 1 (65%, $p < 0,05$), как и тех, кому была назначена лекарственная терапия в первые 6 мес. после ОНМК в гр. 2 (80,1% vs 51,9%, $p < 0,05$).

На протяжении всего периода наблюдения смертность пациентов гр. 3 (не обращавшихся к врачу) была достоверно выше, чем гр. 1 и гр. 2 и составила

Таблица 2

Инвалидность, посещение поликлиники и назначение терапии в зависимости от типа контакта с врачом в первый год после ОНМК в регистре РЕГИОН-М (n=684)

Признак	Гр. 1 (визит пациента в поликлинику, n=451), n (%)	Гр. 2 (посещение пациента врачом на дому, n=166), n (%)	Гр. 3 (отсутствие контакта с врачом, n=67), n (%)
Инвалидность до рОНМК	153 (33,9%)	73 (44,0%)	6 (9,0%) α^*
Посещение поликлиники до рОНМК	375 (83,1%)	151 (91,0%)	43 (64,2%) α^*
Назначение лекарственной терапии до ОНМК	204 (45,2%)	105 (63,3%)	16 (23,9%) α^*
Обращение в поликлинику после рОНМК	424 (94,0%)	152 (91,6%)	0 (0)
До 6 мес.	293 (65,0%)	145 (87,3%) β^*	
После 6 мес.	234 (51,9%)	133 (80,1%) β^*	
Назначение терапии после рОНМК в течение 12 мес.	372 (82,5%)	141 (84,9%)	0 (0%)
До 6 мес.	234 (51,9%)	133 (80,1%) β^*	
После 6 мес.	259 (57,4%)	63 (38,0%) β^*	

Примечание: достоверность попарных различий α между гр. 3 vs 1, 2, β между гр. 2 vs 1, 3, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: рОНМК — референсное острое нарушение мозгового кровообращения, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

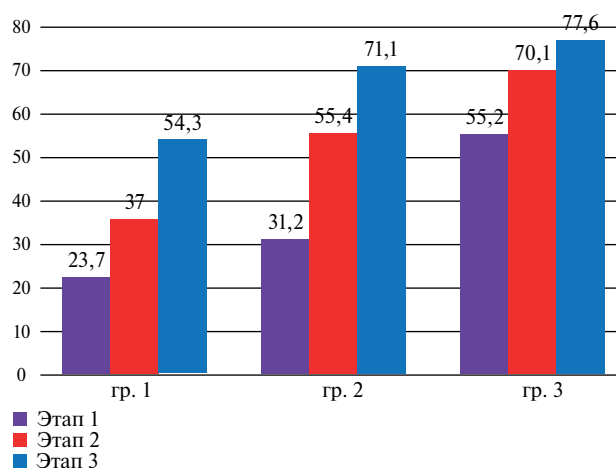


Рис. 1. Смертность пациентов на протяжении всего периода наблюдения.

Примечание: Достоверность попарных различий между группами α — на 1 этапе * — $p < 0,05$ для гр. 1-2, ** — $p < 0,01$ для гр. 2-3, *** — $p < 0,001$ для гр. 1-3. β — на 2 этапе ** — $p < 0,01$ для гр. 2-3, *** — $p < 0,001$ для гр. 1-2 и 1-3. γ — на 3 этапе * — $p < 0,05$ для гр. 1-3, ** — $p < 0,01$ для гр. 2-3, *** — $p < 0,001$ для гр. 1-2.

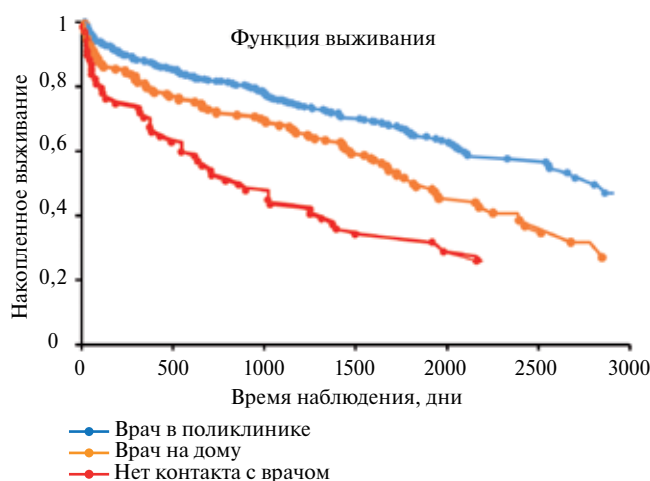


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов, обитавших в поликлинику в первый год после развития рОНМК, на 2 этапе наблюдения.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

на 1, 2 и 3 этапах — 55,2%, 70,1% и 77,6% ($p < 0,001$), соответственно, чем в гр. 2 — 31,2%, 55,4%, 71,1% ($p < 0,001$) и гр. 1 — 23,7%, 37,0% и 54,3% ($p < 0,001$) (рис. 1-3).

При сравнении гр. 1 и 2 было выявлено, что смертность пациентов, которые посещали поликлинику лично (гр. 1), была ниже, чем у тех, кого врач посещал на дому (гр. 2), на 1, 2 и 3 этапе наблюдения ($p < 0,05-0,01$) (рис. 1-3).

RR смерти при посещении пациентом поликлиники лично составил 0,450 (95% ДИ: 0,333-0,608, $p < 0,0001$) и при визите врача на дому — 0,668 (95% ДИ: 0,482-0,927, $p < 0,05$). При многофакторном анализе и внесении поправки на пол и возраст (RR смерти 0,08 (95% ДИ: 0,048-0,133), $p < 0,0001$ и 1,036 (95% ДИ: 1,031-1,042), $p < 0,001$, соответственно), независимый вклад фактора посещения поликлиники после рОНМК сохранялся. Так, RR смерти для посещения поликлиники пациентом составил 0,996 (95% ДИ: 0,994-0,999), $p < 0,001$ и 0,998 (95% ДИ: 0,995-1,0), $p < 0,05$. Таким образом, обращение к врачу поликлиники в первый год после выписки из стационара как в виде личного визита к врачу, так и в виде посещения пациента врачом на дому, оказалось самостоятельным прогностически благоприятным фактором.

Обсуждение

В нашем исследовании при анализе обращаемости в поликлинику пациентов до развития ОНМК установлено, что ~83% всех больных посещали поликлинику в течение последних 12 мес. до референсного события, причем из них достоверно реже пациенты гр. 3 (64% vs 83% в гр. 1 и 91% в гр. 2, $p < 0,05$), не обратившиеся в поликлинику в первый год после ОНМК. Углубленный анализ, как было описано в нашей предыдущей статье [11], показал, что посещали поликлинику преимущественно пациенты, имеющие инвалидность и хронические заболевания,

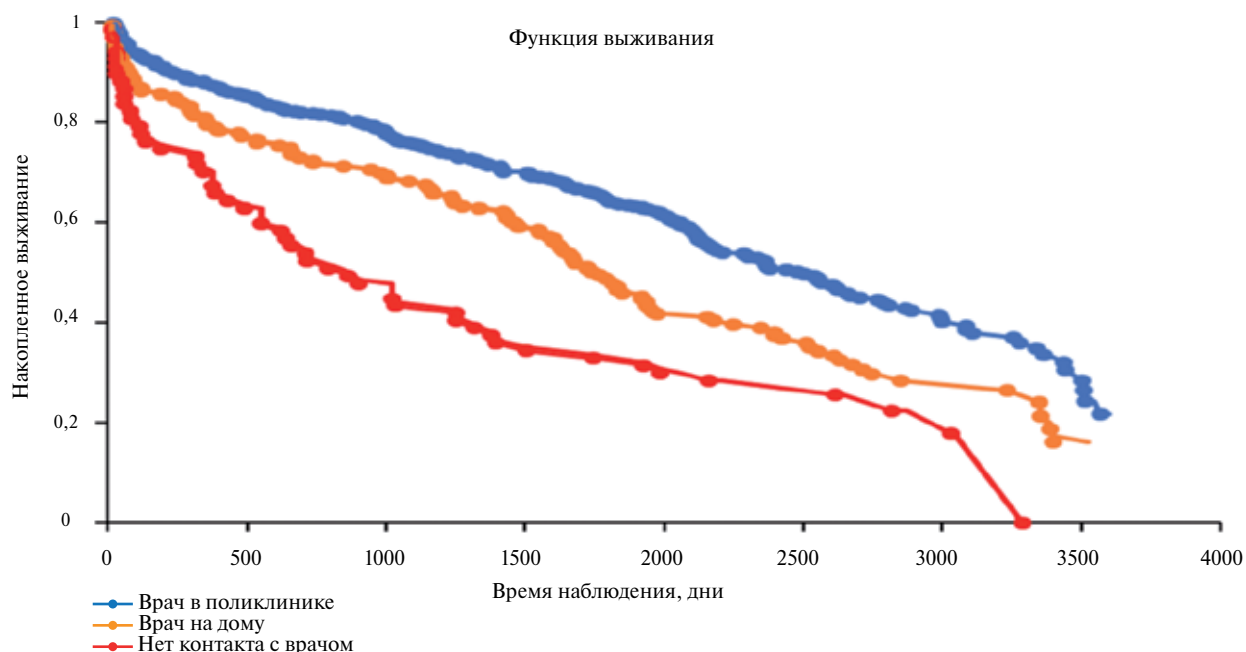


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов, обратившихся в поликлинику в первый год после развития рОНМК, на 3 этапе наблюдения.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

т.е. коморбидные. Тем не менее под наблюдением врачей до развития рОНМК находились не все пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых должна была проводиться первичная и вторичная профилактика ССО. Лекарственная терапия до рОНМК достоверно чаще ($p < 0,05$) назначалась пациентам гр. 2, которых врач посещал на дому, и реже всех в гр. 3 (не обращавшихся в поликлинику после развития ОНМК). Схожая ситуация была выявлена в больничном регистре ЛИС-2, где до развития рОНМК лечение получала лишь небольшая часть пациентов [2].

В течение первого года после выписки обратились в поликлинику только 84,2% пациентов, из них 65,9% посетили поликлинику лично, к 24,3% пациентов врач приходил на дом. Причина, по которой врача вызывали на дом, не была указана в амбулаторной карте, однако такие пациенты чаще имели ИБС, инсульт в анамнезе и инвалидность, т.е. были более "тяжелыми". Различий по типу инсульта между тремя группами не выявлено, а данных о тяжести моторных нарушений после ОНМК в амбулаторных картах не было, поэтому не удалось установить связь между последствиями инсульта и типом обращения к врачу. Причину неявки пациентов в поликлинику после выписки из стационара установить точно не представлялось возможным, лишь у 5% пациентов в карте была пометка, что они наблюдаются в другом лечебном учреждении.

Доля пациентов, обратившихся в поликлинику в первые 6 мес. после ОНМК, была достоверно больше в гр. 2 (87,3%), чем в гр. 1 (65%, $p < 0,05$) и

оставалась практически на том же уровне в период с 6 до 12 мес. (80,1% в гр. 2 и 51,9% в гр. 1). Доля тех, кому была назначена лекарственная терапия в первые 6 мес. после ОНМК, была выше в гр. 2 (80,1%) vs 51,9% в гр. 1, ($p < 0,05$), но снижалась в период с 6 до 12 мес. до 38,0% в гр. 2 и оставалась на том же уровне в гр. 1 (57,4%). В доступной нам литературе отсутствуют данные о частоте и характере врачебного наблюдения пациентов (посещение ЛПУ или визит врача на дому) и частоте назначения лекарственных препаратов в течение 1 года до и 1 года после ОНМК, но есть данные по пациентам, перенесшим ОКС. В рамках госпитального регистра ЛИС-3 было показано, что до развития ОКС только 43,4% выписанных из стационара больных регулярно посещали врачей лечебно-профилактических учреждений, а 24,4% ни разу не посетили ЛПУ по поводу ССЗ. В этом исследовании факторами, положительно ассоциированными с приверженностью к посещению ЛПУ, явились: женский пол, возраст, ведение малоактивного образа жизни, наличие высшего образования, наличие в анамнезе ССЗ (ИБС, ранее перенесенный ИМ, ОНМК, артериальная гипертония, сахарный диабет), а факторами, отрицательно ассоциированными с приверженностью к посещению ЛПУ, — курение и занятость на работе [9, 10]. В нашем исследовании посещение больными поликлиники также ассоциировалось с коморбидной отягощенностью и связанным с ней наличием инвалидности до развития рОНМК. Другой возможной причиной неявки пациентов в поликлинику представлялось то, что часть пациентов

после рОНМК не нуждались в больничном листе или выдаче бесплатных лекарств, не имела инвалидности или поводов для обращения к врачу, т.е. были "легче", чем посетившие поликлинику, что схоже с результатами изучения приверженности посещению ЛПУ пациентами после ОКС в исследовании ЛИС-3. Среди причин непосещения ЛПУ пациентами, не посещавшими ЛПУ после ОКС ($n=53$), в ходе телефонного опроса были названы: отсутствие свободного времени/хорошее самочувствие (24,5%), трудности записи на прием (11,3%), физические трудности передвижения (20,8%), неверие в необходимость посещения (24,5%), предпочтение стационарного лечения амбулаторному (5,7%) [15].

Тем более парадоксальным оказался тот факт, что смертность среди лиц, не посетивших поликлинику ни разу после рОНМК, изначально менее отягощенных, была почти в 2 раза выше, чем у пациентов, обратившихся к врачу (55,2% в гр. 3 vs 31,2 в гр. 2, которых врач посещал на дому и 23,7% в гр. 1, посещавших ЛПУ лично, $p<0,001$) на 1 этапе наблюдения, в дальнейшем различия в смертности постепенно уменьшались, но оставались достоверными на 2 (70,1% в гр. 3 vs 55,4 в гр. 2, и 37,0% в гр. 1, $p<0,001$) и 3 этапах наблюдения (77,6% в гр. 3 vs 71,1 в гр. 2, и 54,3% в гр. 1, $p<0,001$). Вероятно, различия в уровне смертности объясняются тем, что пациенты, обращающиеся в поликлинику после перенесенного инсульта, находятся под врачебным наблюдением и чаще получают лечение, направленное на вторичную профилактику. Данное предположение соответствует данным Ю. Семеновой, что, хотя сама по себе приверженность к посещению ЛПУ не влияла на ближайший прогноз после ОКС, но достоверно улучшала качество лекарственной терапии, получаемой до и после ОКС [9, 10, 15]. Также косвенное подтверждение мы нашли в результатах Российского клинического исследования [16] по реабилитации пациентов после перенесенного ОНМК на амбулаторном этапе. В нем была выявлена значительная разница в уровне смертности среди пациентов, получавших эффективную вторичную профилактику ССО, как немедикаментозную (отказ от вредных привычек, повышение физической активности, снижение веса), так и медикаментозную. За период в среднем пятилетнего наблюдения умер 61 из 350 больных, поэтому смертность составила 17,4%, ежегодная смер-

тность — 5,5%. Наиболее частой причиной смерти были повторный инсульт, ИМ или острая сердечно-сосудистая недостаточность. Большинство (281) больных проводили эффективную профилактику повторного инсульта. И только небольшая часть (45 из 326) больных отказывались от регулярного приема лекарственных средств даже при наличии рекомендаций со стороны врачей. Смерть от инсульта, инфаркта или острая сосудистая смерть развилась у 5% из 281 больного, которые принимали регулярное лечение, и у 47% из 45 больных, которые постоянно не принимали ни антигипертензивные препараты, ни антитромбоцитарные средства после перенесенного ишемического инсульта. От регулярного приема лекарственных средств достоверно чаще отказывались мужчины, курильщики, злоупотребляющие алкоголем пациенты. В группе больных, перенесших ишемический инсульт и регулярно принимающих лечение, значительно реже, чем у пациентов, отказавшихся от регулярного лечения, возникали повторный инсульт (3 и 16%, соответственно), ИМ (1 и 7%), смерть от ССЗ (1 и 13,8%). Таким образом, вероятной причиной более высокой смертности среди пациентов, не посещавших поликлинику после перенесенного ОНМК, явилось их нежелание заниматься своим здоровьем, посещать врача и принимать лекарственные препараты.

Несмотря на имеющиеся недостатки в проведении вторичной профилактики ССЗ на амбулаторном этапе у пациентов, перенесших ОНМК [17], врачебное наблюдение и назначение лекарственной терапии после выписки из стационара повышали выживаемость пациентов, обращающихся в поликлинику в первый год после перенесенного ОНМК.

Заключение

Более низкая смертность среди лиц, посещавших районную поликлинику в первый год после перенесенного ОНМК, и среди тех, кого врач посещал на дому, по сравнению с пациентами, не обращавшимися в лечебное учреждение, подтверждает важную роль врачебного наблюдения в постгоспитальном периоде.

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

Литература/References

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYU, et al. The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patient underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data LIS-2 REGISTRY. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(6):14-9. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю. и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. *Российский Кардиологический Журнал*. 2015;(6):14-9. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
- Boytsov SA, Martsevich SY, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку

- (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
4. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
 5. Chugunova SA, Nikolaeva TY, Kuzmina ZM, et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal*. 2017;3:80-5. (In Russ.) Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Кузьмина З. М. и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 г. Дальневосточный медицинский Журнал. 2017;3:80-5.
 6. Khutueva LS, Efremov VV. Clinical and epidemiological characteristics and stroke risk factors in Ingushetia. *New Technologies*. 2012;1:234-9. (In Russ.) Хутиева Л. С., Ефремов В. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска мозговых инсультов в республике Ингушетия. Новые Технологии. 2012;1:234-9.
 7. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(1):4-10. (In Russ.) Сковрцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая Медицина. 2018;21(1):4-10. doi:10.17116/profmed20182114-10.
 8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with Stroke or transient ischemic attack A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-76. doi:10.1161/strokeaha.111.614933.
 9. Semenova YuV, Kutishenko NP, Zagrebely AV, et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(4):430-4. (In Russ.) Семенова Ю. В., Кутищенко Н. П., Загребельный А. В. и др. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):430-4. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434.
 10. Semenova YuV, Kutishenko NP, Zagrebely AV, et al. Influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 study. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(3):363-9. (In Russ.) Семенова Ю. В., Кутищенко Н. П., Загребельный А. В. и др. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3):363-9. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369.
 11. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Chernysheva MI, et al. Adherence to Attendance at Outpatient Clinic and Longterm Survival of Patients after Stroke in Outpatient Setting: the Data of REGION-M Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):386-93. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Чернышева М. И. и др. Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М (посещение поликлиники и выживаемость после инсульта). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):386-93. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-04.
 12. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П. и др. Исследование "Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
 13. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П., Лукьянов М. М. и др. Исследование Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
 14. Voronina VP, Zagrebely AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):60-5. (In Russ.) Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60-5. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
 15. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institution visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russian Cardiology Journal*. 2016;(6):55-60. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Семенова Ю. В., Кутищенко Н. П. и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
 16. Parfenov VA, Verbitskaya SV Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. *Neurology J*. 2014;(2):4-10. (In Russ.) Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. Неврологический журнал. 2014;(2):4-10. doi:10.18821/1560-9545-2014-19-2-4-10.
 17. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Zagrebely AV, et al. Quality of medication therapy in patients after stroke depending on presence/absence of diabetes: data from the outpatient stage of REGION-M registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2856. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Загребельный А. В. и др. Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2856. doi:10.15829/1728-8800-2021-2856.



Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии

Римская Е. М., Каштанова С. Ю., Салами Х. Ф., Кухарчук Е. В., Малкина Т. А., Гаман С. А., Комлев А. Е., Миронова Н. А., Стукалова О. В., Имаев Т. Э., Акчури Р. С., Голицын С. П.

Цель. Разработать диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) на основе неинвазивных методов и определить значимость этих критериев в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материал и методы. Для разработки критериев проксимальной блокады включены 58 пациентов (21 мужчина, средний возраст $76,1 \pm 7,1$ лет) с БЛНПГ, возникшей сразу после выполнения операции транскатетерной имплантации аортального клапана (группа "TAVI"). Для оценки значимости разработанных критериев во вторую группу (группа "ДКМП") были включены 22 пациента (11 мужчин, средний возраст $57,9 \pm 9,3$ года) с дилатационной кардиомиопатией, которым в ходе обследования были определены показания к СРТ. Эффективность СРТ оценивалась по результатам эхокардиографии через 6 мес. после имплантации. Всем пациентам группы "ДКМП" и 15 пациентам группы "TAVI" было поверхностное эпи- и эндокардиальное неинвазивное активационное картирование (НИАК) "Амускард 01С EP Lab" (EP Solutions SA, Швейцария). Пациентам группы "ДКМП" перед имплантацией устройства выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием.

Результаты. В критерии проксимальной блокады включены 3 электрокардиографических признака: расширение комплекса QRS >130 мс у женщин и 140 мс у мужчин, конфигурация комплекса QRS, соответствующая QS или rS в отведении V_1 , наличие зазубрины в двух и более боковых (I , aVL , V_5 , V_6) отведениях, и 2 НИАК критерия: характерная локализация линии блока проведения и точки поздней активации (тПА). В группе "ДКМП" критерии были положительны у 13 из 22 больных (59% случаев). Разработанные критерии проксимальной БЛНПГ продемонстрировали относительно сильную статистически значимую связь с положительным эффектом от СРТ (критерий Хи-квадрат $=5,46$, $p=0,02$, критерий Крамера $=0,5$, отношение шансов (ОШ) $=15,0$, 95% доверительный интервал (ДИ): $1,32-169,9$, $p=0,002$). Дополнительно проведенный анализ продемонстрировал, что и критерии проксимальной блокады, и эффект от СРТ связаны с наличием фиброзных изменений миокарда по данным МРТ. В частности, интрамуральное накопление контрастного препарата по типу "стрии" в межжелудочковой перегородке приводит к изменению характерных для проксимальной блокады НИАК-феноменов — смещению тПА (критерий Хи-квадрат $=13,9$, $p<0,001$, критерий Крамера $=0,79$) и смещению или отсутствию линий блока проведения (критерий Хи-квадрат $=6,92$, $p=0,009$, критерий Крамера $=0,56$) и препятствует достижению эффекта от этой методики (ОШ $=8,67$, 95% ДИ: $1,05-71,57$ $p=0,03$).

Заключение. Наличие БЛНПГ проксимального характера является лишь одним из факторов, определяющих эффективность СРТ. "Проксимальная" БЛНПГ может маскировать значимые структурные изменения миокарда, которые препятствуют достижению успеха от СРТ.

Ключевые слова: блокада левой ножки пучка Гиса, проксимальная блокада левой ножки пучка Гиса, неинвазивное активационное картирование, дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, магнитно-резонансная томография сердца с оценкой позднего контрастирования гадолинием, фиброз миокарда, транскатетерная имплантация аортального клапана.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва, Россия.

Римская Е. М.* — к.м.н., с.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-0063-5474, Каштанова С. Ю. — к.м.н., м.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-4731-0818, Салами Х. Ф. — врач-сердечно-сосудистый хирург, к.м.н., м.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-9751-7767, Кухарчук Е. В. — клинический ординатор, отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0009-0007-5062-5374, Малкина Т. А. — к.м.н., с.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-4773-8080, Гаман С. А. — к.м.н., с.н.с., отдел томографии, ORCID: 0000-0002-2165-3911, Комлев А. Е. — врач-кардиолог, отдел сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-6908-7472, Миронова Н. А. — к.м.н., с.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-2374-3718, Стукалова О. В. — к.м.н., с.н.с., отдел томографии, ORCID: 0000-0001-8377-2388, Имаев Т. Э. — д.м.н., г.н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5736-5698, Акчури Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6726-4612, Голицын С. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
elena4ka_g@mail.ru

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ВА — время активации, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НИАК — неинвазивное активационное картирование сердца, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПК — позднее контрастирование, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, тПА — точка поздней активации, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма(-фия), ЭхоКГ — эхокардиография, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation).

Рукопись получена 17.03.2023

Рецензия получена 14.04.2023

Принята к публикации 04.08.2023



Для цитирования: Римская Е. М., Каштанова С. Ю., Салами Х. Ф., Кухарчук Е. В., Малкина Т. А., Гаман С. А., Комлев А. Е., Миронова Н. А., Стукалова О. В., Имаев Т. Э., Акчури Р. С., Голицын С. П. Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5403. doi:10.15829/1560-4071-2023-5403. EDN GGVVTL

Diagnostic criteria for proximal left bundle branch block and their significance in predicting the success of cardiac resynchronization therapy

Rimskaya E. M., Kashtanova S. Yu., Salami Kh. F., Kukharchuk E. V., Malkina T. A., Gaman S. A., Komlev A. E., Mironova N. A., Stukalova O. V., Imaev T. E., Akchurin R. S., Golitsyn S. P.

Aim. To develop diagnostic criteria for proximal left bundle branch block (LBBB) based on non-invasive methods and to determine the significance of these criteria in predicting the effect of cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and methods. To develop criteria, 58 patients (21 men, mean age, 76,1±7,1 years) with LBBB occurred immediately after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) were included. To assess the significance of the developed criteria, the second group included 22 patients (11 men, mean age, 57,9±9,3 years) with dilated cardiomyopathy (DCM), who had indications for CRT. The effectiveness of CRT was assessed by echocardiography 6 months after implantation. All patients in the DCM group and 15 patients in the TAVI group underwent superficial epi- and endocardial non-invasive mapping using Amycard 01C EP Lab (EP Solutions SA, Switzerland). Patients in the DCM group underwent contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) before device implantation.

Results. The criteria for proximal LBBB included 3 electrocardiographic features: QRS complex >130 ms in women and 140 ms in men, QS- or rS-configuration in V₁ lead, notch in two or more lateral leads (I, aVL, V₅, V₆), and 2 mapping criteria: characteristic location of block line and delayed activation point. In the DCM group, the criteria were positive in 13 of 22 patients (59%). The developed criteria for proximal LBBB showed a relatively strong, significant relationship with the positive effect of CRT (chi-square test =5,46, p=0,02, Cramer test =0,5, odds ratio (OR) =15,0, 95% confidence interval (CI), 1,32-169,9, p=0,002). An additional analysis showed that both the criteria for proximal block and CRT effect are associated with myocardial fibrosis according to MRI. In particular, intramural stria-shaped contrast accumulation in the interventricular septum leads to a change in characteristic of proximal block mapping phenomena — displacement of delayed activation point (chi-square test =13,9, p<0,001, Cramer test =0,79) and displacement or absence of conduction block lines (chi-square test =6,92, p=0,009, Cramer test =0,56) and prevents the CRT effect (OR =8,67, 95% CI, 1,05-71,57 p=0,03).

Conclusion. Proximal LBBB is only one of the factors determining the effectiveness of CRT. Proximal LBBB may mask significant myocardial structural changes that prevent the CRT success.

Keywords: left bundle branch block, proximal left bundle branch block, non-invasive mapping, dilated cardiomyopathy, heart failure, cardiac resynchronization therapy, contrast-enhanced cardiac magnetic resonance, myocardial fibrosis, transcatheter aortic valve implantation.

Relationships and Activities: none.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russia.

Rimskaya E. M.* ORCID: 0000-0002-0063-5474, Kashtanova S. Yu. ORCID: 0000-0003-4731-0818, Salami Kh. F. ORCID: 0000-0001-9751-7767, Kukharchuk E. V. ORCID: 0009-0007-5062-5374, Malkina T. A. ORCID: 0000-0003-4773-8080, Gaman S. A. ORCID: 0000-0002-2165-3911, Komlev A. E. ORCID: 0000-0001-6908-7472, Mironova N. A. ORCID: 0000-0002-2374-3718, Stukalova O. V. ORCID: 0000-0001-8377-2388, Imaev T. E. ORCID: 0000-0002-5736-5698, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-6726-4612, Golitsyn S. P. ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Corresponding author: eleno4ka_g@mail.ru

Received: 17.03.2023 **Revision Received:** 14.04.2023 **Accepted:** 04.08.2023

For citation: Rimskaya E. M., Kashtanova S. Yu., Salami Kh. F., Kukharchuk E. V., Malkina T. A., Gaman S. A., Komlev A. E., Mironova N. A., Stukalova O. V., Imaev T. E., Akchurin R. S., Golitsyn S. P. Diagnostic criteria for proximal left bundle branch block and their significance in predicting the success of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5403. doi:10.15829/1560-4071-2023-5403. EDN GGVTTL

Ключевые моменты

- На основании анализа ЭКГ и неинвазивного активационного картирования у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), возникшей после транскатетерной имплантации аортального клапана, разработаны критерии проксимальной БЛНПГ.
- Оценена значимость разработанных критериев в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у больных с дилатационной кардиомиопатией.
- Проксимальная БЛНПГ может маскировать значимые структурные изменения миокарда, которые препятствуют достижению успеха от СРТ.

Последние годы ознаменовались значительно возросшим интересом к электрокардиографическому (ЭКГ) феномену блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Обусловлено это в первую очередь успехами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) — метода инвазивного лечения хронической

Key messages

- Based on ECG analysis and non-invasive mapping in patients with left bundle branch block (LBBB) after transcatheter aortic valve implantation, criteria for proximal LBBB were developed.
- The significance of the developed criteria in predicting the success of cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with dilated cardiomyopathy was assessed.
- Proximal LBBB may mask significant myocardial structural changes that prevent CRT success.

сердечной недостаточности (ХСН), применение которого в ряде случаев позволяет достичь полного устранения ее проявлений и нормализации фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Подобное полное обратное ремоделирование сердца на фоне СРТ получило название "супер-ответа", однако его достижение возможно далеко не у всех пациентов [1]. Это послужило поводом к проведению целого ряда исследований, направленных на поиск предик-

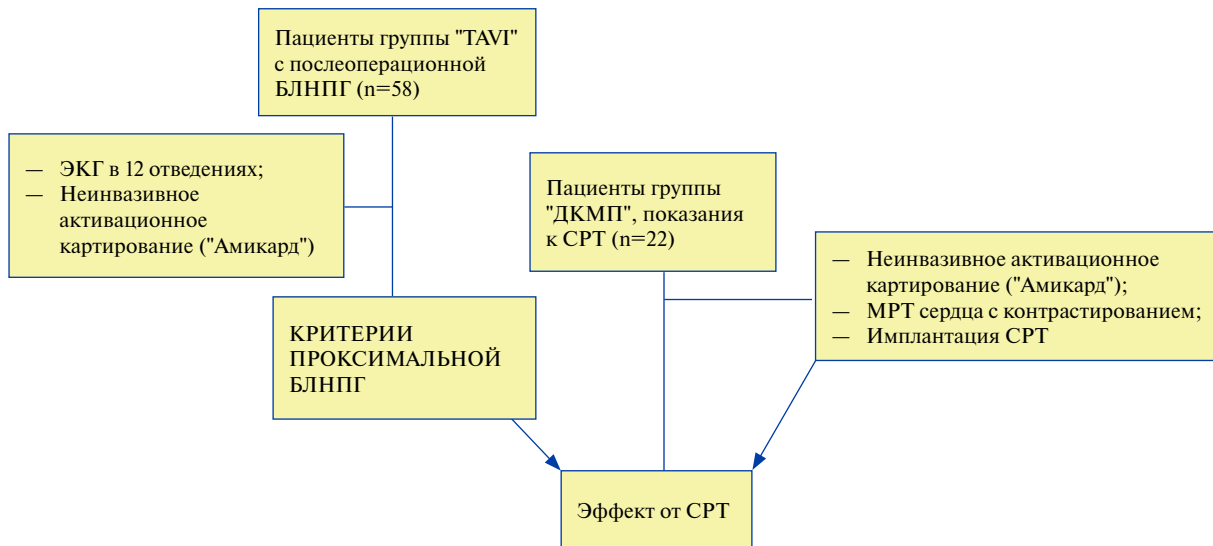


Рис. 1. Схема исследования.

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭКГ — электрокардиограмма, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, transcatheter aortic valve implantation.

торов эффективности СРТ. Ключевым элементом этого поиска явился анализ ЭКГ-критериев БЛНПГ. В 2011г группой авторов во главе со Strauss D. G. были сформулированы ЭКГ-критерии БЛНПГ, наиболее точно соответствующие данным неинвазивного активационного картирования сердца (НИАК) при БЛНПГ [2]. Эти критерии, по результатам зарубежных [3] и отечественных исследований [4, 5], продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в предсказании обратного ремоделирования ЛЖ в условиях проведения СРТ. Однако с появлением работ, посвященных стимуляции пучка Гиса как метода альтернативного СРТ при ХСН и БЛНПГ, стало понятно, что одних критериев Strauss D. G. для предсказания эффекта от использования этих методик недостаточно. Возникла необходимость охарактеризовать электрофизиологический "портрет" БЛНПГ в зависимости от уровня блокады проведения в системе Гиса-Пуркинье. Появилось разделение БЛНПГ на проксимальный (блокада проведения на уровне левой части пучка Гиса или на уровне левой ножки, как таковой) и дистальный тип (нарушение проведения на уровне дистальных разветвлений волокон Пуркинье и миокарда ЛЖ) [6]. При этом было сформулировано предположение о том, что наличие именно проксимальной БЛНПГ предопределяет "нормализацию" комплекса QRS при применении СРТ и позволяет добиться положительных результатов лечения. Однако описанные авторами электрофизиологические критерии различных уровней БЛНПГ были получены с использованием сложных инвазивных методик и неприменимы в рутинном использовании. В связи с этим разработка диагностических критериев проксимальной БЛНПГ

на основе неинвазивных методов и определение значимости этих критериев в предсказании эффекта от СРТ стала задачей нашего исследования.

Материалы и методы

Объект исследования. Для разработки критериев проксимальной БЛНПГ в первую группу исследования (группа "TAVI") было включено 58 пациентов (21 мужчина и 37 женщин, средний возраст $76,1 \pm 7,1$ лет) с заранее известным "проксимальным" типом БЛНПГ. Во всех этих случаях возникновение БЛНПГ было зафиксировано сразу в раннем послеоперационном периоде после транскатетерной имплантации аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation, TAVI), выполненной в связи с выраженным стенозом аортального клапана (рис. 1). Развитие БЛНПГ при таких операциях обусловлено механическим воздействием каркаса имплантированного клапана на проксимальные структуры проводящей системы сердца, прежде всего на атриовентрикулярное соединение и левую ножку пучка Гиса, которые анатомически близки к аортальному клапану. Дооперационная ширина комплекса QRS у всех этих пациентов составила $97,7 \pm 12,1$ мс. У 9 (15,5%) пациентов исходно отмечались признаки блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса. В большинстве случаев (49 больных, 85%) ЭКГ-признаки вновь возникшей БЛНПГ были зарегистрированы в первые сутки после проведенной операции. На вторые сутки после вмешательства БЛНПГ была зарегистрирована у 2 (3%) пациентов, на третьи — у 4 (7%) и на пятые сутки — у 3 (5%) пациентов. Ширина комплекса QRS на фоне вновь возникшей БЛНПГ у пациентов этой группы составила $153,5 \pm 14,5$ мс.

Во вторую группу исследования (группа "ДКМП") были включены 22 пациента (11 мужчин, 11 женщин, средний возраст $57,9 \pm 9,3$ года), результаты клинико-инструментального обследования которых соответствовали клиническому диагнозу дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных этой группы подтвердили значительное расширение камер сердца, преимущественно ЛЖ (конечно-диастолический объем ЛЖ — 242 [171; 344] мл, конечно-систолический объем ЛЖ 171 [131; 262] мл), значительное снижение его сократительной способности (ФВ ЛЖ = 30 [25; 32]%). Интактные коронарные артерии по данным коронароангиографии позволили исключить ишемический генез дилатации камер сердца. У всех больных этой группы регистрировались клинические проявления ХСН, соответствующие II-IV функциональному классу по NYHA, несмотря на проводимую в течение >3 мес. оптимальную медикаментозную терапию, а также признаки БЛНПГ (ширина комплекса QRS $177,8 \pm 20,4$ мс), что указывало на наличие показаний для проведения СРТ. Всем больным этой группы были имплантированы бивентрикулярные кардиостимуляторы с функцией кардиовертера-дефибрилятора. У всех на имплантационном этапе удалось достичь оптимальной задне-боковой позиции электрода, которая была расценена как оптимальная. Для подбора атриовентрикулярной задержки использовались алгоритмы автоматической настройки, рекомендованные фирмами-производителями имплантированных устройств, оптимизация межжелудочковой задержки не производилась, использовались заводские установки (0 мс) [7]. Эффективность СРТ оценивалась через 6 мес. после имплантации устройства по данным трансторакальной ЭхоКГ. При этом критерием обратного ремоделирования миокарда ЛЖ и положительного результата проведения СРТ было принято уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ по данным ЭхоКГ не менее, чем на 15% от исходной величины [8]. У всех включенных пациентов к 6 мес. наблюдения отмечалось 95-100% бивентрикулярной стимуляции.

Методы исследования. ЭКГ в 12 отведениях. Регистрация ЭКГ проводилась на аппарате Easy ECG (ATES MEDICA, Россия), скорость записи 25 и 50 мм/с, амплитуда 10 мм/мВ.

Поверхностное НИАК. Всем пациентам групп "ДКМП", а также 15 пациентам группы "TAVI" было поверхностное эпи- и эндокардиальное НИАК сердца с использованием системы для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца "Amyscard 01C EP Lab" (EP Solutions SA, Швейцария), как было описано ранее [9, 10]. На основе использования индивидуальной трехмерной анатомии полостей и структур сердца, полученных методами томографии, осуществлялся анализ различных акти-

вационных карт с оценкой времени активации (ВА) правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ на эндокардиальной и эпикардиальной поверхности миокарда и разницы ВА эндокарда и эпикарда в миллисекундах. Кроме того, на изохронной карте проводилось маркерное деление ЛЖ на 17 сегментов по Serqueira MD [11] и определялась локализации *точки наиболее поздней активации (тПА)*. Для оценки наличия линии блока проведения возбуждения и ее топографической локализации использовалась методика по Ploix S [12], которая проводилась также на изохронных картах. Линия блока проведения является необходимым условием для формирования "U-образной" формы распространения возбуждения по миокарду ЛЖ, характерной для БЛНПГ. Данная условная граница представляет собой участок электрически невозбудимого миокарда, расположенного вдоль длинной оси ЛЖ, параллельного межжелудочковой перегородке (МЖП) и направленного от основания к верхушке ЛЖ. Наличие линии блока проведения возбуждения подтверждалось при условии, что на изохронной карте ВА миокарда в точках с обеих сторон от этой линии отличалось более чем на 50 мс.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием. Всем пациентам групп "ДКМП" проводилась МРТ сердца на сверхпроводящем томографе "Magnetom Avanto" (Siemens, Германия) с полем 1,5 Тл, с поверхностной радиочастотной катушкой для грудной клетки и при синхронизации с ЭКГ. Контрастный препарат на основе гадолиния (гадоверсетамид) вводили внутривенно в дозе 0,15 ммоль (0,3 мл) на 1 кг массы тела пациента. Анализ полученных изображений включал оценку морфологии, функции сердца, а также наличие и локализацию патологического накопления контрастного препарата через 10-15 мин после его внутривенного введения.

На основании результатов ЭКГ и данных НИАК в рамках первого этапа исследования были сформулированы критерии БЛНПГ проксимального типа. В рамках второго этапа исследования оценивалась значимость этих критериев в предсказании эффекта от СРТ. Схема исследования представлена на рисунке 1.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка полученных результатов включала методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений, а также медианы, 25-го и 75-го перцентилей в зависимости от нормальности распределения. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых $n > 50$) или критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$). Сравнение групп осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента, T-критерия Уилкоксона. Анализ номинальных переменных проводился с помощью критерия хи-квадрат



Рис. 2. Пример возникновения БЛНПГ на ЭКГ у пациентки 82 лет после операции TAVI. **А** — ЭКГ пациентки до операции. Ширина комплекса QRS 92 мс. **Б** — ЭКГ пациентки, начиная с первых суток после операции. **В** — отдельное изображение конфигурации каждого комплексов QRS в каждом из 12 отведений ЭКГ на фоне БЛНПГ. Стрелками указано расщепление комплекса QRS в отведениях I, II, III, aVR, aVL, aVF, V₄-V₆.

Пирсона, точного критерия Фишера, для оценки меры связи номинальных использовался коэффициент V Крамера. Интерпретация критерия V Крамера проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker (при значении критерия 0,2-0,4 сила взаимосвязи средняя, при значении 0,4-0,6 — относительно сильная, при значении 0,6-0,8 — сильная, 0,8-1,0 — очень сильная). Коэффициент корреляции между непрерывной и дихотомической величиной оценивался с помощью точечно-бисериальной корреляции (частный случай коэффициента сопряженности Пирсона). Для оценки значимости бинарных величин использовано отношение шансов (ОШ), кроме того, проводился расчет чувствительности и специфичности. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялись с помощью статистических пакетов Статистика 8, SPSS 20.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ "Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

1. Анализ данных ЭКГ в 12 отведениях

При анализе ЭКГ в 12 отведениях было обнаружено, что у всех (100%) пациентов группы "TAVI" БЛНПГ соответствовала критериям Strauss D. G.: длительность комплекса QRS превышала 130 мс у женщин, 140 мс у мужчин, форма комплекса QRS в отведении V₁ соответствовала QS или rS, а также отмечался расщепленный с зубуринами или сглаженный комплекс QRS в ≥ 2 боковых отведениях I, aVL, V₅-V₆ (рис. 2, 3 А). При этом зубурина в септальных отведениях была единичной находкой. В то же время в нижних отведениях зубурина комплекса QRS регистрировалась с частотой, сопоставимой с частотой ее регистрации в боковых отведениях: в отведении II ее можно было обнаружить у 74,1% больных, в отведении III — у 84,5% больных, в отведении aVF — 67,2% (рис. 3). Расщепление комплекса QRS в ≥ 2 нижних отведениях регистрировалось у 79,3% больных группы "TAVI" и было взаимосвязано с шириной комплекса QRS (коэффициент корреляции $r = 0,59$).

Поскольку острое развитие БЛНПГ после операции TAVI является результатом механического воздействия каркаса аортального клапана на верхние отделы проводящей системы сердца (пучок Гиса и его левую ножку), выявление у всех больных группы "TAVI" (100%) ЭКГ-признаков БЛНПГ, предложенных Strauss D. G., позволяет рассматривать эти признаки в качестве критериев диагностики проксимального типа БЛНПГ.

У всех пациентов группы "ДКМП" длительность комплекса QRS на ЭКГ превышала 130 мс для женщин и 140 мс для мужчин, форма комплекса QRS в отведении V₁ соответствовала QS или rS. В то же время морфология желудочковых комплексов, соответствующая критериям Strauss D. G., выявлялась реже, чем в группе "TAVI" (рис. 3 Б). Расщепленный с зубуриной или сглаженный комплекс QRS в ≥ 2 отведениях из боковых отведений I, aVL, V₅-V₆ отмечался у 18 (81,8%) пациентов. Наличие расщепления комплекса QRS в нижних отведениях регистрировалось приблизительно с той же частотой, как и в боковых, и составило 17 (77,2%) случаев для отведения II, 18 (81,8%) для отведения III и 16 (72,7%) в отведении aVF. В септальных отведениях V₁ и V₂ расщепление QRS было обнаружено всего у 2 (9,1%) пациентов. Таким образом, среди пациентов группы "ДКМП" положительные критерии Strauss D. G. [2] как признак проксимального типа БЛНПГ были выявлены всего лишь у 18 (81,8%) этой группы. А это значит, что у остальных 4 пациентов могли иметь место иные формы нарушения проведения по левой ножке пучка Гиса.

2. Результаты НИАК сердца

Анализ распространения электрической волны возбуждения был выполнен у 15 пациентов группы "TAVI" и у всех пациентов ($n = 22$) группы "ДКМП".

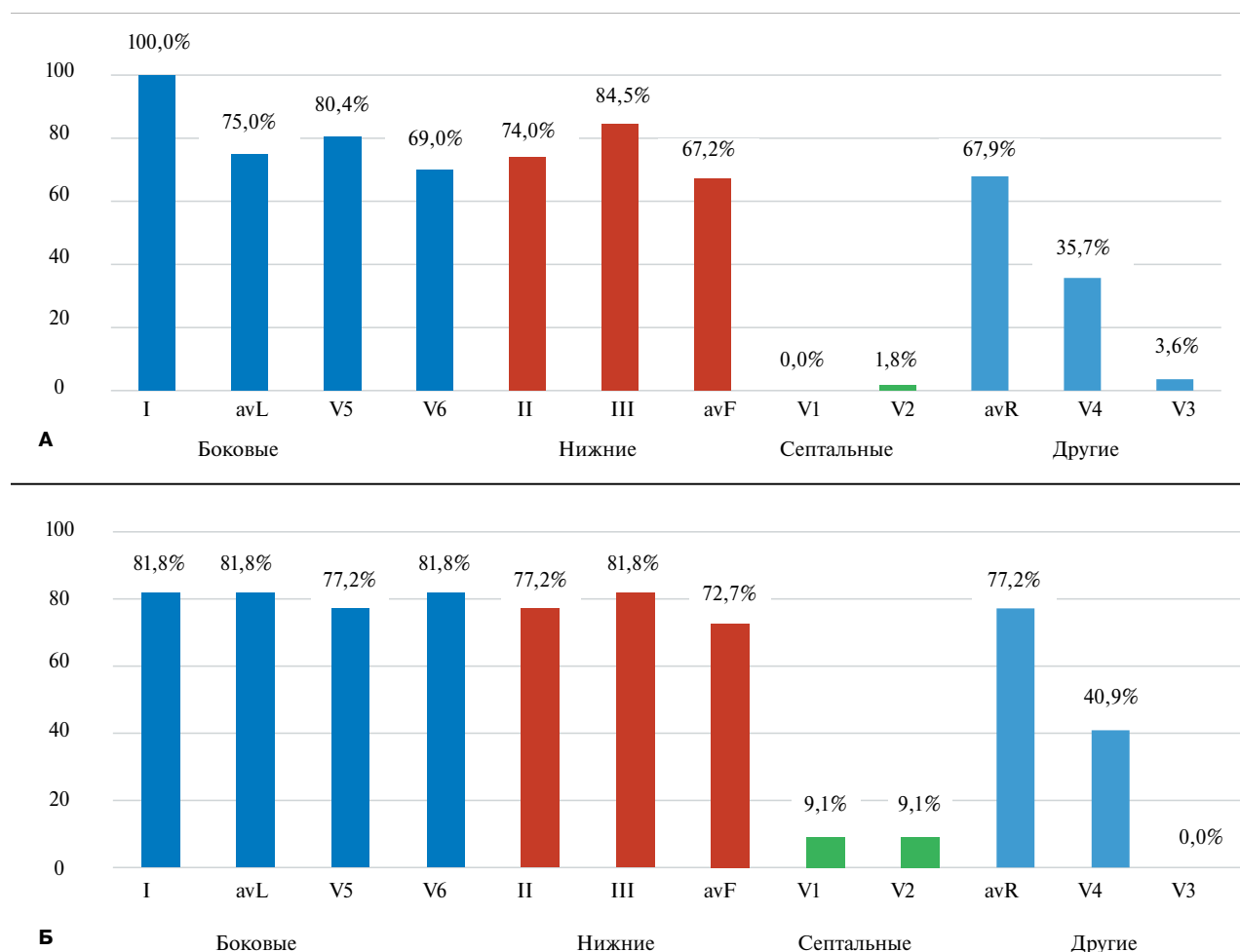


Рис. 3. Частота регистрации расщепленных/сглаженных комплексов QRS у пациентов, включенных в исследование. А — группа "TAVI", Б — "ДКМП".

При анализе эпи- и эндокардиальных моделей сердца пациентов групп "ДКМП" и "TAVI" не было обнаружено значимых отличий в параметрах активации ПЖ, но при этом были выявлены статистически значимые отличия во ВА ЛЖ (табл. 1). Пациенты группы "ДКМП" по сравнению с группой "TAVI" отличались значительно большим ВА ЛЖ как на эпикардиальных, так и на эндокардиальных моделях (93 [88; 106] мс vs 72 [64; 79] мс у группы "TAVI", $p=0,006$ и 117 [93; 133] vs 93 [73; 101] мс у группы "TAVI", $p=0,008$).

Данным НИАК соответствуют результаты сопоставления длительности комплекса QRS у пациентов обеих групп: пациенты группы "ДКМП" отличаются более широким комплексом ($177,8 \pm 20,4$ мс vs $153,5 \pm 14,5$ мс у пациентов группы "TAVI", $p=0,03$). Это наблюдение могло бы быть обусловлено большей массой миокарда у пациентов группы "ДКМП", способствующей замедленной активации ЛЖ. Однако наличие гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов группы "TAVI" за счет длительно существующего аортального порока сердца заставляет усомниться в этом предположении. Весьма вероятной

Таблица 1

Исходные параметры активации ПЖ и ЛЖ у больных групп "ДКМП" и "TAVI"

	Группа "ДКМП" (n=22)	Группа "TAVI" (n=15)	P-value
Ширина комплекса QRS, мс	177,8±20,4	153,5±14,5	0,03*
ВА ПЖ (эпи), мс	83 [66; 102]	80 [74; 85]	0,32
ВА ПЖ (эндо), мс	90 [73; 105]	82 [65; 89]	0,31
ВА ЛЖ (эпи), мс	93 [88; 106]	72 [64; 79]	0,006*
ВА ЛЖ (эндо), мс	117 [93; 133]	93 [73; 101]	0,008*
РВА	51 [39; 59]	44 [20; 52]	0,37

Примечания: данные представлены как n — абсолютное количество наблюдений, % — относительное количество наблюдений, Me — медиана, [25; 75] 25-й и 75-й перцентиль, * — статистическая значимость при значении $p < 0,05$.

Сокращения: ВА — время активации, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, РВА — разница времени активации, эпи — эпикардиальная поверхность, эндо — эндокардиальная поверхность, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, transcatheter aortic valve implantation.

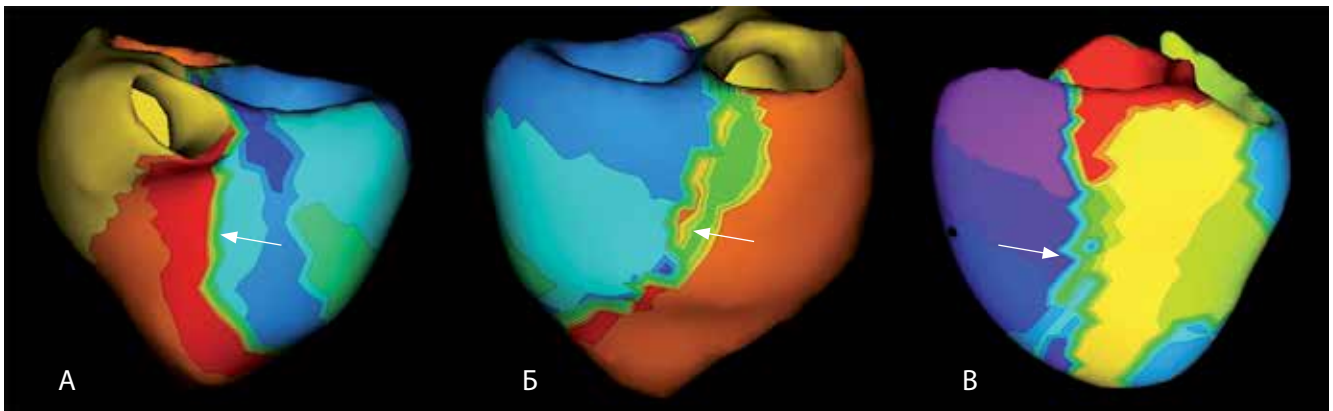


Рис. 4. Локализация линий блока проводений (указаны стрелкой) у пациентов обследованных групп по данным НИАК "Амикард". **А** — передне-перегородочная линия блока проведения у пациента группы "ТАВИ", **Б** — задне-боковая линия блока проведения у пациента группы "ТАВИ", **В** — боковая локализация линии блока проведения у пациента группы "ДКМП".

причиной большей длительности комплексов QRS у больных группы "ДКМП" является характерное для этой патологии диффузное изменение миокарда ЛЖ, приводящее к нарушению межклеточного сопряжения, что дополнительно способствует замедлению распространения электрической волны возбуждения.

В ходе анализа распространения волны возбуждения по миокарду ЛЖ на изохронных картах у всех пациентов группы "ТАВИ" были зарегистрированы линии блока проведения возбуждения. При этом локализация линии блока проведения была передне-перегородочной — у 5 (33%) пациентов (рис. 4 А) и задне-боковой — у 9 (60%) пациентов (рис. 4 Б). Сочетание передне-перегородочной и задне-боковой линии блока проведения определялось у еще 1 (7%) пациента группы "ТАВИ".

При оценке локализации линий блока проведения у пациентов группы "ДКМП" были получены более разнородные результаты. Помимо линий передне-перегородочной локализации — у 8 (36,4%) больных и задне-боковой локализации — у 7 (31,8%) больных, которые выявлялись в группе ТАВИ, у части пациентов этой группы "ДКМП" линия блока проведения располагалась в боковой области ЛЖ (3 случая, 13,6% больных, рисунок 4 В). В 2 случаях (9,1%) линия блока отсутствовала вовсе. Сочетание передне-перегородочной и задне-боковой линий было выявлено у 2 (9,1%) больных.

Определение локализации тПА миокарда явилось еще одним разделом данного фрагмента работы. При анализе изохронных карт 15 пациентов группы "ТАВИ" было выявлено сходное расположение зоны, соответствующей тПА миокарда ЛЖ. В 14 (93%) случаях группы "ТАВИ" тПА приходилась на зону, состоящую из 4 сегментов — базальных заднего или бокового или средних заднего и боковых (сегменты 5, 6, 11, 12 отмечены сине-фиолетовым цветом на рисунке 5 А, В). И только у 1 (7%) пациента группы "ТАВИ" тПА была смещена в средний передний и передне-перегородочный сегменты ЛЖ (сегменты

7, 8, отмеченные бежевым цветом на рисунке 2 В). Необходимо отметить, что лишь у этого, единственного из всех 15 пациентов группы "ТАВИ", подвергнутого НИАК, имелся длительный коронарный анамнез, включающий перенесенный инфаркт миокарда с формированием зоны нарушения локальной сократимости по нижней и задне-боковой стенкам ЛЖ.

Как и в группе "ТАВИ" у 14 из 22 (64%) пациентов группы "ДКМП" тПА наиболее часто выявлялась в задне-боковой зоне (задне-боковые сегменты 5, 6, 11, 12 отмечены сине-фиолетовым на рисунке 5 Б, Г). При этом в 8 (36%) случаях было обнаружено ее смещение от наиболее типичной, задне-боковой зоны. Среди этих больных в 2 (9%) случаях тПА располагалась в нижнем среднем сегменте (сегмент 10 на рисунке 5 Г). На нижний верхушечный, передние средний и верхушечный, боковой верхушечный и, собственно, верхушечный сегменты приходилось по 1 случаю (4,5%) (7, 13, 15, 16, 17 сегменты, указаны различными цветами на рисунке 5 Г).

Результаты НИАК, полученные в группе "ТАВИ", свидетельствуют о том, что распространение возбуждения у пациентов с проксимальным типом БЛНПГ имеет 2 характерные особенности: 1) локализация линии блока проведения в передне-перегородочной и задне-боковой зонах; и 2) расположение тПА в задне-боковых сегментах на базальном и среднем уровнях.

3. Общие результаты ЭКГ в 12 отведениях и НИАК. Формирование критериев проксимальной БЛНПГ

Совокупный анализ данных стандартной ЭКГ в 12 отведениях, а также анализ результатов НИАК у обследованных нами больных позволили выделить ряд признаков, которые могут рассматриваться в качестве диагностических критериев проксимальной БЛНПГ. Первую группу признаков формируют три ЭКГ-критерия, предложенные Strauss D. G.:

- (1) расширение комплекса QRS >130 мс у женщин и 140 мс у мужчин;
- (2) конфигурация комплекса QRS, соответствующая QS или rS в отведении V_1 ;

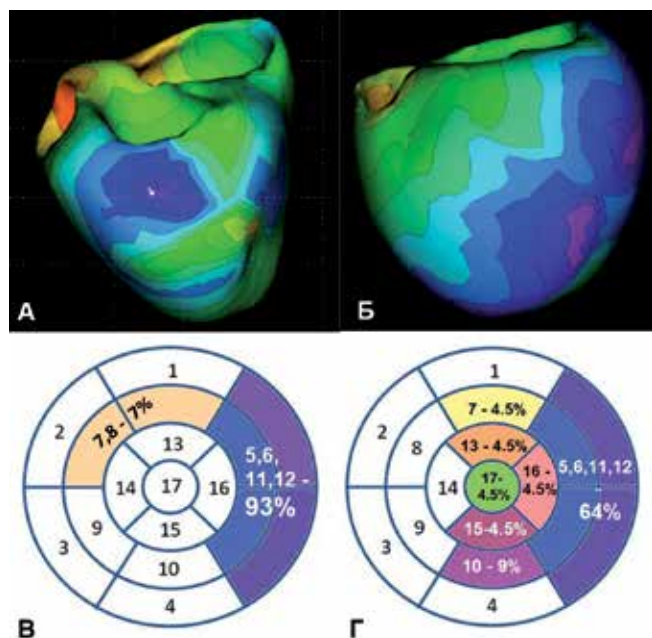


Рис. 5. А, Б — трехмерные изохронные карты, полученные с помощью НИАК "Амикард", демонстрирующие локализацию точки поздней активации (сине-фиолетовый цвет) в базальных и средних сегментах задне-боковой стенки у пациента группы "TAVI" (А) и группы "ДКМП" (Б). **В, Г** — посегментарное распределение точек поздней активации у всех пациентов группы "TAVI" (В) и "ДКМП" (Г).

Примечание: сине-фиолетовым цветом обозначены сегменты 5, 6, 11, 12 (боковой базальный, боковой средний, задний базальный и задний средний), в которых точка поздней активации располагалась наиболее часто. Другими цветами указаны сегменты с более редкой локализацией точки поздней активации (данные представлены как номер сегмента по Cerqueira M. D. [10] и процент больных с тПА, локализованной в этом сегменте). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(3) наличие зазубрины в ≥ 2 боковых (I, avL, V₅, V₆) отведениях.

Результаты НИАК формируют еще 2 дополнительных критерия:

(4) наличие линии блока проведения в передне-перегородочной или задне-боковой области;

(5) локализация точки поздней активации на базальном или среднем уровне задне-боковой стенки ЛЖ.

Использование разработанных нами 5 критериев в группе "ДКМП" позволило подтвердить проксимальный тип БЛНПГ у 13 из 22 больных (59% случаев). При этом необходимо еще раз отметить, что наличие рубцовых изменений миокарда даже у пациента с проксимальным типом БЛНПГ группы "TAVI" (представлено выше) искажает картину распространения волны возбуждения. Этот факт, а также гетерогенность расположения тПА и линии блока проведения у пациентов группы "ДКМП" послужили основанием для предположения о наличии взаимосвязи между характером распространения электрической волны возбуждения с одной стороны, и характером структурного состояния миокарда ЛЖ у этой категории

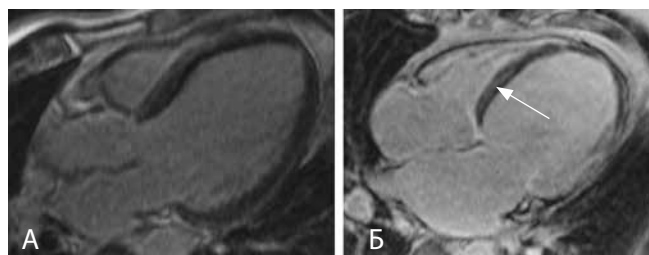


Рис. 6. Изображения МРТ сердца у пациентов группы ДКМП. **А** — отсутствие очагов ПК гадолиний содержащим препаратом, **Б** — интрамуральные очаги по типу "стрий" в МЖП (указано стрелкой).

больных — с другой. Для проверки данной гипотезы всем 22 больным группы "ДКМП" была выполнена МРТ сердца с внутривенным контрастированием.

4. Результаты МРТ сердца с поздним контрастированием у пациентов группы "ДКМП" и их сопоставление с данными НИАК

По данным МРТ сердца у 13 из 22 (59,1%) больных группы "ДКМП" зоны позднего контрастирования (ПК) содержащим гадолиний препаратом обнаружены не были (рис. 6 А). В то же время в 9 (40,9%) случаях регистрировались очаги ПК различного характера, включая интрамуральный, субэпикардиальный, а также трансмуральный. Необходимо отметить, что у 6 из 9 пациентов с очагами ПК было выявлено интрамуральное накопление контрастного препарата в МЖП по типу "стрий", что является характерным для ДКМП (рис. 6 Б) [13].

Несмотря на то, что линия блока проведения рассматривается на сегодняшний день в качестве функционального барьера распространению волны возбуждения, мы сопоставили данные НИАК пациентов группы "ДКМП" с данными о структуре ЛЖ по данным МРТ с внутривенным контрастированием. Было обнаружено, что локализация линии блока проведения в боковой области ЛЖ или ее отсутствие связано с наличием зон интрамурального позднего накопления контрастного препарата по данным МРТ, т.е. зон фиброза в МЖП по типу "стрий" (критерий Хи-квадрат = 6,92, $p=0,009$, критерий Крамера = 0,56). Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что у пациентов с ДКМП имеется связь наличия линий блока проведения возбуждения и их локализации с наличием и топографией структурного поражения миокарда, что было предположено в более ранних исследованиях [14].

Сопоставление локализации тПА по данным НИАК с данными МРТ также продемонстрировало, что смещение тПА связано как с наличием рубцовых изменений, как таковых (критерий Хи-квадрат = 9,35, $p=0,003$, критерий Крамера = 0,65), так и интрамуральных рубцовых изменений в МЖП (критерий Хи-квадрат = 13,9, $p<0,001$, критерий Крамера = 0,79).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что рубцовые изменения ЛЖ нару-

Таблица 2
Сопоставление исходных клинико-инструментальных характеристик у пациентов, ответивших и не ответивших на СРТ

	Пациенты, ответившие на СРТ (n=16, 73%)	Пациенты, не ответившие на СРТ (n=6, 27%)	P-value
Женщины, n (%)	8 (50)	2 (33,3)	0,23
Возраст, полных лет	59±7	53±13	0,077
Ширина комплекса QRS, мс	182±18	172±28	0,25
КДО до имплантации, мл	227 [170; 336]	318 [264; 341]	0,21
КСО до имплантации, мл	151 [117; 251]	231 [178; 280]	0,15
ФВ ЛЖ до имплантации, %	30,1 [25,8; 32,5]	27,4 [20; 29,5]	0,29

Примечания: данные представлены как n — абсолютное количество наблюдений, % — относительное количество наблюдений, Me — медиана, [25; 75] 25-й и 75-й перцентиль, * — статистическая значимость при значении $p < 0,05$.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

шают характер распространения электрического сигнала по миокарду желудочков, смещая локализацию тПА и линий блока проведения по данным НИАК.

5. Роль ЭКГ-критериев БЛНПГ и данных НИАК в формировании эффекта от проведения СРТ

Тип БЛНПГ с позиции разработанных нами критериев мы сопоставили с эффективностью СРТ у пациентов группы "ДКМП". Спустя 6 мес. после имплантации устройства эффект от СРТ был зарегистрирован у 16 (73%) больных группы "ДКМП". У всех этих пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ не менее, чем на 15% от исходного (151 [117,8; 253,3] мл исходно и 72,3 [56,3; 100,8] мл спустя 6 мес. СРТ, $p=0,0035$) и значительное повышение ФВ ЛЖ (от 30,1 [26,4; 32,5]% до 45,9 [42,3; 51,4]% через 6 мес. терапии, $p=0,0002$). Сопоставление основных исходных клинико-инструментальных показателей у под-

групп больных, ответивших и не ответивших на СРТ, не выявило каких-либо значимых различий (табл. 2).

Проведенный анализ выявил умеренную связь между наличием проксимальной БЛНПГ в соответствии с разработанными нами критериями и положительным эффектом от СРТ (критерий Хи-квадрат = 5,46, $p=0,02$, критерий Крамера = 0,5). Наряду с этим, другой характерный для больных ДКМП критерий, а именно локализация тПА в задне-боковых сегментах, была в большей степени связана с эффектом от СРТ (критерий Хи-квадрат = 9,1, $p=0,003$, критерий Крамера = 0,64). Дополнительно проведенный анализ продемонстрировал статистическую значимость предложенных критериев проксимальной БЛНПГ в предопределении эффекта от СРТ (ОШ составило 15,0, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,32-169,9, $p=0,002$), благоприятное соотношение чувствительности и специфичности (75 и 83,3%, соответственно) (табл. 3). Кроме того, характерная локализация точки ПА в задне-боковых сегментах оказалась также значима для прогнозирования эффекта от СРТ (ОШ = 30,0, 95% ДИ: 2,14-421,14, $p=0,0001$, чувствительность 93,8, специфичность 66,7%), в то время как локализация линий блока проведения и ЭКГ-критерии БЛНПГ по Strauss D. G. оказались менее значимыми. Необходимо отметить, что в ходе данного анализа была также выявлена тесная взаимосвязь наличия эффекта от СРТ и отсутствия накопления контраста по типу "стрии" по данным МРТ в МЖП (ОШ = 8,67, 95% ДИ: 1,05-71,57, $p=0,03$; чувствительность 81,3%, специфичность 66,7%) (табл. 4).

Обсуждение

Повышение доли пациентов, отвечающих на проведение СРТ положительными результатами, продолжает оставаться на сегодняшний день актуальной задачей. Ее решение видится в усовершенствовании критериев отбора пациентов с потенциально высокой эффективностью проведения этой методики. Работа Upadhyay GA, et al. [6] позволила предположить, что такими пациентами являются пациен-

Таблица 3

Диагностическая ценность критериев в предопределении эффекта от СРТ

	ОШ	95% ДИ	P-value	Чувствительность, %	Специфичность, %
Отсутствие очагов ПК по данным МРТ	4,4	0,66-32,5	0,28	68,8	66,7
Отсутствие интрамурального фиброза ("стрии") в межжелудочковой перегородке по данным МРТ	8,67	1,05-71,57*	0,03	81,3	66,7
Характерная локализация тПА по данным НИАК	30,0	2,14-421,14*	0,0001	93,8	66,7
Характерная локализация линий блока проведения по данным НИАК	4,3	0,56-33,13	0,38	81,3	50,0
Наличие трех критериев Strauss D. G.	3,5	0,37-33,3	0,32	87,5	33,3
Наличие сформулированных в ходе исследования 5 критериев проксимальной блокады	15,0	1,32-169,9*	0,002	75	83,3

Примечание: * — указаны признаки, статистически значимо влияющие на эффект от СРТ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, МРТ — магнитно-резонансная томография, НИАК — неинвазивное активационное картирование, ОШ — отношение шансов, ПК — позднее контрастирование, тПА — точка поздней активации.

Таблица 4

Частота регистрации исследуемых феноменов
в группах "TAVI" и "ДКМП"

	Группа "TAVI" (n=15)	Группа "ДКМП" (n=22)
Характерная локализация тПА по данным НИАК	14 (93%)	14 (64%)
Характерная (передне-перегородочная и/или задне-боковая) локализация линий блока проведения по данным НИАК	15 (100%)	17 (77%)
Наличие критериев БЛНПГ Strauss D. G.	15 (100%)	18 (81,8%)
Наличие сформулированных в ходе исследования 5 критериев проксимальной блокады	14 (93%)	13 (59%)

Примечания: данные представлены как n — абсолютное количество наблюдений, % — относительное количество наблюдений.

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НИАК — неинвазивное активационное картирование, тПА — точка поздней активации, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, transcatheter aortic valve implantation.

ты с БЛНПГ проксимального типа. В связи с этим нами и рядом других исследователей [15, 16] были предприняты попытки разработать неинвазивные критерии проксимальной БЛНПГ. В работе Calle S, et al. [15] в 2021г для достижения этой цели впервые были обследованы пациенты с БЛНПГ, возникшей после операции TAVI. В результате анализа данных поверхностной ЭКГ в 12 отведениях, исследователями было сформулировано 4 основных и 1 вспомогательный критерий проксимальной БЛНПГ, которые включали ширину комплекса QRS >120 мс, форму комплекса QRS в виде QS или rS в отведении V_1 и отсутствие зубца Q в отведениях V_5 - V_6 , а также наличие расщепленного или сглаженного комплекса QRS в ≥ 2 боковых отведениях при направлении оси сердца влево или вверх. В 2022г группой отечественных исследователей была предпринята еще одна попытка разработки ЭКГ-критериев проксимальной блокады уже на группе пациентов с БЛНПГ, возникшей после септальной миоэктомии по поводу обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии. В качестве критериев проксимальной блокады авторы предложили наличие зазубрины/сглаженности в середине комплекса QRS как минимум в двух из отведений I, aVL, V_1 - V_2 , V_5 - V_6 , отсутствие зубца q в отведениях V_5 - V_6 и дискордантный зубец T как минимум в двух из отведений I, aVL, V_5 , V_6 , а также ширину комплекса QRS ≥ 120 мс [16]. Однако ни первая, ни вторая группа исследователей не оценивала значимости предложенных критериев для достижения эффекта от проведения СРТ. Кроме того, продолжительность комплекса QRS, превышающая 120 мс, сформулированная в критериях указанных авторов [15, 16], вызывает безусловное сомнение в ее пригодности для прогнозирования эффективности СРТ, т.к. результаты крупных исследований [3] неоспоримо свидетельствуют о возможности достижения максимального эффекта от СРТ лишь при ширине комплекса QRS ≥ 150 мс. На основании анализа результатов поверхностной ЭКГ и НИАК, выполненных больным с БЛНПГ, возникшей после операции TAVI, нами были предложены собственные критерии БЛНПГ проксимального типа. Согласно нашим данным у 100% больных группы "TAVI" на ЭКГ были выявлены критерии БЛНПГ по Strauss D. G. [4], что позволило включить их во вновь разработанные критерии. Кроме того, помимо данных поверхностной ЭКГ, в предложенные нами критерии был включен ряд характерных признаков, обнаруженных у этих больных при проведении НИАК: наличие линии блока проведения в передне-перегородочной или задне-боковой области и локализация тПА на базальном или среднем уровне задне-боковой стенки ЛЖ. Проведенный анализ диагностической ценности разработанных нами критериев проксимальной БЛНПГ на относительно небольшой группе па-

циентов с СРТ продемонстрировал хорошее соотношение чувствительности и специфичности (75 и 83,3%, соответственно). Наряду с этим возможными предикторами эффекта от СРТ оказались отдельно взятая характерная локализация тПА в задне-боковых сегментах (чувствительность 93,8%, специфичность 66,7%) и отсутствие накопления контрастного препарата в МЖП по данным МРТ (чувствительность 81,3%, специфичность 66,7%). Объяснить полученные результаты можно исходя из того факта, что помимо проксимального характера БЛНПГ, необходимым условием достижения обратного ремоделирования сердца является наличие достаточного объема жизнеспособного миокарда. Хорошо известно, что наличие фиброзной ткани, ее локализация, а также объем являются важными детерминантами, предопределяющими эффективность СРТ [17]. Результаты выполненного ранее в нашем учреждении исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с неишемической ДКМП эффективность СРТ напрямую связана с массовой долей фиброзной ткани [18]. Гетерогенность ткани миокарда ЛЖ, возникающая за счет рубцовых изменений любой этиологии, может искажать характер распространения электрической волны возбуждения, что убедительно продемонстрировало и наше исследование. Так, смещение тПА у одного пациента группы "TAVI" (7%) и 8 (36%) больных группы "ДКМП", а также смещение или полное отсутствие линий блока проведения у 5 (23%) группы "ДКМП" оказалось напрямую связано с наличием интрамурального фиброза в МЖП по типу "стрии". При этом известно, что смещение тПА, обусловленное фиброзом, от целевой позиции электрода для стимуляции ЛЖ в задне-боковой зоне предопределяет заведомый неуспех СРТ [10, 19].

Ограничения исследования. Оценка чувствительности и специфичности разработанных критериев

проксимальной блокады в ходе данного исследования проводилась на небольшой группе больных ишемической ДКМП и проводимой СРТ, что ограничивает силу проведенного исследования. Изучение диагностической значимости критериев проксимальной БЛНПГ на большей популяции больных СРТ позволило бы с большей точностью определить чувствительность и специфичность, а также их взаимодействие с остальными факторами, предопределяющими эффект от СРТ.

Заключение

В ходе нашего исследования на основании анализа ЭКГ и НИАК у больных с БЛНПГ, возникшей после транскатетерной имплантации аортального клапана, разработаны диагностические критерии проксимальной БЛНПГ. Эти критерии продемон-

стрировали тесную связь с положительным эффектом от СРТ. Однако наше исследование свидетельствует о том, что наличие БЛНПГ проксимального характера является лишь одним из факторов, предопределяющим эффективность СРТ. Кроме того, рассматривать эффективность СРТ только с позиций типов БЛНПГ, на наш взгляд, не вполне правильно. "Истинная", "типичная" или "проксимальная" БЛНПГ может маскировать на ЭКГ значимые структурные изменения миокарда, которые, в свою очередь, видоизменяют процессы распространения возбуждения в миокарде, препятствуя достижению успеха от проведения СРТ.

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

Литература/References

1. Steffel J, Milosevic G, Hurlimann A, et al. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronization therapy: "real world" experience from a single tertiary care centre. *Heart*. 2011;97(20):1668-74. doi:10.1136/heartjnl-2011-300222.
2. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
3. Van Deursen CJM, Blaauw Y, Witjens MI, et al. The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(2):202-11. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.01.007.
4. Kashtanova SYu, Mironova NA, Gupalo EM, et al. Assessment of myocardial electrical dyssynchrony by noninvasive activation mapping and its role in achieving the success of cardiac resynchronization. *Kardiologiya*. 2019;59(4S):21-32. (In Russ.) Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Шитов В. Н. и др. Комплексная оценка электрокардиографических и эхокардиографических параметров у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в прогнозировании успеха сердечной ресинхронизирующей терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):76-83. doi:10.26442/00403660.2018.12.000012.
5. Kuznetsov VA, Malishevskii LM, Todosiychuk VV, et al. Association of left bundle branch block definitions with response to cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(7):78-85. (In Russ.) Кузнецов В. А., Малишевский Л. М., Тодосийчук В. В. и др. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2020;60(7):78-85. doi:10.18087/cardio.2020.7n785.
6. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns: Mechanistic Evidence of Left Intrahisian Block Circumvented by His Bundle Pacing. *Circulation*. 2019;139:1876-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648.
7. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
8. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93. doi:10.1056/NEJMoa1210356.
9. Zubarev SV, Chmelyevsky MP, Budanova MA, et al. Non-invasive electrophysiological mapping of the patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the role of left ventricular lead position. *Translational Medicine*. 2016;3(3):7-16. (In Russ.) Зубарев С. В., Чмелевский М. П., Буданова М. А. и др. Неинвазивное электрофизиологическое картирование и эффект от кардиоресинхронизирующей терапии: роль позиции левожелудочкового электрода. *Трансляционная медицина*. 2016;3(3):7-16.
10. Kashtanova SYu, Mironova NA, Gupalo EM, et al. Assessment of myocardial electrical dyssynchrony by noninvasive activation mapping and its role in achieving the success of cardiac resynchronization. *Kardiologiya*. 2019;59(4S):21-32. (In Russ.) Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Гупало Е. М. и др. Оценка электрической диссинхронии миокарда с помощью неинвазивного активационного картирования и ее роль в достижении успеха проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2019;59(4S):21-32. doi:10.18087/cardio.2613.
11. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. doi:10.1161/hc0402.102975.
12. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, et al. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(24):2435-43. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.093.
13. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363.
14. Varma N, Ploux S, Ritter P, et al. Noninvasive Mapping of Electrical Dyssynchrony in Heart Failure and Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2015;7(1):125-34. doi:10.1016/j.ccep.2014.11.012.
15. Calle S, Coeman M, Demolder A, et al. Aortic valve implantation-induced conduction block as a framework towards a uniform electrocardiographic definition of left bundle branch block. *Neth Heart J*. 2021;29(12):643-53. doi:10.1007/s12471-021-01565-8.
16. Malishevskiy LM, Zubarev SV, Gurschenkov AV, et al. Analysis of electrocardiographic signs in hypertrophic cardiomyopathy before and after septal myectomy. New criterion for proximal left bundle branch block. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5110. (In Russ.) Малишевский Л. М., Зубарев С. В., Гуршенков А. В. и др. Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миэктомии. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5110. doi:10.15829/1560-4071-2022-5110.
17. White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1953-60. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.046.
18. Stukalova OV, Mironova NA, Utsumueva MD, et al. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various origin depending on the structural myocardial injury in cardiac magnetic resonance imaging. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;12(22):22-32. (In Russ.) Стукалова О. В., Миронова Н. А., Уцумева М. Д. и др. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Российский кардиологический журнал*. 2019;12(22):22-32. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-22-32.
19. Utsumueva MD, Mironova NA, Stukalova OV, et al. Localization of the left ventricular localization of the left ventricular myocardial scarring and its electrical activation in patients with heart failure and different response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(3):5-14. (In Russ.) Уцумева М. Д., Миронова Н. А., Стукалова О. В. и др. Топография структурного поражения миокарда левого желудочка и последовательность его электрической активации при различной эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2019;26(3):5-14. doi:10.35336/VA-2019-3-5-14.

Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска

Абраменко Е. Е., Рябова Т. Р., Ёлгин И. И., Рябов В. В.

Цель. Оценить диагностическую точность стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре для выявления обструктивной коронарной болезни сердца (обКБС) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) низкого риска.

Материал и методы. В исследование включено 95 пациентов, возраст 53 (46; 63) года, 58% мужчин, госпитализированных в отделение регионального сосудистого центра с диагнозом ОКСбпST, с низким риском. Не включались больные с известной ишемической болезнью сердца, нарушением сократимости левого желудочка в покое. В течение госпитализации им проведена стресс-ЭхоКГ на горизонтальном велоэргометре согласно стандартной методике проведения и интерпретации и инвазивная или неинвазивная коронарная ангиография (КАГ). Все значения коронарной обструкции $\geq 70\%$ верифицированы методом инвазивной КАГ. Оценка ревааскуляризации миокарда носила наблюдательный характер.

Результаты. Все пациенты имели нормальные структурно-функциональные показатели сердца в покое. Нежелательные явления при проведении тестов не регистрировались. Результат стресс-ЭхоКГ по критерию нарушенной локальной сократимости (НЛС) был положительным у 9 (16%), отрицательным — у 28 (49%), незавершенным симптом-лимитированным — у 20 (35%) больных. Стеноз коронарных артерий $\geq 50\%$ выявлен в 78/78 случаях в подгруппе с положительным результатом, у 29/11% — с отрицательным, 30/10% — с недиагностическим. Связь НЛС со стенозированием $\geq 70\%$ была выше — отношение шансов 30,1 (4,9; 186,5) vs 8,5 (1,6; 46,1) для стенозов $\geq 50\%$. Показатели диагностической точности определены для стенозов $\geq 70\%$: чувствительность 70%, специфичность 93%, предсказательное значение положительного результата 78%, отрицательного — 89%, общая точность 86%.

Заключение. Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с ОКСбпST низкого риска безопасна и выполнима. Метод имеет умеренную чувствительность и положительное предсказательное значение и высокие показатели специфичности, отрицательного предсказательного значения и общей точности для выявления анатомически значимых стенозов коронарных артерий. В структуре результатов существенна доля (35%) незавершенных по частоте сердечных сокращений симптом-лимитированных тестов, характеризующихся наименьшей частотой обструктивного атеросклероза.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, острый коронарный синдром, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность заведующему отделением неотложной кардиологии № 1, НИИ Кардиологии Томского НИМЦ

Демьянову Сергею Витальевичу за вклад в систематизацию количественных показателей работы отделения, характеризующих структуру совокупности госпитализированных пациентов.

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

Абраменко Е. Е.* — м.н.с., отделение неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3763-945X, Рябова Т. Р. — с.н.с., лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследования, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Ёлгин И. И. — врач функциональной диагностики, отделение неотложной кардиологии, ORCID: 0009-0006-6793-9831, Рябов В. В. — зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

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

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, КАГ — коронарная ангиография, КТ-КАГ — неинвазивная компьютерная коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, НЛС — нарушение локальной сократимости, обКБС — обструктивная коронарная болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, САД — систолическое артериальное давление, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 23.03.2023

Рецензия получена 05.06.2023

Принята к публикации 25.06.2023



Для цитирования: Абраменко Е. Е., Рябова Т. Р., Ёлгин И. И., Рябов В. В. Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5409. doi:10.15829/1560-4071-2023-5409. EDN WQBIRS

Diagnostic value of exercise stress echocardiography on a horizontal cycle ergometer in patients with low-risk non-ST elevation acute coronary syndrome

Abramenko E. E., Ryabova T. R., Yolgin I. I., Ryabov V. V.

Aim. To evaluate the diagnostic accuracy of exercise stress echocardiography on a horizontal cycle ergometer for the detection of obstructive coronary artery disease (CAD) in patients with low-risk non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS).

Material and methods. The study included 95 patients aged 53 (46; 63) years (men, 58%), hospitalized in the regional vascular center with low-risk NSTEMI-ACS. Patients with known CAD, impaired resting left ventricular contractility were not

included. During hospitalization, standard stress echocardiography on a horizontal cycle ergometer and invasive or non-invasive coronary angiography (CAG) were performed. All values of coronary obstruction $\geq 70\%$ were verified by invasive CAG. The assessment of myocardial revascularization was observational.

Results. All patients had normal structural and functional cardiac parameters at rest. No adverse events were recorded during the tests. The result of stress echocardiography according to impaired local contractility (ILC) criterion was

positive in 9 (16%), negative in 28 (49%), incomplete symptom-limited in 20 (35%) patients. Coronary artery stenosis $\geq 50\%$ / $\geq 70\%$ was detected in 78/78% of cases in the subgroup with a positive result, in 29/11% — with a negative result, 30/10% — with a non-diagnostic result. The association of ILC with stenosis $\geq 70\%$ was higher, with an odds ratio of 30,1 (4,9; 186,5) vs 8,5 (1,6; 46,1) for stenosis $\geq 50\%$. There were following diagnostic accuracy for stenosis $\geq 70\%$: sensitivity — 70%, specificity — 93%, positive predictive value — 78%, negative predictive value — 89%, overall accuracy — 86%.

Conclusion. Exercise stress echocardiography on a horizontal cycle ergometer in patients with low-risk NSTEMI-ACS patients is safe and feasible. The method has moderate sensitivity and positive predictive value and high specificity, negative predictive value and overall accuracy for the detection of anatomically significant coronary artery stenosis. In the structure of results, there is a significant proportion (35%) of symptom-limited tests incomplete due to heart rate, characterized by the lowest incidence of obstructive atherosclerosis.

Keywords: stress echocardiography, acute coronary syndrome, non-ST-elevation acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The team of authors are grateful to Sergey Vitalievich Demyanov, Head of the Department of Emergency Cardiology № 1 (Cardiology

Research Institute, Tomsk National Research Medical Center) for contribution to the systematization of quantitative information of the department's work that characterize the structure of hospitalized patients.

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

Abramenko E. E. * ORCID: 0000-0003-3763-945X, Ryabova T. R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Yolgina I. I. ORCID: 0009-0006-6793-9831, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author: lennyaltay@gmail.com

Received: 23.03.2023 **Revision Received:** 05.06.2023 **Accepted:** 25.06.2023

For citation: Abramenko E. E., Ryabova T. R., Yolgina I. I., Ryabov V. V. Diagnostic value of exercise stress echocardiography on a horizontal cycle ergometer in patients with low-risk non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5409. doi:10.15829/1560-4071-2023-5409. EDN WQBIRS

Ключевые моменты

- При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST низкого риска и ранее не верифицированной ишемической болезни сердца отмечается невысокая частота обструктивного коронарного атеросклероза.
- В трети случаев стенозы коронарных артерий ($\geq 70\%$) функционально незначимы по данным оценки нарушений локальной сократимости стресс-теста. Стресс-эхокардиография с высокой диагностической точностью позволяет исключить обструктивную коронарную болезнь сердца.

Стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) показана для визуализации ишемии миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) низкого риска и отбора пациентов для проведения инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ) [1]. Положительный результат стресс-теста по критерию индуцированного нарушения локальной сократимости (НЛС) миокарда имеет достаточную чувствительность (80%) и специфичность (83%) для выявления обструктивной коронарной болезни сердца (обКБС), однако данные значения получены для пациентов с хроническим коронарным синдромом [2, 3]. Опыт применения стресс-ЭхоКГ при ОКСбпST ограничен небольшим количеством зарубежных исследований [4-10]. Авторы публикаций выбирали цели, придерживаясь селективной инвазивной стратегии, поэтому исследования были направлены в основном на определе-

Key messages

- In non-ST elevation acute coronary syndrome of low risk and previously unverified coronary artery disease (CAD), there is a low incidence of obstructive CAD.
- In a third of cases, coronary artery stenosis ($\geq 70\%$) are functionally insignificant according local contractility stress assessment. Stress echocardiography makes it possible to rule out obstructive CAD with high diagnostic accuracy.

ние эффективности исключения ишемии миокарда у больных ОКС. Анализ тематических статей показывает, что не всем пациентам с положительным результатом стресс-теста проводилась иКАГ, а процент больных с верифицированной обКБС, которым выполнялась реваскуляризация, еще ниже.

Исследования, представляющие полную аналитическую характеристику диагностической эффективности метода, отличаются малым числом участников, неоднородностью критериев включения и значительным разбросом полученных значений. К примеру, Durand E, et al. сообщают о низкой специфичности (47%) и предсказательной ценности как положительного, так и отрицательного результата для обКБС (50% и 52%), что лишает значимости метод как инструмент отбора больных для проведения реваскуляризации [9]. С другой стороны, по данным Heitner JF, et al., специфичность и отрицательное предсказательное значение превышали 90% [4].

Кроме того, тесты с физической нагрузкой обычно выполнялись на тредмиле и имели методические

особенности в виде необходимости быстрой (в течение 1 мин после прекращения нагрузки) оценки НЛС. Тесты с добутином, как правило, проводились пациентам, неспособным выполнить физическую нагрузку, что отражает тяжесть их состояния. Эффективность стресс-ЭхоКГ на горизонтальном велоэргометре (стресс-агент, освобождающий от указанных выше ограничений) при ОКСбпСТ низкого риска не определена.

Цель — оценить диагностическую точность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре для выявления обКБС у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 222 от 21.12.2021). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Пациенты. В двунаправленное сплошное исследование включены пациенты, госпитализированные с диагнозом ОКСбпСТ в отделение неотложной кардиологии регионального сосудистого центра в период с декабря 2020 по декабрь 2022гг. Выборку составили пациенты с острой болью в груди (класс IV или IIIB по Braunwald), нормальной или недиагностической электрокардиограммой (ЭКГ), нормальным уровнем тропонина I, стратифицированные в группу низкого риска [1]. В срок до проведения стресс-теста у пациентов не рецидивировала боль в груди, не регистрировались динамические изменения на ЭКГ и превышение верхнего предела уровня тропонина I. Критерии невключения в исследование: известная ишемическая болезнь сердца (ИБС) (перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация, известный атеросклероз коронарных артерий по данным иКАГ/мультиспиральной компьютерной томографии-КАГ или положительный результат ранее выполнявшегося стресс-теста на ишемию миокарда), НЛС или снижение фракции выброса (ФВ) в покое, плохое акустическое окно, несинусовый ритм, атриовентрикулярная блокада II/III степени, желудочковая тахикардия, тяжелые клапанные пороки, хрупкость пациента и ограничение подвижности суставов.

Стресс-ЭхоКГ. Стресс-ЭхоКГ на горизонтальном велоэргометре проводилась на ультразвуковом аппарате Phillips Affinity 70 (США) и стресс-системе CASE (США) в режиме нагрузки со стартом с 25 Вт и ступенями величиной 25 Вт с длительностью по 2 мин [2]. На каждой ступени нагрузки выполнялась запись серии ультразвуковых видеоизображений и измерение артериального давления (АД).

Мониторинг ЭКГ в 12 отведениях был непрерывным. Тест завершался при выявлении зон НЛС или достижении стандартных критериев прекращения: субмаксимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) (85% от максимальной ЧСС, определявшейся как 220 — возраст, лет), неадекватный прирост АД (систолическое АД (САД) ≥ 230 мм рт.ст., диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.), провокация желудочковой аритмии или гемодинамически нестабильной наджелудочковой тахикардии, депрессия ≥ 2 мм или подъем сегмента ST ЭКГ, лимитирующие симптомы (боль в груди или одышка).

Проводилась визуальная полуколичественная оценка НЛС со стандартной градацией (1 балл — нормокинез, 2 — гипокинез, 3 — акинез, 4 — дискинез) в 16-сегментной модели миокарда левого желудочка (ЛЖ). Объемы ЛЖ оценивались в В-режиме методом Симпсона. Амплитуда отклонения сегмента ST измерялась на расстоянии 80 мс (на фоне тахикардии — 60 мс) от точки J, места перехода зубца S в сегмент ST [2].

Результат стресс-теста расценивался как положительный при появлении НЛС ≥ 2 смежных сегментов миокарда, отрицательный — при достижении субмаксимальной ЧСС и отсутствии НЛС. В остальных случаях — как незавершенный симптом-лимитированный. Результаты тестов, завершенных досрочно по причинам мышечной усталости и отказа продолжать нагрузку, были исключены из дальнейшего анализа.

Коронарная ангиография. Всем пациентам выполнялась оценка коронарной анатомии. При проспективном формировании выборки (с января 2022г по декабрь 2022г) метод анатомической визуализации выбирался в соответствии с результатом стресс-ЭхоКГ и данными динамического наблюдения. При выявлении НЛС — иКАГ, в отсутствие НЛС, по решению лечащего врача, иКАГ или компьютерная томографическая коронарная ангиография (КТ-КАГ). Известно, что КТ-КАГ характеризуется высоким отрицательным предсказательным значением для обКБС [9], поэтому исключение стенозирующего поражения сосудов по КТ-КАГ допускалось соответствующим оценке методом иКАГ. В рамках ретроспективного набора (2020–2021гг) в исследование включены больные, которым в индексную госпитализацию проводилась стресс-ЭхоКГ и иКАГ/КТ-КАГ в любой последовательности.

Реваскуляризация. Оценка реваскуляризации миокарда у больных носила наблюдательный характер, поэтому отражает рутинную практику специализированного сосудистого центра, модифицированную внедрением в алгоритм диагностики стресс-ЭхоКГ. Тактика лечения КБС, включая выбор метода — стентирование (чрескожное коронарное вмешательство) или коронарное шунтирование (аорто-

Таблица 1

Клиническая и инструментальная характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты	Результат стресс-теста		
		Положительный	Отрицательный	Симптом-лимитированный
Количество	57	9 (16%)	28 (49%)	20 (35%)
Возраст, лет	53 (46; 62)	53 (52; 59)	51 (47; 62)	51 (43; 64)
Мужской пол	33 (58%)	6 (67%)	18 (64%)	9 (45%)
Индекс массы тела, кг/м ² *	29 (25; 32)	25 (24; 27)	28 (24; 30)	29 (28; 33)
Курение сейчас или <5 лет назад	25 (44%)	4 (44%)	14 (50%)	7 (35%)
Дислипидемия	45 (79%)	8 (89%)	20 (71%)	17 (85%)
Сахарный диабет	5 (9%)	1 (11%)	2 (7%)	2 (10%)
Гипертоническая болезнь	50 (88%)	7 (78%)	23 (82%)	20 (100%)
Риск GRACE, баллов	90 (73; 110)	90 (79; 106)	91 (71; 115)	90 (70; 101)
ПТВ ИБС, %	22 (16; 32)	32 (16; 32)	22 (16; 32)	22 (15; 28)
Время нагрузки, мин	8,1 (5,6; 11,2)	6,4 (5,5; 7,2)	10,1 (5,9; 11,3)	8,1 (5,9; 11,3)
ЧСС в покое, уд./мин	68 (60; 75)	63 (61; 75)	72 (61; 81)	66 (60; 73)
ЧСС пик, уд./мин*	133 (122; 142)	130 (120; 136)	143 (135; 148)	125 (111; 132)
САД в покое, мм рт.ст.	125 (119; 136)	125 (106; 126)	125 (118; 132)	130 (122; 139)
САД, пик, мм рт.ст.	193 (174; 213)	187 (162; 201)	190 (176; 198)	220 (176; 238)
КДИ ЛЖ в покое, мл/м ²	47 (44; 53)	47 (45; 53)	47 (43; 56)	50 (46; 54)
ФВ ЛЖ в покое, %*	63 (58; 66)	62 (59; 64)	64 (62; 68)	58 (56; 61)
Δ ФВ ЛЖ, %*	6 (1; 12)	0 (-9; 4)	6 (1; 11)	11 (4; 13)
Δ иНЛС	—	0,31 (0,12; 0,50)	—	—
Депрессия сегмента ST ≥1 мм*	27 (47%)	8 (89%)	14 (50%)	5 (25%)
Индукированная стенокардия*	18 (32%)	9 (100%)	5 (18%)	5 (25%)
Стеноз КА ≥50%*	21 (37%)	7 (78%)	8 (29%)	6 (30%)
Стеноз КА ≥70%*	12 (21%)	7 (78%)	3 (11%)	2 (10%)
иКАГ	21 (37%)	9 (100%)	7 (25%)	5 (25%)
Реваскуляризация	13 (23%)	7 (78%)	4 (14%)	2 (10%)

Примечание: * — статистически значимое различие, $p < 0,05$.

Сокращения: иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, КА — коронарные артерии, КДИ ЛЖ — конечно-диастолический индекс левого желудочка, ПТВ ИБС — предтестовая вероятность ишемической болезни сердца по шкале "CAD clinical", САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, Δ ФВ ЛЖ изменение фракции выброса левого желудочка, Δ иНЛС — изменение индекса нарушений локальной сократимости.

коронарное шунтирование — маммарокоронарное шунтирование — определялась кардиокомандой, состоявшей из лечащего врача и ангиохирурга/сосудистого хирурга.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы JASP. Различия в 3 независимых подгруппах определялись по критерию Краскела-Уоллиса. Параметры диагностической эффективности: чувствительность, специфичность, предсказательные значения и общая точность рассчитывались с помощью кросс-табуляции. Оценка силы взаимосвязи величин выражена отношением шансов. Пороговый уровень значимости для статистических выводов — 0,05. Данные представлены в виде медианы и межквартирного интервала — Ме (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) или абсолютного числа (%), для отношения шансов — в виде значения и границ 95% доверительного интервала.

Результаты

Схема исследования представлена на рисунке 1.

Нежелательных явлений при проведении стресс-ЭхоКГ выявлено не было. По причине мышечной усталости и отказа продолжать нагрузку завершено 28 (29%) тестов. Другими лимитирующими нагрузку симптомами и признаками были достижение верхнего предела САД (44%), одышка (22%), депрессия сегмента ST ≥2 мм (17%), некардиальные симптомы (11%), индуцированная аритмия (6%). В окончательный анализ стресс-ЭхоКГ включено 57 пациентов, 11 (19%) из них были отобраны ретроспективно (табл. 1).

У больных с истинно-положительным результатом стресс-ЭхоКГ визуализировано НЛС от 3 до 7 сегментов миокарда ЛЖ, их локализация соответствовала бассейну кровоснабжения пораженных артерий. В 100% случаев у этих больных регистрировался недостаточный прирост или снижение ФВ ЛЖ, индуцирована депрессия сегмента ST ≥1 мм и стенокардия.

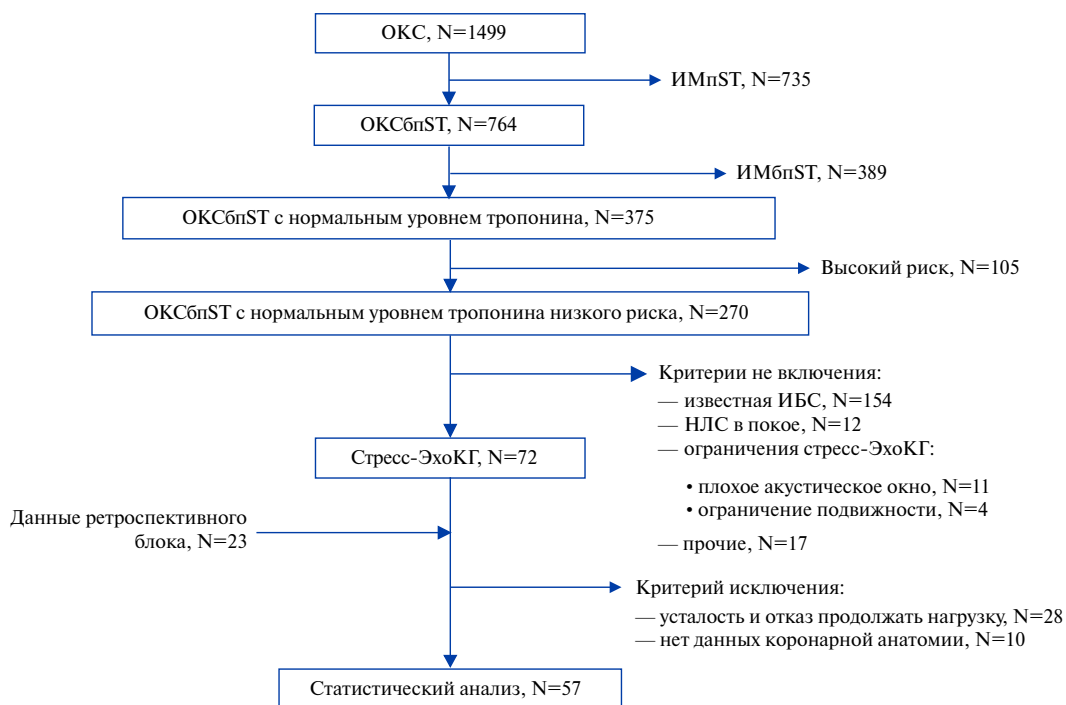


Рис. 1. Диаграмма исследования.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НЛС — нарушение локальной сократимости, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография.

У 2 (22%) пациентов с положительным результатом стресс-теста методом иКАГ верифицировано отсутствие коронарного атеросклероза. Случаи характеризовались более низким пиковым индексом НЛС — 1,12 на фоне гипокинеза 2 сегментов верхушки ЛЖ, отсутствием связанных с нагрузкой изменений сегмента ST (в одном случае) и боли в груди (в другом случае).

Пограничные стенозы артерий (50-69%) не проявлялись НЛС и в целом характеризовались более низкими показателями силы связи с традиционными критериями ишемии миокарда, хотя оказались теснее связаны с индуцированной стенокардией (табл. 2).

Все значения коронарной обструкции $\geq 70\%$ верифицированы методом иКАГ. Параметры диагностической эффективности оценивались на основании данных подгрупп с положительным и отрицательным результатом стресс-теста по критерию НЛС (табл. 3).

Обсуждение

Анализ показателей диагностической значимости метода позволяет оценить его вклад в принятие клинических решений, главным из которых в случае ОКС является необходимость проведения иКАГ. В этом отношении ведение пациента с ОКСбпST низкого риска требует от врача соблюдения баланса вероятностей получения краткосрочных и отсроченных осложнений оперативного вмешательства и последствий не проведенной или несвоевременной реваскуляриза-

Таблица 2

Связь критериев ишемии с обструктивным поражением магистральных коронарных артерий и их крупных ветвей в зависимости от степени стенозирования, отношение шансов (95% доверительный интервал)

Критерий	Стеноз коронарных артерий	
	$\geq 50\%$	$\geq 70\%$
НЛС	8,5 (1,6; 46,1)	30,1 (4,9; 186,5)
Стенокардия	22,7 (4,3; 120,1)	20,0 (3,7; 107,8)
Депрессия ST ≥ 1 мм	2,5 (0,8; 7,5)*	9,1 (1,8; 46,5)

Примечание: * — статистически не значимый результат.

Сокращение: НЛС — нарушения локальной сократимости.

Таблица 3

Анализ диагностической значимости стресс-ЭхоКГ по критерию НЛС для выявления анатомически значимых (≥ 70) стенозов коронарных артерий

Стресс-ЭхоКГ	иКАГ/КТ-КАГ		Всего	Чувствительность	70
	+	-		Специфичность	93
+	7	2	9	Положительное предсказательное значение	78
-	3	25	28	Отрицательное предсказательное значение	89
Всего	10	27	37	Общая точность	86

Примечание: "+" — положительный результат, "-" — отрицательный результат.

Сокращения: иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, КТ-КАГ — неинвазивная компьютерная коронарная ангиография, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография.

ции [11]. Проблема масштабируется с учетом ее распространенности: ежегодная численность пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКСбпСТ низкого риска, в 2016–2020 гг в России составляла 169–267 тыс. человек и занимала ведущее место в общей структуре — около половины всех случаев ОКС [12]. По нашим данным, в специализированном сосудистом центре доля их несколько меньше — 18%, это показывает, что данная проблема стоит, в большей степени, перед врачами учреждений первичного звена.

К задаче прогнозирования наличия обКБС при ОКСбпСТ с нормальным уровнем тропонина для пациентов, не стратифицированных по группам риска, подходили Циванюк М. М. и др. В числе прочих, они анализировали предиктивный потенциал показателей ЭКГ и ЭхоКГ покоя. В зависимости от наличия/отсутствия обКБС ($n=351/174$) не выявлены значимые различия для наличия/отсутствия депрессии сегмента ST и инверсии зубца T, что, в определенной степени, подтверждает современную концепцию недифференцированного подхода к оценке исходной ЭКГ при ОКСбпСТ. Различия параметров общей сократимости у авторов вошли в итоговую прогностическую модель, при этом напрямую наличие (новых) НЛС не оценивалось [13]. В нашем исследовании все пациенты имели нормальные структурно-функциональные показатели сердца в покое. По клинко-демографической характеристике, встречаемости традиционных факторов риска ИБС и сумме баллов по шкале GRACE подгруппы также не различались.

Частота положительных результатов стресс-ЭхоКГ, по нашим данным, составила 16%. Другие исследования со схожим дизайном у пациентов с ранее не верифицированной ИБС демонстрировали более низкий процент выявления индуцированных НЛС. Так, Heitner JF, et al. получили 8% положительных тестов у пациентов с типичной стенокардией, при этом выборка ($n=60$) характеризовалась более низкой встречаемостью некоторых факторов риска (мужской пол, курение, дислипидемия, гипертоническая болезнь) [4]. В исследовании Jasani G, et al. ($n=116$) 5% положительных результатов зарегистрированы у лиц с заведомо более низкой предтестовой вероятностью ИБС [5]. Чаще проводились неселективные сплошные исследования, включающие пациентов с известной ИБС, которая может служить вмешивающимся фактором. НЛС в покое, вероятно, усложняет визуальную сравнительную оценку кинеза сегментов на фоне нагрузки, а установленная ИБС ассоциирована с наличием и распространенностью коронарного атеросклероза. В ряду таких исследований доля положительных результатов достигала 35% [8].

Нарушение систолической функции связано, как правило, с обструктивным поражением крупных эпикардиальных артерий, однако в нашем исследовании 2 положительных результата стресс-теста за-

регистрированы у пациентов в отсутствие коронарного атеросклероза. В более масштабном ($n=802$) исследовании Shah BN, et al. среди 82 (10%) больных с индуцированным НЛС выявлялась схожая частота ложноположительных тестов на тредмиле и с добутамином — 30% [6]. Высокое предсказательное значение положительного результата (95%) получено при проведении стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом в исследовании Bedetti G, et al. [7]. Стоит отметить, что Rachwan R, et al. продемонстрировали значительный процент НЛС без обструкции коронарных артерий при стабильной ИБС (53%) и показали, что пациенты с истинно- и ложноположительными результатами имели схожие значения общей летальности в течение 1 года и 3 лет [14]. Это позволяет предположить наличие субстрата ишемии миокарда морфологического (за рамками разрешающей способности КАГ) или функционального (преходящего) характера [15], хотя не исключает также ошибки интерпретации. Структурно-функциональные нарушения кровотока на уровне микроциркуляции могут объяснять и более тесную связь индуцированной стенокардии со стенозированием коронарных артерий $\geq 50\%$ (vs $\geq 70\%$), в то время как для критерия НЛС отмечается закономерная противоположная тенденция.

Функционально незначимые, но анатомически значимые стенозы ограничивают значение чувствительности метода, которое в нашем исследовании составило 70%. При выборе границы значимости стенозов от 50% (формальный критерий обКБС) чувствительность снижалась до 47%. Такое значение согласуется с немногочисленными данными других исследователей, у Pálinkás A, et al. — 59%, Durand E, et al. — 52%, Heitner JF, et al. — 38% (и 63% при повторной ретроспективной оценке) [4, 8, 9]. Это определяет порог чувствительности нарушения систолической функции миокарда и характеризует метод как инструмент отбора пациентов для проведения лечебно-диагностической иКАГ.

Только диагностическая иКАГ (без проведения чрескожного коронарного вмешательства или принятия решения о аортокоронарном шунтировании — маммарокоронарном шунтировании) проведена 8 пациентам, что составило 38% от общего числа иКАГ. В 7 случаях она выполнялась после получения результата стресс-ЭхоКГ, из них только в 2 имелись (ложно-)положительные результаты по критерию НЛС. Пациенты с отрицательным или не диагностическим результатом направлялись на иКАГ при выявлении депрессии сегмента ST ≥ 1 мм (имеющей не высокую специфичность для обКБС) и/или индуцированной стенокардии.

Наше исследование подтверждает высокую специфичность и предсказательную ценность отрицательного результата. Это важно, потому что отрицательные результаты ассоциированы с хорошим долгосрочным прогнозом относительно крупных кардиальных

событий и более длительным сроком до наступления такого события в отдаленном периоде [10].

В структуре результатов стресс-ЭхоКГ на велоэргометре присутствует значительная доля пациентов с незавершенными симптом-лимитированными тестами — 35%. Чаще тесты завершались при достижении верхнего предела САД, а значительный прирост системного АД является отличительной чертой тестов с физической нагрузкой. Ограничение выполнимости прослеживается и в других похожих исследованиях, так, Flores-Blanco PJ, et al. получили 29% недостаточных для диагностики результатов стресс-ЭхоКГ на тредмиле [10]. Тем не менее частота обКБС в данной подгруппе была наименьшей, при этом отмечался более высокий темп прироста ФВ ЛЖ на фоне нагрузки.

Ограничения исследования. Данные НЛС получены из рутинной клинической практики, исследования были выполнены тремя занятыми в отделении врачами функциональной диагностики с опытом работы 15 лет, 3 года и 1 год, "ослепленная" экспертная оценка не проводилась. Оценка коронарной анатомии по данным МСКТ-КАГ может оказывать влияние на достоверность статистических выводов. Малое количество пациентов с индуцированным НЛС вследствие небольшого размера выборки может влиять на репрезентативность характеристик.

Заключение

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска безопасна и выполнима. Метод имеет умеренную чувствительность (70%) и положительное предсказательное значение (78%), но высокие показатели специфичности (93%), отрицательного предсказательного значения (89%) и общей точности (86%) для выявления анатомически значимых стенозов коронарных артерий. В структуре результатов существенна доля (35%) незавершенных по ЧСС симптом-лимитированных тестов, характеризующихся наименьшей частотой обструктивного атеросклероза, что обосновывает у них поиск дополнительных факторов, объясняющих симптомы.

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность заведующему отделением неотложной кардиологии № 1, НИИ Кардиологии Томского НИМЦ Демьянову Сергею Витальевичу за вклад в систематизацию количественных показателей работы отделения, характеризующих структуру совокупности госпитализированных пациентов.

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

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.
- Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Karpov RS. Coronary flow reserve in the left anterior and posterior descending arteries as an additional option to dipyridamole stress echocardiography for detection of stenosis. *Kardiologiya*. 2021;56(4):55-63. (In Russ.) Бошченко А. А., Врублевский А. В., Карпов Р. С. Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом. *Кардиология*. 2016;56(4):54-63. doi:10.18565/cardio.2016.4.54-63.
- Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1-41.e8. doi:10.1016/j.echo.2019.07.001.
- Heitner JF, Klem I, Rasheed D, et al. Stress cardiac MR imaging compared with stress echocardiography in the early evaluation of patients who present to the emergency department with intermediate-risk chest pain. *Radiology*. 2014;271(1):56-64. doi:10.1148/radiol.13130557.
- Jasani G, Papas M, Patel AJ, et al. Immediate Stress Echocardiography for Low-Risk Chest Pain Patients in the Emergency Department: A Prospective Observational Cohort Study. *J Emerg Med*. 2018;54(2):156-64. doi:10.1016/j.jemermed.2017.10.019.
- Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):202-9. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.980797.
- Bedetti G, Pasanisi EM, Tintori G, et al. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):461-7. doi:10.1016/j.ijcard.2004.05.058.
- Pálkás A, Tóth E, Anyot R, et al. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis. *Eur Heart J*. 2002;23(20):1587-95. doi:10.1053/ehj.2002.3170.
- Durand E, Bauer F, Mansencal N, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic performance of coronary computed tomography angiography and dobutamine-stress echocardiography in the evaluation of acute chest pain with normal ECG findings and negative troponin tests: A prospective multicenter study. *Int J Cardiol*. 2017;241:463-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.129.
- Flores-Blanco PJ, Cambroner F, García-Navarro M, et al. Inconclusive Exercise Stress Echocardiography in Patients With Chest Pain: Prevalence and Clinical Determinants. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(5):406-8. English, Spanish. doi:10.1016/j.rec.2017.02.042.
- Ryabov VV, Gombozhapova AE, Demyanov SV. Profile of a patient with non-ST segment elevation myocardial infarction in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4071. (In Russ.) Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Демьянов С. В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4071. doi:10.15829/1560-4071-2021-4071.
- Alekyan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, et al. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. *Kardiologiya*. 2021;61(12):4-15. (In Russ.) Алякян Б. Г., Бойцов С. А., Маношкина Е. М. и др. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4-15. doi:10.18087/cardio.2021.12.n1879.
- Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgeldyan KI, et al. Electrocardiographic, echocardiographic and lipid parameters in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5036. (In Russ.) Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И. и др. Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5036. doi:10.15829/1560-4071-2022-5036.
- Rachwan RJ, Mshelbwala FS, Dardari Z, et al. False-positive stress echocardiograms: Predictors and prognostic relevance. *Int J Cardiol*. 2019;296:157-63. doi:10.1016/j.ijcard.2019.08.037.
- Ryabov VV, Vyshlov EV, Alekseeva YaV, et al. Fundamental and clinical problems of acute myocardial infarction. *Tomsk: Cardiology Research Institute, National Research Medical Center Russian Academy of Science*, 2021. p. 170. (In Russ.) Рябов В. В., Вышлов Е. В., Алексеева Я. В. и др. Фундаментальные и клинические проблемы острого инфаркта миокарда. *Томск: Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН*, 2021. с. 170. ISBN: 978-5-6042745-9-0.

Пациенты с фибрилляцией предсердий и невысоким риском тромбоэмболических осложнений: частота назначения антикоагулянтной терапии по результатам ретроспективного анализа

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Цель. Провести ретроспективный анализ частоты встречаемости основных факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) и невысоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc в отдельных субъектах Российской Федерации с использованием технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы. Информация получена из платформы прогнозной аналитики "Webiomed". Выборка включала 87601 пациента с ФП в возрасте 18-74 лет (мужчины 49,5%, средний возраст 59,3±12,3 лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 2,3±1,5), получавших медицинскую помощь в медицинских организациях 6 субъектов Российской Федерации в период с 2016г по 2019г. Наличие 1 балла у мужчины и 2 баллов у женщины по шкале CHA₂DS₂-VASc расценивали как умеренный риск, 0 баллов у мужчины и 1 балла у женщины — как низкий риск ТЭО.

Результаты. 22337 (25,5%) пациентов с ФП характеризовались умеренным риском, 18366 (21,0%) — низким риском ТЭО. При умеренном риске ТЭО наличие 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc в 70,4% случаев определяла артериальная гипертензия, в 15,7% случаев — возраст 65-74 лет, в 9,0% случаев — хроническая сердечная недостаточность, в 2,9% случаев — инфаркт миокарда и/или симптомный периферический атеросклероз, в 2,0% случаев — сахарный диабет 2 типа. Пациентам с ФП и умеренным риском ТЭО АКТ была назначена в 4927 (22,1%) случаях, при низком риске ТЭО — в 1833 (10,0%) случаях. При анализе пациентов с ФП и высоким риском ТЭО (n=46898, 53,5%) в 1216 (24,6%) случаях лица, перенесшие ишемический инсульт (ИИ), не отличались исходно высоким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Заключение. В реальной клинической практике среди пациентов с ФП в возрасте 18-74 лет достаточно часто встречаются лица с одним не ассоциированным с полом баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc. Данные пациенты нуждаются в индивидуализированном подходе в контексте принятия решения о назначении им АКТ, что является основанием для проведения проспективных исследований с целью оптимизации оценки вероятности развития кардиоэмболического ИИ, а также анализа эффективности и безопасности длительной АКТ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, невысокий риск, антикоагулянтная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, 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.

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

АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, СПА — симптомный периферический атеросклероз, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМК — электронная медицинская карта.

Рукопись получена 11.07.2023

Рецензия получена 26.07.2023

Принята к публикации 30.07.2023



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Пациенты с фибрилляцией предсердий и невысоким риском тромбоэмболических осложнений: частота назначения антикоагулянтной терапии по результатам ретроспективного анализа. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5522. doi:10.15829/1560-4071-2023-5522. EDN BEAEMW

Patients with atrial fibrillation and a low risk of thromboembolic events: prescription rate of anticoagulant therapy according to a retrospective analysis

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Aim. To conduct a retrospective analysis of the prevalence of main risk factors for thromboembolic events (TEEs) and the prescription rate of anticoagulant therapy (ACT) in patients with atrial fibrillation (AF) and a low CHA₂DS₂-VASc score in certain Russian regions using artificial intelligence technologies.

Material and methods. The information was obtained from the Webiomed predictive analytics platform. The sample included 87601 patients with AF aged 18-74 years (men, 49,5%, mean age, 59,3±12,3 years, mean CHA₂DS₂-VASc score, 2,3±1,5) who received care in medical organizations in 6 constituent entities of the Russian Federation in the period from 2016 to 2019. CHA₂DS₂-VASc score of 1 and 2 in a man and a woman, respectively, was regarded as a moderate risk, while score of 0 and 1, respectively, as a low risk of TEEs.

Results. There were 22337 (25,5%) patients with AF at moderate risk and 18366 (21,0%) patients at low risk of TEEs. With a moderate risk of TEEs, CHA₂DS₂-VASc score of 1 in 70,4% of cases was determined by hypertension, while in 15,7% — by age 65-74 years, in 9,0% — by heart failure, in 2,9% — by myocardial

infarction and/or peripheral arterial disease, in 2,0% — by type 2 diabetes. In patients with AF and a moderate risk of TEEs, ACT was prescribed in 4927 (22,1%) patients, while with a low risk of TEEs — in 1833 (10,0%). Among patients with AF and a high risk of TEEs (n=46898, 53,5%), 1216 (24,6%) patients with ischemic stroke (IS) did not initially have a high CHA₂DS₂-VASc risk.

Conclusion. In clinical practice, among patients with AF aged 18-74 years, there are quite often individuals with CHA₂DS₂-VASc score of 1 not associated with sex. These patients need an individualized approach in ACT, which is the basis for prospective studies in order to optimize the assessment of cardioembolic IS risk, as well as to analyze the efficacy and safety of long-term ACT.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic events, low risk, anticoagulant therapy.

Relationships and Activities: none.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Druzhilov M. A. * ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Received: 11.07.2023 Revision Received: 26.07.2023 Accepted: 30.07.2023

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu. Patients with atrial fibrillation and a low risk of thromboembolic events: prescription rate of anticoagulant therapy according to a retrospective analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5522. doi:10.15829/1560-4071-2023-5522. EDN BEAEMW

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Риск ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий определяется по шкале CHA₂DS₂-VASc. При наличии <2 баллов, за исключением ассоциированного с женским полом, пациенты относятся к категории невысокого риска.
- Пациенту с фибрилляцией предсердий и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, не ассоциированным с полом, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении антикоагулянтной терапии.

Что добавляют?

- Среди пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 18-74 лет в реальной клинической практике каждый четвертый пациент характеризуется умеренным риском по шкале CHA₂DS₂-VASc. У каждого пятого пациента из этой категории развивается ишемический инсульт.

Одной из основных причин инвалидизации и смертности в большинстве стран мира, в т.ч., в Российской Федерации, являются цереброваскулярные заболевания, среди которых наибольшую актуальность представляют случаи острых нарушений мозгового кровообращения, в особенности, ишемического инсульта (ИИ). Потому решение вопросов по оптимизации прогнозирования риска его развития и алгоритмов соответствующих профилактических мероприятий имеет важнейшее значение для национальной системы здравоохранения [1].

Поскольку по данным различных авторов до 30% всех случаев ИИ обусловлены кардиоэмболическим механизмом патогенеза, при котором источником у 90% пациентов является тромбоз ушка левого предсердия [2], на популяционном уровне прослеживается тесная взаимосвязь между данным сердечно-сосудистым событием и фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. Принимая во внимание неуклонный рост распространенности последней в различных возрастных диапазонах, в ближайшем будущем можно ожидать аналогичной динамики числа случаев кардиоэмболических ИИ, что определяет актуальность совершенствования системы принятия решений о назначении антикоагулянтной терапии (АКТ) [2].

Key messages

What is already known about the subject?

- The risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation is determined by the CHA₂DS₂-VASc score. In case of CHA₂DS₂-VASc score <2, with the exception of score associated with the female sex, patients are classified as low risk.
- In a patient with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score of 1 not associated with sex, anticoagulant therapy should be considered.

What might this study add?

- Among patients with atrial fibrillation aged 18-74 years in clinical practice, every fourth patient have a moderate CHA₂DS₂-VASc risk. Every fifth patient in this category develops an ischemic stroke.

И в первую очередь это относится к пациентам с неклапанной ФП, имеющим промежуточный или умеренный риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО), т.е. к мужчинам с 1 баллом и женщинам с 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc [4, 5]. В отношении данной категории в европейских и российских рекомендациях по ведению пациентов с ФП предусмотрен индивидуализированный подход при принятии решения об инициации АКТ, включающий сравнительный анализ рисков ТЭО и кровотечений с последующей оценкой дополнительных факторов риска (ФР) ИИ, не учтенных в вышеуказанной шкале [6, 7]. К последним европейские эксперты относят ожирение, альбуминурию (>150 мг сут.), выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (<45 мл/мин), значительное увеличение объема левого предсердия (≥73 мл) и снижение пиковой скорости кровотока в его ушке (<20 см/сек), повышение уровней предшественника мозгового натрийуретического пептида (>1400 нг/л) и/или тропонина Т или I [4].

Результаты когортного исследования Lip G, et al. (2015), включившего 19031 пациента с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, за исключением ассоциированного с женским полом, показали, что при отсутствии АКТ риск ИИ и смерти увеличивается в 3,01 и 3,12 раз, соответственно [8]. Вместе с тем данная категория пациентов с ФП не изучалась в отдельных рандомизированных клинических исследова-

ниях в контексте баланса эффективности и безопасности назначения оральных антикоагулянтов. На сегодняшний день доступны результаты многоцентрового наблюдательного исследования, сравнивающего исходы у пациентов с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, не связанным с полом (n=59076), в зависимости от назначения АКТ. На фоне терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) по сравнению с отсутствием АКТ относительный риск ИИ составил 0,72 (95% доверительный интервал: 0,56-0,94) при отсутствии увеличения риска внутричерепных кровотечений (0,84, 95% доверительный интервал: 0,54-1,30) [9].

Не вызывает сомнений актуальность информации о частоте встречаемости данных пациентов в популяции, структуре основных и распространенности дополнительных ФР ТЭО, а также проценте назначения АКТ в этой когорте лиц с ФП, что требует выполнения соответствующих эпидемиологических исследований.

Применительно к российской популяции на текущий момент времени в отношении вышеуказанных показателей доступны результаты исследования Барановой Е. И. и др. (2020), представляющего собой ретроспективный анализ историй болезни госпитализированных в многопрофильную клинику г. Санкт-Петербурга пациентов с ФП в период с 2014 по 2018гг (n=1203, средний возраст 69,9±10,6 лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 4,3±1,9). Частота встречаемости лиц с 1 баллом риска ТЭО, не ассоциированным с полом, среди всех пациентов с неклапанной ФП в этом исследовании составила 8,0% [5]. В работе Ионина В. А. и др. (2020) при проведении ретроспективного анализа медицинской документации за тот же период времени в отношении амбулаторных пациентов с ФП многопрофильной клиники г. Санкт-Петербурга (n=1822, средний возраст 69,8±11,7 лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 3,7±1,8) аналогичный показатель составил 11,1% [10]. По результатам ретроспективного исследования Плаунова Н. Ф. и др. (2018) (n=5003, средний возраст 72,9±9,8 лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 3,6±1,7) доля лиц с ФП и невысоким риском ТЭО среди всех пациентов с данной аритмией составила 12,3% [11].

Целью настоящего исследования стал ретроспективный анализ частоты встречаемости основных ФР ТЭО и назначения АКТ пациентам с ФП и невысоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc в отдельных субъектах Российской Федерации с использованием технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы

Изучались деперсонифицированные формализованные данные платформы прогнозной аналитики "Webiomed", извлеченные из электронных медицин-

ских карт (ЭМК) пациентов методом сплошной выборки с помощью различных технологий искусственного интеллекта, в частности использовались NLP (natural language processing) для анализа неструктурированных текстов и система управления базами данных PostgreSQL. Скрипты были созданы на языке программирования PL/pgSQL (Procedural Language/Postgres Structured Query Language). Для предобработки, извлечения машиночитаемых данных из неструктурированных медицинских текстов и постобработки полученных результатов применялся язык программирования Python и библиотеки Pandas, scikit-learn, NumPy, pymorphy2 и Gensim [12].

Из информации о 4,2 млн уникальных пациентов в возрасте от 18 до 74 лет включительно, прикрепленных на медицинское обеспечение к организациям различной ведомственной принадлежности в 6 субъектах Российской Федерации (Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Республика Карелия, Республика Саха (Якутия), Пермский край, Ямало-Ненецкий автономный округ) и получавших амбулаторное и/или стационарное лечение в период с 2016 по 2019гг, была сформирована база данных с пациентами с ФП (n=87601, мужчины 49,5%, средний возраст 59,3±12,3 лет, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 2,3±1,5). Диагноз аритмии у лиц данной выборки был вынесен в раздел "лист окончательных диагнозов" ЭМК в качестве основного, или осложнения основного диагноза, или сопутствующего диагноза, и/или ФП была описана в заключении электрокардиографического исследования. Указанный методологический подход к созданию базы данных исключал необходимость в информированном добровольном согласии пациента.

Анализировали половозрастные характеристики, наличие/отсутствие в разделе "лист окончательных диагнозов" ЭМК пациента диагнозов артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и симптомного периферического атеросклероза (СПА), а также сведений о перенесенном ИИ, транзиторной ишемической атаке, внутричерепном кровотечении и инфаркте миокарда (ИМ) левого желудочка. При этом не было возможности идентификации этиопатогенетического механизма развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Оценивали риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Наличие 1 балла у мужчины и 2 баллов у женщины по данной шкале расценивали как умеренный риск, 0 баллов у мужчины и 1 балла у женщины — как низкий риск. Изучали факт назначения АКТ, в т.ч. ПОАК.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе Statistica 10. Сравнение выделяемых подгрупп проводилось с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона.

Величина порогового уровня статистической значимости (p) принята как 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) в рамках Соглашения с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2021-665.

Результаты

Среди анализируемых пациентов с ФП в возрасте 18-74 лет включительно 22337 (25,5%) лиц характеризовались умеренным риском ТЭО, в т.ч. 10854 (25,0%) мужчины и 11483 (26,0%) женщины. Низкий риск ТЭО отмечался у 18366 (21,0%) пациентов, из них у 8633 (19,9%) мужчин и 9733 (22,0%) женщин. Остальные пациенты с ФП ($n=46898$, 53,5%) относились к категории высокого риска ТЭО.

У пациентов с умеренным риском ТЭО наличие 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc в 70,4% случаев определяла АГ, в 15,7% случаев — возраст 65-74 лет, в 9,0% случаев — ХСН, в 2,9% случаев — ИМ и/или СПА, в 2,0% случаев — СД 2 типа.

В таблице 1 приведен сравнительный анализ частоты встречаемости основных ФР ТЭО у мужчин и женщин с умеренным риском по шкале CHA₂DS₂-VASc. При отсутствии статистически значимых различий между подгруппами по возрасту среди мужчин из основных ФР ТЭО чаще отмечались ИМ левого желудочка и/или СПА, ХСН и возраст 65-74 лет, среди женщин — АГ.

АКТ была назначена 4927 (22,1%) пациентам с ФП и умеренным риском ТЭО, в т.ч. 2692 (24,8%) мужчинам и 2235 (19,5%) женщинам ($p<0,001$). ПОАК получали 3183 (14,2%) пациента с ФП этой категории риска ТЭО: 1656 (15,3%) мужчин и 1527 (13,3%) женщин ($p<0,001$). Данные показатели были статистически значимо ниже ($p<0,001$) по сравнению с аналогичными среди пациентов с ФП и высоким риском ТЭО: 41,2% и 20,5, соответственно.

Частота назначения АКТ пациентам с ФП и умеренным риском ТЭО при наличии АГ составила 22,0%, СД 2 типа — 19,0%, ХСН — 24,9%, ИМ и/или СПА — 25,2%, возраста 65-74 лет — 20,4%. По сравнению со средней частотой назначения АКТ в целом в данной подгруппе пациентов доля лиц, получавших антикоагулянты, была статистически значимо выше в случае наличия ХСН ($p<0,01$), ИМ и/или СПА ($p<0,05$) и более низкой при наличии возраста 65-74 лет ($p<0,05$).

Сравнительный анализ частоты назначения АКТ в соответствии с фактором, определяющим уме-

Таблица 1

Сравнительный анализ основных ФР ТЭО у мужчин и женщин с ФП и умеренным риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ($M\pm SD$, %, n)

Параметр	Мужчины ($n=10854$)	Женщины ($n=11483$)
Возраст, лет	56,0 $\pm$ 11,1	56,9 $\pm$ 9,1
Возраст 65-74 лет, %	17,2* (1871)	14,2 (1628)
Артериальная гипертензия, %	64,2* (6966)	76,3 (8762)
Сахарный диабет 2 типа, %	2,1 (229)	2,0 (228)
Хроническая сердечная недостаточность, %	11,7* (1272)	6,5 (743)
Инфаркт миокарда и/или СПА, %	4,8* (516)	1,0 (122)

Примечание: * — $p<0,001$.

Сокращение: СПА — симптомный периферический атеросклероз.

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты назначения антикоагулянтов у мужчин и женщин с ФП в соответствии с фактором, определяющим умеренный риск по шкале CHA₂DS₂-VASc (%, n)

Частота назначения антикоагулянтов при наличии:	Мужчины	Женщины
Возраста 65-74 лет, %	20,3 (380)	20,5 (334)
Артериальной гипертензии, %	25,4*** (1771)	19,3 (1692)
Сахарного диабета 2 типа, %	24,9** (57)	13,2 (30)
Хронической сердечной недостаточности, %	26,7* (339)	21,9 (163)
Инфаркта миокарда и/или СПА, %	28,1*** (145)	13,1 (16)

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

Сокращение: СПА — симптомный периферический атеросклероз.

ренный риск ТЭО, в подгруппах мужчин и женщин представлен в таблице 2. При любом из вышеуказанных ФР ТЭО, за исключением возраста, мужчинам АКТ назначалась статистически значимо чаще по сравнению с женщинами.

Пациентам с ФП и низким риском ТЭО антикоагулянты назначались в 10,0% случаев ($n=1833$), в т.ч. мужчинам в 11,8% ($n=1016$) и женщинам в 8,4% ($n=817$) случаев ($p<0,001$). ПОАК данной категории пациентов с ФП были назначены в 1396 (7,6%) случаев: 754 (8,7%) мужчинам и 642 (6,6%) женщинам ($p<0,001$).

Далее был проведен анализ подгруппы пациентов из числа лиц с ФП и высоким риском ТЭО, перенесших ИИ ($n=4945$, мужчины 58,1%, средний возраст 65,5 $\pm$ 6,9 лет, частота назначения АКТ 46,0%), в контексте количества дополнительных баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, за исключением 1 балла, начисляемого за женский пол (рис. 1). В 1216 (24,6%) случаях пациенты, перенесшие ИИ, не отличались исходно высоким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. При этом частота назначения им АКТ для профилактики повторных ТЭО была статистически значимо ниже

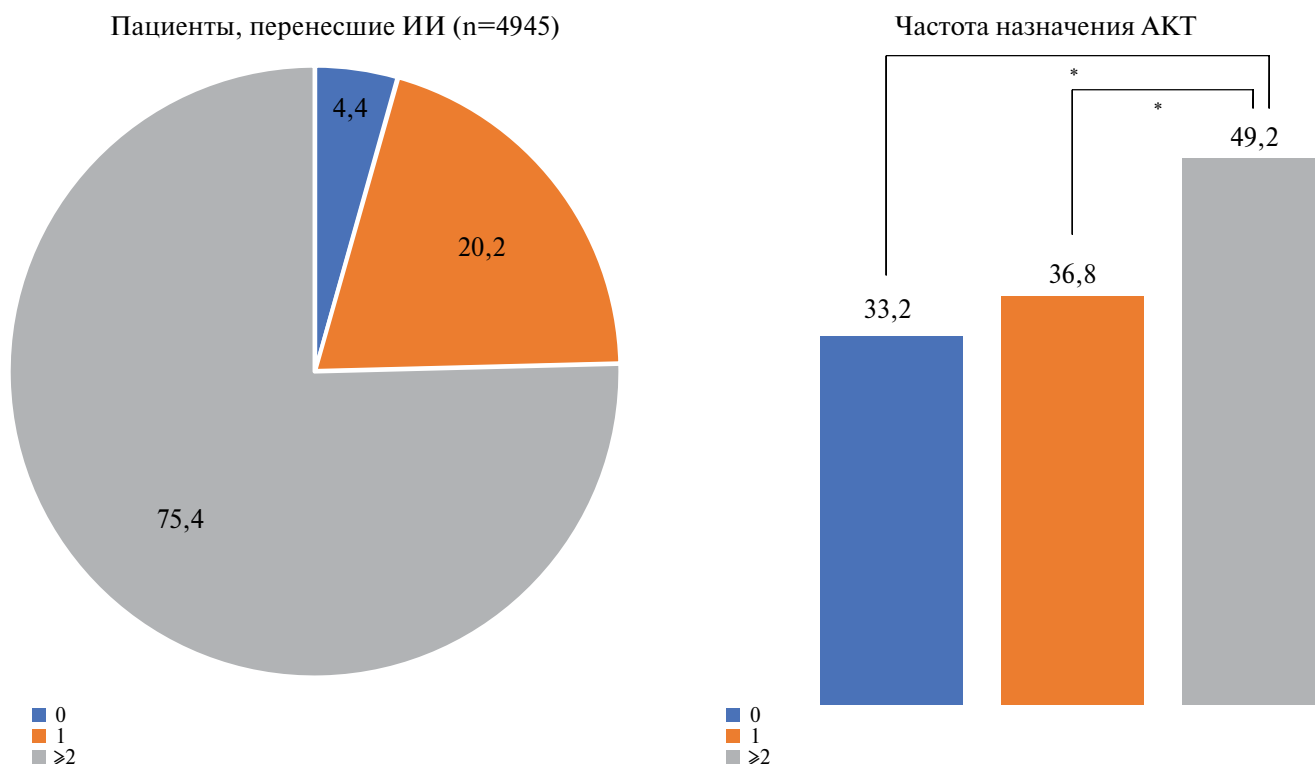


Рис. 1. Структура пациентов с ФП в возрасте 18-74 лет, перенесших ИИ, по количеству дополнительных баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (за исключением 1 балла, начисляемого за женский пол) и частота назначения им АКТ.

Примечание: * — p<0,001.

Сокращения: АКТ — антикоагулянтная терапия, ИИ — ишемический инсульт.

по сравнению с пациентами с ФП и ИИ и исходным количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2.

Из 999 пациентов с ФП и ИИ, имевших только 1 дополнительный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, последний был обусловлен в 642 (64,3%) случаях наличием АГ, в 273 (27,3%) случаях — возраста 65-74 лет, в 31 (3,1%) случае — СД 2 типа, в 29 (2,9%) случаях — ИМ и/или СПА, в 24 (2,4%) случаях — ХСН.

Обсуждение

В анализируемой нами выборке пациентов с ФП по результатам оценки наличия основных ФР ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc 46,5% лиц были отнесены к категории невысокого риска, при этом каждый четвертый пациент с ФП в возрасте от 18 до 74 лет включительно имел только 1 балл, не ассоциированный с полом. Этот показатель более чем в 2 раза превышает частоту встречаемости данных пациентов, продемонстрированную в ранее выполненных российских исследованиях (от 8,0% до 12,3%) [5, 10, 11]. Выявленный факт, главным образом, объясняется проводимой оценкой показателя только среди пациентов с ФП в возрасте 18-74 лет, поскольку включение в анализ лиц более старших возрастных диапазонов представлялось нелогичным ввиду наличия у них априори высокого риска ТЭО. Безусловно отдельное значение имеет и характер анализируемых в иссле-

дованиях когорт пациентов, т.к. среди госпитализированных лиц с ФП, как правило, встречается более высокий риск ТЭО.

Лидирующая позиция АГ в структуре факторов, определяющих наличие 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов с ФП и умеренным риском ТЭО, не вызывает сомнений. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Барановой Е. И. и др. (2020) и Ионина В. А. и др. (2020), в которых этот фактор встречался у 87,1% и 75,8% пациентов с ФП данной категории риска ТЭО [5, 10].

Различия в отношении частоты встречаемости возраста в диапазоне 65-74 лет у пациентов с ФП и умеренным риском ТЭО между исследованиями определяются, главным образом, средним возрастом включенных пациентов. В нашей работе при среднем возрасте лиц анализируемой выборки 59,3±12,3 лет данный фактор занимает второе место (15,7%), в вышеуказанных исследованиях при среднем возрасте пациентов 69,9±10,6 лет и 69,8±11,7 лет его доля в структуре существенно ниже — 2,2% и 7,1%, соответственно [5, 10].

Что касается более высокого процента ХСН в структуре ФР ТЭО (9,0%) по сравнению с исследованием Барановой Е. И. и др. (2020) (4,3%), можно предположить ситуацию гипердиагностики данного заболевания у амбулаторных пациентов с ФП в слу-

чае сохраненной фракции выброса левого желудочка [13], доля которой в нашем исследовании составила 92,8% среди пациентов с ФП и ХСН.

В целом же основной вклад АГ и возраста 65-74 лет в формирование риска ТЭО при 1 балле по шкале CHA₂DS₂-VASc, не ассоциированным с полом, подтверждается результатами крупного исследования Chao T, et al. (2015), включившего 20835 пациентов с ФП данной категории риска [14].

Частота назначения АКТ пациентам с ФП и умеренным риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (22,1%) практически в 2 раза была ниже по сравнению с лицами высокого тромбоэмболического риска, при этом в 64,7% случаев АКТ была представлена ПОАК. Процент назначения антикоагулянтов данной категории пациентов был существенно выше в исследованиях Барановой Е. И. и др. (2020) и Ионина В. А. и др. (2020) — 72,0% и 53,1%, соответственно [5, 10]. Вместе с тем при сравнении частоты назначения АКТ следует учитывать временные рамки проводимых исследований, региональные особенности, условия оказания медицинской помощи пациентам с ФП, а также методологию получения информации для последующего анализа.

Анализ частоты назначения АКТ в зависимости от фактора, определявшего наличие у пациента с ФП умеренного риска ТЭО, выявил в целом по группе статистически значимо более низкий показатель в случае возраста 65-74 лет, что сопоставимо с результатами исследования Барановой Е. И. и др. (2020) [5]. При этом, как было показано в ранее цитируемой работе Chao T, et al. (2015), а также в систематическом анализе, выполненном Neefs J, et al. (2019), данный фактор является наиболее значимым предиктором развития ИИ у этой категории пациентов при проспективном наблюдении [14, 15].

Более низкая частота назначения АКТ женщинам с умеренным риском ТЭО по сравнению с мужчинами прослеживалась как в целом в данной подгруппе лиц с ФП, так и при каждом, за исключением возраста 65-74 лет, факторе тромбоэмболического риска.

Обращает на себя внимание выявленный в исследовании в 10% случаев факт назначения пациентам с ФП и низким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc АКТ, представленной у 76,2% данных лиц ПОАК. В работе Ионина В. А. и др. (2020) этот показатель достигал 35,9% [10].

Частота ИИ в анализируемой выборке пациентов с ФП в возрасте 18-74 лет в целом составила 5,6%. Наибольший интерес вызывает факт отсутствия исходно высокого риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc у каждого четвертого пациента с этим сердечно-сосудистым событием в анамнезе. Каждый пятый пациент с ФП и ИИ имел исходно только 1 балл по данной шкале, не ассоциированный с полом, который

чаще всего был связан с наличием АГ (64,3%) или возраста 65-74 лет (27,3%).

Одним из ограничений исследования являлось отсутствие возможности оценки противопоказаний к назначению АКТ, в т.ч. больших кровотечений, цирроза печени и тромбоцитопении в анамнезе. Вместе с тем частота назначения АКТ лицам с ФП, перенесшим ИИ, в целом составила 46,0%, что категорически не соответствовало требованиям действующих на момент оказания медицинской помощи рекомендаций по ведению данных пациентов. При этом лицам с ФП и ИИ и исходно высоким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc антикоагулянты назначались статистически значимо чаще (49,2%).

Полученные результаты являются еще одним подтверждением необходимости оптимизации системы риск-стратификации ТЭО у пациентов невысокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Используемая нами методология получения информации не позволила провести анализ дополнительных факторов тромбоэмболического риска, как это было выполнено в исследовании Барановой Е. И. и др. (2020), продемонстрировавшем высокую частоту встречаемости у лиц с ФП и умеренным риском ТЭО ожирения (40,9%), увеличения размеров левого предсердия (81,7%), протеинурии (26,9%), а также их сочетания (61,3%) [5].

В этой связи одним из направлений совершенствования оценки риска ТЭО становятся попытки модификации шкалы CHA₂DS₂-VASc путем включения в нее дополнительных предикторов, в частности этнической принадлежности, возраста 50-64 лет и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² [2]. Другим подходом в изучении оптимизации системы принятия решения об инициации АКТ у пациентов с ФП и умеренным риском ТЭО является анализ показателей гемостаза, в частности, уровней D-димера и фактора фон Виллебранда [16]. Вместе с тем наибольшую значимость приобретают маркеры так называемой предсердной кардиомиопатии, отражающей процессы структурно-функционального и электрического ремоделирования ткани предсердий в рамках различных патологических состояний/заболеваний. Среди данных показателей максимальный интерес в настоящее время вызывают количественные параметры выраженности фиброза левого предсердия и скоростные характеристики кровотока в его ушке [3, 5].

Заключение

В реальной клинической практике среди пациентов с ФП в возрасте 18-74 лет достаточно часто встречаются лица, набирающие только 1, не ассоциированный с полом, балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, в подавляющем большинстве случаев который обусловлен наличием АГ или возрастом пациентов в диапазоне

65-74 лет. Эти пациенты нуждаются в индивидуализированном подходе в контексте принятия решения о назначении им АКТ, по результатам исследования частота которой в данной подгруппе лиц с ФП составила 22,1%. Вместе с тем каждый пятый пациент с ФП и ИИ исходно относился к этой категории лиц.

Данные факты являются основанием для проведения среди пациентов с ФП и невысоким риском по

шкале CHA₂DS₂-VASC проспективных исследований с целью оптимизации оценки вероятности развития кардиоэмболического ИИ, а также анализа эффективности и безопасности длительной АКТ.

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

Литература/References

- Klochihina OA, Shprakh VV, Stakhovskaya LV, et al. Indicators of stroke morbidity and mortality from stroke in the territories included in the Federal program of caring for patients with stroke. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(3-2):22-8. (In Russ.) Ключихина О. А., Шпрах В. В., Стаховская Л. В. и др. Показатели заболеваемости инсультом и смертности от него на территориях, вошедших в Федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(3-2):22-8. doi:10.17116/jnevro202112103222.
- Rubanenko AO. Evolution of CHA₂DS₂-VASC Score for Predicting Risk of Stroke Development in Patients with Atrial Fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(2):197-202. (In Russ.) Рубаненко А.О. Эволюция шкалы CHA₂DS₂-VASC в прогнозировании риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(2):197-202. doi:10.20996/1819-6446-2023-03-05.
- Tatarsky BA, Napalkov DA. Atrial Fibrillation: a Marker or Risk Factor for Stroke. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(1):83-8. (In Russ.) Татарский Б. А., Напалков Д. А. Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):83-8. doi:10.20996/1819-6446-2023-01-06.
- Sulzgruber P, Wassmann S, Semb A, et al. Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASC score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. Eur Heart J. 2019;5(3):171-80. doi:10.1093/ehjcvp/pvz016.
- Baranova EI, Pavlova VA, Ionin VA, et al. Atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASC 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 CHA₂DS₂-VASC — существует ли проблема в клинической практике? Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3738. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3738.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4701. (In Russ.) Hindricks G, Potpara T, Dagres N и др. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, 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.
- Lip G, Skjoth E, Rasmussen L, et al. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASC score. J Am Coll Cardiol. 2015;65(14):1385-94. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.044.
- Komen J, Pottgard A, Mantel-Teeuwisse A, et al. Oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at low stroke risk: a multicentre observational study. Eur Heart J. 2022;43(37):3528-38. doi:10.1093/eurheartj/ehac111.
- Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. Arterialnaya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020;26(2):192-201. (In Russ.) Ионин В. А., Барашкова Е. И., Филатова А. Г. и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):192-201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.
- Plavunov NF, Gaponova NI, Kadyshchev VA, et al. Clinical and statistical evaluation of the calls of patients with atrial fibrillation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(5):389-93. (In Russ.) Плавун Н. Ф., Гапонова Н. И., Кадышев В. А. и др. Клинико-статистический анализ пациентов с фибрилляцией предсердий. Архив внутренней медицины. 2018;8(5):389-93. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-389-393.
- 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.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Gavrilov DV, et al. Clinical characteristics and frequency of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and heart failure: results of a retrospective big data analysis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(2):3477. (In Russ.) Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В. и др. Клинические характеристики и частота назначения антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью в Российской Федерации: результаты анализа "больших данных". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):3477. doi:10.15829/1728-8800-2023-3477.
- Chao T, Liu C, Wang K, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASC score (beyond sex) receive oral anticoagulation? JACC. 2015;65(7):635-42. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.046.
- Neefs J, Klammer T, Krul S, et al. Should every patient with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASC score of 1 be anticoagulated? A systemic review of 37,030 patients. Cardiology Review. 2019;27(5):249-55. doi:10.1097/CRD0000000000000246.
- Rubanenko AO, Rubanenko OA, Dyachkov VA, et al. The role of D-dimer in stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2022;67(2):261-6. (In Russ.) Рубаненко А. О., Рубаненко О. А., Дьячков В. А. и др. Роль D-димера в прогнозировании риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):261-6. doi:10.35754/0234-5730-2022-67-2-261-266.

ПРЕДУКТАЛ® ОД

Триметазидин 80 мг



// СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ
частоты приступов стенокардии^{1,2}

// УВЕЛИЧИВАЕТ
переносимость физической нагрузки^{1,2}

// СОХРАНЯЕТ
уровень АТФ в клетке¹

ЛЕЧИТ СТЕНОКАРДИЮ ТАМ, ГДЕ ОНА ВОЗНИКАЕТ

Предуктал ОД показан в качестве длительной терапии стабильной стенокардии.



СОСТАВ* 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе монотерапии или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты: у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. Беременность и период грудного вскармливания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*** ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ*. Применение препарата Предуктал® ОД во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата Предуктал® ОД в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Часто: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астенция. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неустойчивой частоты:** симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзактангтонный приступ, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. *Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. Регистрационное удостоверение: ЛП-003410.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. 2. Glezer M., CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.
АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701





Возможности применения антикоагулянтной терапии в кардиологической практике при тромбоцитопении. Обзор литературы

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Коршикова А. А.

В обзорной статье рассматриваются вопросы назначения антикоагулянтной терапии пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с тромбоцитопенией (ТП), дается понятие этилендиаминтетраацетической и гепарин-индуцированной ТП. Подробно разбирается тактика ведения пациентов с гепарин-индуцированной ТП, которая сводится к отмене нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов с заменой их на прямые ингибиторы тромбина (лепирудин или аргатробан), фондапаринукс или прямые пероральные антикоагулянты.

Авторы акцентируют внимание на том, что назначение антикоагулянтов большинству пациентов с уровнем тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ возможно в полных профилактических и терапевтических дозах. Снижение уровня тромбоцитов до $25-50 \times 10^9/\text{л}$ в большинстве случаев требует уменьшения дозы антикоагулянтов на 50%. При уровне тромбоцитов $20-25 \times 10^9/\text{л}$ и менее от назначения антикоагулянтной терапии у большинства пациентов рекомендовано воздержаться.

Помимо объема антикоагулянтной терапии наличие ТП определяет и выбор антикоагулянта: пациентам с острым коронарным синдромом рекомендовано применять бивалирудин или фондапаринукс, у пациентов с онкопатологией при стабильной ТП возможно назначение варфарина или прямых пероральных антикоагулянтов, а при прогрессирующей ТП (при исключении гепарин-индуцированной ТП) — низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия при тромбоцитопении, тромбоцитопения, антикоагулянты, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, этилендиаминтетраацетическая индуцированная псевдотромбоцитопения.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Переверзева К. Г.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Коршикова А. А. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7041-4979.

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

ВТЭ — венозные тромбозы, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ДИ — доверительный интервал, МЕ — международные единицы, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТП — тромбоцитопения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭДТА — этилендиаминтетраацетическая, Тг — тромбоциты.

Рукопись получена 22.03.2023

Рецензия получена 10.05.2023

Принята к публикации 06.06.2023



Для цитирования: Переверзева К. Г., Якушин С. С., Коршикова А. А. Возможности применения антикоагулянтной терапии в кардиологической практике при тромбоцитопении. Обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5408. doi:10.15829/1560-4071-2023-5408. EDN PMFBPQ

Potential of anticoagulant therapy in cardiology practice for thrombocytopenia. Literature review

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Korshikova A. A.

The review article discusses the issues of anticoagulant therapy in cardiovascular patients with thrombocytopenia (TP), gives the concept of ethylenediaminetetraacetic acid- and heparin-induced TP. The management of patients with heparin-induced TP is analyzed in detail, which consists in the discontinuation of unfractionated and low molecular weight heparin administration with replacement to direct thrombin inhibitors (lepirudin or argatroban), fondaparinux or direct oral anticoagulants.

The authors emphasize that the anticoagulant administration to most patients with platelet count $>50 \times 10^9/\text{l}$ is possible in full prophylactic and therapeutic doses. Reducing the level of platelets to $25-50 \times 10^9/\text{l}$ in most cases requires a reduction in the anticoagulant dose by 50%. At a platelet level of $20-25 \times 10^9/\text{l}$ or less, anticoagulant therapy should be avoided in most patients.

In addition to the scope of anticoagulant therapy, TP also determines the choice of anticoagulant as follows: in patients with acute coronary syndrome, bivalirudin or fondaparinux are recommended, while in patients with cancer and stable TP, warfarin or direct oral anticoagulants can be prescribed. In progressive TP (if heparin-induced TP is ruled out), low molecular weight heparins should be used.

Keywords: anticoagulant therapy for thrombocytopenia, thrombocytopenia, anticoagulants, heparin-induced thrombocytopenia, ethylenediaminetetraacetic acid-induced pseudothrombocytopenia

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov Rязan State Medical University, Ryazan, Russia.

Pereverzeva K. G.* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Korshikova A. A. ORCID: 0000-0001-7041-4979.

*Corresponding author: pereverzevakg@gmail.com

Received: 22.03.2023 **Revision Received:** 10.05.2023 **Accepted:** 06.06.2023

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Korshikova A. A. Potential of anticoagulant therapy in cardiology practice for thrombocytopenia. Literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5408. doi:10.15829/1560-4071-2023-5408. EDN PMFBPQ

Ключевые моменты

- Большинству пациентов с уровнем тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ возможно назначение антикоагулянтов в полных лечебных и профилактических дозах.
- Снижение уровня тромбоцитов до $25\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ в большинстве случаев требует уменьшения дозы антикоагулянтов на 50%.
- При уровне тромбоцитов $20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$ и менее от назначения антикоагулянтной терапии у большинства пациентов рекомендовано воздержаться.
- Пациентам с острым коронарным синдромом и тромбоцитопенией рекомендовано применять бивалирудин или фондапаринукс.
- У пациентов с онкопатологией при стабильной тромбоцитопении возможно назначение варфарина или прямых пероральных антикоагулянтов, а при прогрессирующей тромбоцитопении — низкомолекулярных гепаринов.

Key messages

- In most patients with a platelet count of $50\text{--}100 \times 10^9/\text{l}$, anticoagulants in full therapeutic and prophylactic doses may be prescribed.
- Platelet count of $25\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$ in most cases requires a reduction in anticoagulant dose by 50%.
- At a platelet level of $20\text{--}25 \times 10^9/\text{l}$ or less, anticoagulant therapy should be avoided in most patients.
- In patients with acute coronary syndrome, bivalirudin or fondaparinux are recommended.
- In patients with cancer and stable TP, warfarin or direct oral anticoagulants can be prescribed, while in progressive TP — low molecular weight heparins.

Тромбоцитопении (ТП) — это группа заболеваний и синдромов, при которых количество тромбоцитов (Тг) $<150 \times 10^9/\text{л}$ или снижается $>50\%$ от исходного количества [1].

Вместе с тем современные исследования в качестве порогового значения обычно используют количество Тг $<100 \times 10^9/\text{л}$. Этот порог более предпочтителен, т.к. в некоторых не западных популяциях количество Тг от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ часто встречается у здоровых людей, аналогичные показатели содержания Тг часто встречаются у здоровых беременных женщин, и 10-летняя вероятность развития более тяжелой ТП (стойкого снижения количества Тг $<100 \times 10^9/\text{л}$) среди этих пациентов составляет всего 6,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 4,0–12,0%) [2]. ТП считают среднетяжелой, если число Тг находится в пределах $20\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$, и тяжелой, если оно снижается $<20 \times 10^9/\text{л}$ [3]. У пациентов с тяжелой ТП имеется высокий риск развития спонтанного кровотечения, которое может привести к летальному исходу [3].

ТП может быть проявлением заболеваний системы крови (гемобластозы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и др.), симптомом соматического заболевания, а также сопровождать проводимую медикаментозную терапию [1].

Существует целый ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, при которых показано применение антикоагулянтов. Наличие у пациента ТП вносит

свои коррективы в лечение ими. Однако в современных клинических рекомендациях и консенсусных документах нет однозначных рекомендаций и алгоритмов по назначению антикоагулянтной терапии пациентам с ТП, а инструкции к лекарственным препаратам ограничиваются размытыми формулировками или не содержат никаких данных о необходимости отмены или коррекции дозировки препарата в зависимости от уровня Тг в крови пациента¹.

Потому представляется целесообразным и актуальным провести анализ литературы, посвященной вопросам назначения антикоагулянтов пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при ТП.

Цель исследования: проанализировать литературу, посвященную вопросам назначения антикоагулянтной терапии пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при ТП.

Материал и методы

Поиск осуществлялся в электронных библиотеках eLibrary, PubMed и Google Scholar. Глубина поиска была ограничена 2013–2023 гг и включала в себя следующие запросы на русском и английском языках соответственно: "антикоагулянтная терапия при ТП", "антикоагулянты при ТП", "варфарин при ТП", "апиксабан при ТП", "дабигатран этексилат при ТП", "ривароксабан при ТП", "гепарин натрия/гепарины при ТП". Анализировались все работы, в которых данные словосочетания встречались в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах и в полном тексте публикации. Большинство из анализируемых работ являлись описаниями клинических случаев, посвященных антифосфолипидному синдрому, синдрому Снеддона, новой коронавирусной

¹ Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (22 Mar 2023).

инфекции, ТП при лейкозах, гепарин-индуцированной ТП (ГИТ), этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) псевдоТП, а также работами, сообщающими о назначении антикоагулянтов у пациентов при уровне Тг, не соответствующем современному определению ТП ($\text{Тг} < 180 \times 10^9/\text{л}$ с исключением пациентов с уровнем $\text{Тг} < 150-100 \times 10^9/\text{л}$). Впоследствии технически из поискового запроса эти работы были исключены. Работы, подходящие по содержанию, были включены в обзор и процитированы ниже.

Несмотря на то, что настоящий текст посвящён применению антикоагулянтов при сердечно-сосудистых заболеваниях в сочетании с ТП, авторы считают обоснованным внести в данную работу понятия об ЭДТА-псевдоТП и ГИТ, а тактику ведения при последней разобрать подробно.

Результаты

Среди пациентов, нуждающихся в назначении антикоагулянтов, ТП встречается нередко. В исследовании Benjamin Steinberg, et al. из 86671 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) у 3% пациентов наблюдалась ТП [4]. В исследовании Sinkovič A, et al. из 371 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) у 21,3% была выявлена ТП ($\text{Тг} < 140 \times 10^9/\text{л}$) или падение уровня Тг $> 50\%$ от исходного уровня [5], а в исследовании Yadav M, et al. среди 10603 пациентов с ОКС, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), у 5,7% уровень Тг составил $< 150 \times 10^9/\text{л}$ (пациенты с уровнем $\text{Тг} < 100 \times 10^9/\text{л}$ были исключены из исследования) [6]. В исследовании Kiviniemi T, et al. у 99 из 861 пациента с ОКС наблюдалась ТП, причём у 9,7% она развилась в ходе госпитализации [7].

Развитие ТП в ходе госпитализации у пациентов с ОКС может быть связано как с основным заболеванием, его осложнениями, применяемой лекарственной терапией, так и являться лабораторным феноменом — ЭДТА-индуцированной псевдоТП.

ЭДТА-индуцированная псевдоТП

Частота встречаемости ЭДТА-индуцированной псевдоТП в популяции составляет 1:1000 или 0,07-0,11% от всех анализов крови и не зависит от пола, возраста, приема лекарственных средств [8]. ЭДТА-индуцированная ТП — наиболее распространённая разновидность псевдоТП, которая определяется как ложное снижение количества Тг, возникающее *in vitro* при использовании в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты [8]. Данный вид ТП не влияет на прогноз [8].

Диагностические критерии постановки диагноза ЭДТА-зависимой псевдоТП [8]:

1. Количество Тг $< 100 \times 10^9/\text{л}$.
2. Прогрессирующее с течением времени снижение количества Тг в пробе с ЭДТА.
3. Наличие скоплений Тг только в тех пробах, где в качестве антикоагулянта использовалась ЭДТА.

4. Отсутствие клинических проявлений геморрагического синдрома.

Лекарственно-индуцированные ТП

Отдельную группу ТП составляют лекарственно-индуцированные ТП. Они встречаются в 10 случаев на 1 млн населения в год, при распространенности примерно 25% у тяжелобольных пациентов [3, 8]. К их развитию может привести применение нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), варфарина, ингибиторов гликопротеиновых Pb/IIIa рецепторов, антибиотиков, противоопухолевых средств, статинов, сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и других лекарственных препаратов [3, 8].

Лекарственно-индуцированные ТП являются диагнозом исключения. Выделяют две разновидности лекарственных ТП: иммунные (связаны с повреждением Тг антителами) и неиммунные [9].

В клинической практике наиболее часто (в ~5% случаев) встречается ГИТ, соотношение мужчин и женщин — 1:2 [3]. Введение НФГ по сравнению с НМГ в 10 раз увеличивает риск развития ГИТ [10].

Для ГИТ характерны тромбозы: при умеренной ГИТ риск тромбоза составляет 30-50%, при выраженной — 90% [10]. Венозные тромбозы при этом случаются чаще, чем артериальные, наиболее распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии [10].

Проявления ГИТ следующие:

- падение количества Тг $> 50\%$ от исходного уровня;
- тромбоэмболические осложнения;
- некрозы кожи;
- анафилактические реакции.

ГИТ I типа — гепарин-ассоциированная неиммунная ТП, которая развивается в результате прямого взаимодействия гепарина с мембраной Тг через специфические рецепторы P_2Y_{12} и Pb/IIIa , что вызывает активацию и агрегацию Тг. ГИТ II типа — является редкой, иммуноспецифической реакцией [10].

Для ГИТ I типа характерно кратковременное снижение числа Тг на 10-30% в первые 5 дней применения гепаринов у 10-30% пациентов, для ГИТ II типа характерно снижение числа Тг на 4-15-е сут. от начала терапии [10].

При ГИТ I типа число Тг обычно не бывает ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, тромбозы развиваются редко, она не является клинически значимым событием и не требует дополнительного лечения, кроме отмены гепаринов. Даже при продолжении лечения гепарином количество Тг может нормализоваться. При ГИТ II типа отмечается значимое снижение уровня Тг, продолжение терапии гепаринами увеличивает риск тромбозов, частота которых исходно высока [10].

Падение числа Тг в первые 4 дня терапии гепаринами обычно не является ГИТ, исключение составляют случаи, когда пациент был иммунизирован ранее в пределах 30-100 дней и имеет антитела к комплексу тромбоцитарный фактор 4/гепариновые антитела. У таких пациентов уровень Тг обычно падает в первые часы после введения гепаринов. Этот тип ГИТ называют "ГИТ с быстрым началом" [10].

Для облегчения диагностики ГИТ у всех пациентов, которым планируется введение НФГ/НМГ, нужно стремиться к максимально раннему определению количества Тг, оптимально — до начала терапии [11]. Семиголовским Н. Ю. и др. было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ II типа: "100-5-100" — "падение уровня Тг периферической крови до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день применения гепаринов или в пределах 100 дней от их предшествующего использования" [12].

При развитии ГИТ необходимо немедленно полностью прекратить введение гепарина в любой форме, даже в объеме, применяемом для гепаринизации линий внутривенной инфузии [13].

При развитии тромбозов или при наличии показаний для продолжения антикоагулянтной терапии пациентов с ГИТ переводят на прямые ингибиторы тромбина (например, лепирудин или аргатробан), либо фондапаринукс [13].

Применение варфарина у больных с ГИТ II типа может способствовать прогрессированию тромбоза, а у некоторых пациентов вызвать варфарин-индуцированные некрозы кожи [14]. В отношении приема при ГИТ прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) однозначной точки зрения нет, но есть основания полагать, что ПОАК не распознаются уже существующими антителами ГИТ, не образуют комплекс с фактором Тг 4 и не вызывают агрегацию Тг. Терапия ПОАК может представлять собой менее дорогостоящую и простую в применении альтернативу парентеральным заменителям гепаринов (например, аргатробану, фондапаринуксу), особенно если последние недоступны или не подходят для терапии ГИТ [15]. Тем более, что ТП в инструкциях к ПОАК указана как редкая побочная реакция с частотой развития от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ пациентов. При этом единичные случаи ТП всё же были зарегистрированы и описаны как в зарубежной, так и в отечественной литературе [16-18]. В частности, в статье Татарского Б. А. и др. описан клинический случай развития лекарственной ТП на фоне приёма дабигатрана, которая исчезла через 15 сут. после отмены препарата. Авторы указывают, что, возможно, развитие ТП также было связано с межлекарственным взаимодействием дабигатрана и индукторов Р-гликопротеина [18].

Безусловно, в подавляющем большинстве случаев лекарственно-индуцированная ТП требует отмены причинного препарата.

Вместе с тем пациенты с ТП, имеющие показания к антикоагуляции, в большинстве случаев могут получать ее параллельно с диагностическим поиском, проводимым с целью выявления причины ТП при тщательной оценке риска кровотечений (с учетом данных о больших кровотечениях в недавнем времени, о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, нарушениях свертывания крови и дефектах функции Тг и оценке общих факторов риска кровотечений (например, оценке факторов риска кровотечений при ФП по шкале HAS-BLED)), под контролем клинического состояния пациента и динамики уровня Тг [15]. Однако до настоящего времени для большинства заболеваний/состояний не определена та граница уровня Тг, при которой требуется однозначная отмена антикоагулянтов.

Такая неопределенность подходов объясняется тем, что в рандомизированных клинических исследованиях, в частности, с ПОАК, критерием исключения являлись уровни Тг $< 100 \times 10^9/\text{л}$ для эдоксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана [19-21] и $< 90 \times 10^9/\text{л}$ для апиксабана [22] при ФП, и уровни Тг $< 75 \times 10^9/\text{л}$ и Тг $< 50 \times 10^9/\text{л}$ для больных с онкологическими заболеваниями в Caravaggio Study [23], SELECT-D [24] и Hokusai VTE Cancer Investigators, соответственно [25].

Отсутствие четкой доказательной базы и рекомендаций по назначению антикоагулянтов у пациентов с ТП приводит к тому, что значительному числу таких пациентов антикоагулянты не назначают. Так, в исследовании Steinberg B, et al. только у 57% таких пациентов использовался антикоагулянт — варфарин [4], в исследовании Sinkovič A, et al. [5] среди пациентов с ОКС с ТП с числом Тг $< 140 \times 10^9/\text{л}$ или падением уровня Тг $> 50\%$ от исходного уровня (21,3%) гепарин натрия был назначен только в 78,4% случаев (по сравнению с пациентами без ТП на 9,2% реже). При этом все анализируемые авторами исходы в этой группе пациентов (госпитальная сердечная недостаточность, аритмии, рецидив инфаркта миокарда, кровотечение, острое почечное повреждение, 30-дневная и 6-месячная летальность) были статистически значимо большими. Вместе с тем в уже приводимом нами исследовании Yadav M, et al. [6] даже при одинаковой частоте назначения антикоагулянтов пациентам с ТП с уровнем Тг $100-150 \times 10^9/\text{л}$ и с нормоцитопенией исходы лечения были статистически значимо разными: частота смертельных исходов, больших сердечно-сосудистых событий и незапланированных реваскуляризаций в группе с ТП была большей, а в исследовании Kiviniemi T, et al. [7] среди пациентов с ОКС и ФП, подвергнутых ЧКВ, разницы в частоте больших сердечно-сосудистых событий, включавших также мозговой инсульт, и частоте кровотечений, как и разницы в частоте назначения тройной терапии, двойной терапии (два антиагреганта или антиагрегант

в сочетании с варфарином) в течение года наблюдения получено не было.

В то же время имеется ограниченное число пострегистрационных исследований, посвященных применению антикоагулянтов у пациентов с ТП. В исследовании Lai Y, et al. 137 пациентов с ТП сравнивались с 939 пациентами с нормальным уровнем Тг. Все пациенты принимали варфарин. ДИ частоты незначительных, крупных кровотечений и тромбозов среди пациентов с ТП составил 3,03 (95% ДИ: 1,57-5,60), 1,48 (95% ДИ: 0,44-3,98) и 0,81 (95% ДИ: 0,09-3,43), соответственно [26]. Было выяснено, что пациенты с ТП, принимающие варфарин, подвержены более высокому риску незначительных кровотечений, имели тенденцию к большему риску больших кровотечений и получали аналогичные преимущества в отношении тромботических событий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Тг. Как правило, кровотечения были связаны с более высоким уровнем международного нормализованного отношения (МНО). Соответственно, сужение целевых значений МНО с верхним пределом ниже 2,5 в сочетании с более тщательным мониторингом антикоагуляции может повысить безопасность ведения пациентов [26].

С 2010 по 2017гг было проведено когортное исследование, основанное на электронных медицинских записях многопрофильного медицинского учреждения на Тайване, в котором приняли участие 8239 пациентов с ФП (возраст $77,0 \pm 7,3$ года, 48,0% женщин), получающих оральные антикоагулянты. Пациенты были разделены на две подгруппы: 7872 пациента с нормальным количеством Тг и 367 пациентов (4,4%) с ТП [27]. У пациентов с нормальным количеством Тг терапия ПОАК (n=4904) была связана со значительно более низким риском крупных кровотечений, без различий в риске ишемического инсульта/системных эмболий или смерти по сравнению с терапией варфарином (n=2968). У пациентов с ТП терапия ПОАК (n=181) была связана с меньшей склонностью к крупным кровотечениям (отношение рисков (ОР) 0,45, 95% ДИ: 0,16-1,14) без существенной разницы в риске ишемического инсульта/системных эмболий (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,29-2,91) или смерти (ОР 0,95, 95% ДИ: 0,46-1,95) по сравнению с терапией варфарином (n=186). На основании чего авторы сделали вывод о том, что терапия ПОАК является разумным выбором для профилактики инсульта у пациентов с ФП с ТП.

Еще в одном небольшом исследовании изучалось применение сниженных доз ПОАК у пациентов с ТП: 62 пациента с ФП в возрасте от 53 до 85 (в среднем 70,5) лет с количеством Тг $50-100 \times 10^9/\text{л}$ получали ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. (33,9%), дабигатран 110 мг 2 раза/сут. (54,8%) или апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут. (11,3%). В качестве контрольной

группы служили пациенты с ФП, соответствующие по возрасту и полу, с нормальным количеством Тг и аналогичными показателями $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, которые получали рекомендованные дозы ПОАК. Пациенты наблюдались в среднем в течение 55 мес. (диапазон 23-64 мес.). В группе с ТП риск кровотечения был выше (средний балл по шкале HAS-BLED 2,0 vs 1,0, $p < 0,0001$) [28]. Во время наблюдения за пациентами с ТП и пациентами с нормальным содержанием Тг в крови наблюдались аналогичные показатели крупных кровотечений (1,8%/год vs 2,7% год, $p=0,49$), клинически значимых небольших кровотечений (1,5%/год vs 1,1%/год, $p=0,74$), ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки (1,8% год vs 1,5%/год, $p=0,8$) и смерти (1,06%/год vs 1,11%/год, $p=0,96$). Риск кровотечения и инсульта не зависел от ПОАК, используемого в обеих группах. Серьезные кровотечения и клинически значимые небольшие кровотечения у пациентов с ТП, получавших ПОАК, имели связь только с возрастом (отношение шансов 1,1, 95% ДИ: 1,0-1,3, $p=0,04$). Исходя из результатов исследования, авторы делают вывод о том, что у пациентов с ФП с легкой ТП антикоагулянтная терапия ПОАК в сниженных дозах представляется безопасной и эффективной. Результаты данного исследования послужили основанием для внесения изменений в действующие принципы назначения ПОАК пациентам с ФП [29].

В связи с этим схема антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ТП, которая за последние несколько лет претерпела значительные изменения, в настоящее время наиболее проста и понятна.

Если ранее противопоказанием к антикоагулянтной терапии при ФП было число Тг $< 100 \times 10^9/\text{л}$ [29, 30], то затем в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2020) по диагностике и лечению пациентов с ФП [31] только тяжелая ТП с уровнем Тг $< 50 \times 10^9/\text{л}$ стала абсолютным противопоказанием к назначению антикоагулянтов.

Рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма (2021) [15] расширили показания для ПОАК при ТП и в настоящее время при наличии у пациента ТП следует придерживаться следующей тактики по назначению ПОАК:

1. При Тг $< 20 \times 10^9/\text{л}$ — избегать назначения ПОАК;
2. При Тг $20 \times 10^9/\text{л}$ — $50 \times 10^9/\text{л}$ продолжать терапию ПОАК и рассмотреть возможность назначения ПОАК в половинной дозе, особенно при наличии ≥ 1 фактора риска кровотечений;
3. При Тг $> 50 \times 10^9/\text{л}$ продолжать терапию [15].

Вместе с тем в клинических рекомендациях Минздрава России нет указаний на особенности ведения пациентов с ФП и ТП.

В меньшей степени освещен вопрос назначения антикоагулянтов пациентам с ОКС. В частности,

в клинических рекомендациях по ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы указывается, что при ТП легкой и средней степени тяжести назначение парентеральных антикоагулянтов чревато "риском усугубления ТП, а также (намного реже) возникновения иммунной ТП, вызванной гепарином (имеется у НФГ и эноксапарина, отсутствует у бивалирудина и фондапаринукса). Соответственно, у больных с исходно невысокой концентрацией Тг в крови, или при отсутствии возможности контролировать уровень Тг в крови предпочтительно применение бивалирудина (при ЧКВ) или фондапаринукса (у более широкого контингента больных с ОКС)" [32, 33]. "Не следует забывать, что фондапаринукс натрия — средство выбора при наличии легкой и умеренной ТП или при угрозе развития ГИТ" [32, 33].

Что касается ведения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы и ТП, то данный аспект в клинических рекомендациях Минздрава России не описывается. В связи с чем, по нашему мнению, при сочетании ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы и ТП при назначении антикоагулянтной терапии возможно руководствоваться рекомендациями по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Так же как отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с ТП и в других клинических рекомендациях Минздрава России, а также Европейского общества кардиологов.

ТП при онкозаболеваниях

Отдельного рассмотрения заслуживает ТП у больных с онкозаболеваниями, нуждающихся в приеме антикоагулянтов. Несмотря на повышенный риск кровотечения при ТП, риск рак-ассоциированного венозного тромбоза у таких пациентов не уменьшается. Кроме того, длительная ТП (>30 дней) у пациентов с рак-ассоциированным венозным тромбозом связана с более чем 4-кратным увеличением риска рецидива венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [34, 35].

Частота кровотечений в этой популяции составляет 7–33%, а частота рецидивов тромбоза колеблется в диапазоне 10–44% [36, 37].

Предложены две основные стратегии лечения онкологических пациентов с количеством Тг $10\ 50 \times 10^9/\text{л}$:

- антикоагуляция в полной дозе с трансфузионной поддержкой (при необходимости);
- антикоагуляция с измененной дозой при уровне Тг $<50 \times 10^9/\text{л}$ [38].

В исследованиях, оценивающих использование полной дозы антикоагулянтов в сочетании с трансфузионной поддержкой, обычно использовали пороговый уровень Тг $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ [38], но исследования, направленные на определение безопасного и/или оптимального уровня Тг, при котором показано переливание крови, еще не проведены или не опубликованы.

Аналогичным образом стратегия изменения дозы в основном основывается на консенсусе экспертов, использующих различные подходы, включая эмпирическое снижение дозы до профилактических или половинных терапевтических доз.

Недавний систематический обзор литературы не выявил каких-либо доказательств превосходства одной стратегии над другой. Обе стратегии подробно разобраны в работе Samuelson Bannow BT, et al. [38] и нашли отражение в "Руководстве по проведению антитромботической терапии у пациентов с ТП и раком", опубликованном Европейской ассоциацией гематологов и Европейским обществом кардиологов в 2022г [39]. Безопасность данных подходов апробирована и подтверждена в работе Mantha S, et al. [40].

В упомянутом "Руководстве по проведению антитромботической терапии у пациентов с ТП и раком" 2022г приводятся рекомендации по назначению и коррекции доз антикоагулянтов у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТП. Авторы сразу акцентируют внимание на том, что под ТП они понимают стойкое снижение Тг длительностью не <3–4 нед. и разделяют ее по содержанию Тг на 4 степени тяжести: первая — число Тг $100\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$, вторая — число Тг $75\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, третья — число Тг $50\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$, четвертая — $<25 \times 10^9/\text{л}$. При этом стабильная ТП 1–2 степени определяется как количество Тг $100\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$, которое, как ожидается, не снизится до ТП 3–4 степени в ближайшие дни или недели [39].

При уровне Тг $100\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендовано парентеральные или пероральные антикоагулянты применять в терапевтических дозах в соответствии с утвержденными показаниями. В тех случаях, когда есть вероятность прогрессирования ТП, у пациентов с острой ВТЭ ПОАК и варфарину следует предпочесть НМГ. У пациентов с ФП или механическими клапанами сердца при риске прогрессирования ТП ПОАК/варфарин и варфарин, соответственно, также могут быть временно заменены на НМГ [39].

При уровне Тг $25\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ использовать ПОАК или варфарин для лечения ВТЭ и ФП не рекомендуется. У пациентов с острой ВТЭ рекомендуется применять НМГ в профилактических и терапевтических дозах, сниженных на 50% [39].

Пациентам с ФП целесообразно прекратить антикоагулянтную терапию при ожидаемой короткой продолжительности ТП (до 3 нед.), за исключением случаев, когда пациент подвержен очень высокому тромботическому риску или имеет дополнительные факторы риска, связанные с раком. К таким пациентам относят пациентов с ФП и артериальной тромбоэмболией в течение последних 3 мес.; с ФП с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 6$; пациентов с механическими клапанами сердца [39].

Терапевтическая доза НМГ, сниженная на 50% при тщательном мониторинге количества Тг, может

быть рассмотрена у пациентов со стабильной ТП 3 степени, длящейся от недель до месяцев, с очень высоким риском тромбообразования [39].

У пациентов со стабильным количеством Тг $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и механическим сердечным клапаном следует рассмотреть возможность применения варфарина с целевым МНО, равным двум ($\text{МНО} = 2$). У пациентов с механическим клапаном сердца и количеством Тг $25\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ или нестабильным МНО может быть рассмотрена возможность применения сниженной на 50% терапевтической дозы НМГ [39].

При ТП 4 степени антикоагулянтная терапия противопоказана [39].

В целом пациентам с ТП 3-4 степени в случае очень высокого тромботического риска рекомендовано продолжать антикоагулянтную терапию и увеличить количество Тг путем переливания Тг или использования агонистов рецепторов тромбопоэтина [39].

Рекомендовано возобновить прием соответствующей дозы антикоагулянта, как только позволит количество Тг [39].

Пациентам с ФП с ТП 3-4 степени при ожидаемой продолжительности ТП ≥ 3 мес. и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ стоит рассмотреть вопрос о проведении окклюзии ушка левого предсердия [40].

У пациентов с ОКС следует использовать сниженные нагрузочные дозы НФГ: при ТП 1-2 степени — 50-70 международных единиц (МЕ)/кг, при ТП 3-4 степени — 30-50 МЕ/кг. Уровень активированного времени свертывания крови во время процедуры ЧКВ необходимо контролировать каждые 30 мин и поддерживать его дополнительным введением НФГ на уровне ≥ 250 сек. Следует избегать комби-

нации НФГ и НМГ и заменить ее фондапаринуксом в дозе 2,5 мг при ОКС без подъема сегмента ST и 2000 МЕ НФГ, последний целесообразно использовать только для диагностической коронароангиографии через лучевой доступ [39].

Заключение

Таким образом, вопрос о назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ТП, в т.ч. связанной с онкологическими заболеваниями, в настоящее время не имеет однозначного ответа. Безусловно, его решение возможно только на основе рандомизированных клинических исследований; однако в отсутствие таковых целесообразно для разработки соответствующих рекомендаций использовать данные регистровых и когортных исследований, описаний клинических случаев. Потому как отсутствие каких-либо рекомендаций вообще приводит к не назначению антикоагулянтной терапии тем пациентам, кому она показана, и кто мог бы получать ее с минимальным риском. Опубликованные рекомендации по антикоагулянтной терапии при ТП у пациентов с ФП и онкологических пациентов, вероятно, будут способствовать снижению числа пациентов, не получающих должную терапию антикоагулянтами в этих группах больных. Рекомендации по краткосрочной терапии антикоагулянтами у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы в настоящее время могут быть применимы и к пациентам с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы.

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

Литература/References

1. Wojciechowski VV, Zabolotskikh TV, Tseluiko SS. Thrombocytopenia. Amur Medical Journal. 2017;2(18):7-25. (In Russ.) Войцеховский В. В., Заболотских Т. В., Целуйко С. С. Тромбоцитопения. Амурский медицинский журнал. 2017;2(18):7-25.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;3:113(11):2386-93. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.
3. Ostroymova OD, Kravchenko EV, Kochetkov AI. Drug-induced thrombocytopenia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2019;28(4):56-64. (In Russ.) Остроимова О. Д., Кравченко Е. В., Кочетков А. И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(4):56-64. doi:10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.
4. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, et al. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. Cardiovasc Ther. 2015;33(4):177-83. doi:10.1111/1755-5922.12129.
5. Sinković A, Majal M. The Impact of Thrombocytopenia on Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Single Center Retrospective Study. Biomed Res Int. 2015;2015:907304. doi:10.1155/2015/907304.
6. Yadav M, G  n  reux P, Giustino G, et al. Effect of Baseline Thrombocytopenia on Ischemic Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. Can J Cardiol. 2016;32(2):226-33. doi:10.1016/j.cjca.2015.05.020.
7. Kiviniemi T, Karjalainen P, Rubboli A, et al. Thrombocytopenia in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2013;112(4):493-8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.007.
8. Papayan KA, Tsvetkova TG, Andreeva EF, et al. The importance of timely diagnosis of EDTA-associated pseudothrombocytopenia in clinical practice. Forcipe. 2018;1(1):4-8. (In Russ.) Папаян К. А., Цветкова Т. Г., Андреева Э. Ф. и др. Значение своевременной диагностики ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении в клинической практике. Forcipe. 2018;1(1):4-8.
9. Cartis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. Immunohematology. 2014;30:55. doi:10.21307/immunohematology-2019-099.
10. Vasiliev SA, Gorgidze LA, Moiseeva TN, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (review). Atherothrombosis. 2019;1:99-114. (In Russ.) Васильев С. А., Горгидзе Л. А., Моисеева Т. Н. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). Атеротромбоз. 2019;1:99-114. doi:10.21518/2307-1109-2019-1-99-114.
11. Ivascu NS, Fitzgerald M, Ghadimi K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(2):511-20. doi:10.1053/j.jvca.2018.10.035.
12. Semigolovskii NYu, Vavilova TV, Kashchenko VA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with venous thromboembolic complications — clinical cases and review of the literature. Medical Council. 2018;5(5):110-6. (In Russ.) Семиголовский Н. Ю., Вавилова Т. В., Кашченко В. А. и др. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбозами: клинические случаи и обзор литературы. Медицинский совет. 2018;5:110-6. doi:10.21518/2079-701X-2018-5-110-116.
13. Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Lebedinskii KM, et al. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2018;1(1):58-81. (In Russ.) Заболотских И. Б., Синьков С. В., Лебе-

- динский К. М. и др. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(1):58-81. doi:10.17116/anaesthesiology201801-02158.
14. Guryanov VA, Tolmachev GN. Heparin induced thrombocytopenia: theory and practice. *Anesthesiology and resuscitation*. 2013;6:60-1. (In Russ.) Гурьянов В. А., Толмачев Г. Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения: теория и практика. *Анестезиология и реаниматология*. 2013;6:60-1.
15. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
16. Kang HG, Lee SJ, Chung JY, et al. Thrombocytopenia induced by dabigatran: two case reports. *BMC Neurol*. 2017;17(1):124. doi:10.1186/s12883-017-0900-8.
17. Pop MK, Farokhi F, Iduna L. Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):531.e1-531.e2. doi:10.1016/j.ajem.2017.12.052.
18. Tatarsky BA, Kazennova NV. Thrombocytopenia induced by direct oral anticoagulants: clinical case and literature review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):600-5. (In Russ.) Татарский Б. А., Казеннова Н. В. Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(5):600-5. doi:10.20996/1819-6446-2022-10-06.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
23. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(9):1668-78. doi:10.1055/s-0038-1668523.
24. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034.
25. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. doi:10.1056/NEJMoa1711948.
26. Lai YF, Goh DYT, How SY, et al. Safety and efficacy of warfarin in patients with moderate thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2017;155:53-7. doi:10.1016/j.thromres.2017.05.007.
27. Wang CL, Wu VCC, Lee CH, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47:512-9. doi:10.1007/s11239-018-1792-1.
28. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Lukaszuk R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;(72):153-60. doi:10.1097/FJC.0000000000000607.
29. Baranova EI, Bliznyuk OI, Pavlova VA, et al. Reasons for refusing to prescribe anticoagulants in hospital to patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke: what should be the optimal management tactics for these patients? Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov. 2022;29(2):58-67. (In Russ.) Баранова Е. И., Близняк О. И., Павлова В. А. и др. Причины отказа от назначения антикоагулянтов в стационаре больным с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта: какой должна быть оптимальная тактика ведения этих пациентов? Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2022;29(2):58-67. doi:10.24884/1607-4181-2022-29-2-58-67.
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J*. 2020;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
32. Yavelov IS. Parenteral anticoagulants in the treatment of acute coronary syndrome: what modern clinical guidelines say. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):46-58. (In Russ.) Явелов И. С. Парентеральные антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома: что говорят современные клинические рекомендации. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):46-58. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-1-46-58.
33. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
34. Refaei M, Fernandes B, Brandwein J, et al. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters. *Ann Hematol*. 2016;95(12):2057-64. doi:10.1007/s00277-016-2798-4.
35. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11. doi:10.1038/s41572-022-00336-y.
36. Koplovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol*. 2015;94(2):329-36. doi:10.1007/s00277-014-2198-6.
37. Khanal N, Bociek RG, Chen B, et al. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016;91(11):E468-E472. doi:10.1002/ajh.24526.
38. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1246-9. doi:10.1111/jth.14015.
39. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *Hemasphere*. 2022;6(8):e750. doi:10.1097/HS9.0000000000000750.
40. Mantha S, Miao Y, Wills J, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(4):514-8. doi:10.1007/s11239-017-1478-0.



Тяжелое течение AL-амилоидоза сердца у пациентки пожилого возраста с многократной реинфекцией SARS-CoV-2. Клинический случай

Резник Е. В.^{1,2}, Нгуен Т. Л.¹, Эттингер О. А.^{1,3}, Лазарев В. А.^{1,3}, Борисовская С. В.^{1,3}, Гусева А. И.¹, Саликов А. В.³, Голухов Г. Н.^{1,2}

Введение. Взаимосвязь системного амилоидоза и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) к настоящему времени изучена недостаточно. В данной работе представлено клиническое наблюдение персистенции маркеров COVID-19 у пациентки пожилого возраста с системным амилоидозом.

Краткое описание. Пациентка 74 лет с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2 типа неоднократно была госпитализирована в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. На основании данных электрофоретического исследования белков сыворотки крови с иммунотипированием, биопсии подкожно-жировой клетчатки и костного мозга, эхокардиографических данных у пациентки был диагностирован системный AL-амилоидоз с поражением сердца. Во время госпитализаций в апреле, августе и декабре 2020г были получены положительные результаты полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2, при этом длительно отсутствовали клинические проявления инфекции и адекватная выработка антител.

Заключение. Клиническое наблюдение демонстрирует многократную реинфекцию SARS-CoV-2 у тяжелой коморбидной пациентки пожилого возраста, оказавшую негативное влияние на прогноз.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, системный амилоидоз, AL-амилоидоз, амилоидная кардиомиопатия, гериатрия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница № 31 ДЗМ, Москва; ³ГБУЗ ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия.

Резник Е. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Нгуен Т. Л. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8856-4542, Эттингер О. А. — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии им. акад. Г. И. Сторожакова лечебного факультета, ORCID: 0000-

0002-1237-3731, Лазарев В. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. Г. И. Сторожакова лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8417-3555, Борисовская С. В. — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии им. акад. Г. И. Сторожакова лечебного факультета, зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0000-0002-9365-1472, Гусева А. И. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-5139-931X, Саликов А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-0442-7725, Голухов Г. Н. — президент, зам. председателя Общественного совета при Департаменте здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-0161-005X.

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

ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОГК — органы грудной клетки, ОР — отношение рисков, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 19.04.2023

Рецензия получена 05.06.2023

Принята к публикации 25.06.2023



Для цитирования: Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Эттингер О. А., Лазарев В. А., Борисовская С. В., Гусева А. И., Саликов А. В., Голухов Г. Н. Тяжелое течение AL-амилоидоза сердца у пациентки пожилого возраста с многократной реинфекцией SARS-CoV-2. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5443. doi:10.15829/1560-4071-2023-5443. EDN JMSMHZ

Severe cardiac AL amyloidosis in an elderly patient with multiple SARS-CoV-2 reinfection: a case report

Reznik E. V.^{1,2}, Nguyen T. L.¹, Ettinger O. A.^{1,3}, Lazarev V. A.^{1,3}, Borisovskaya S. V.^{1,3}, Guseva A. I.¹, Salikov A. V.³, Golukhov G. N.^{1,2}

Introduction. The relationship between systemic amyloidosis and coronavirus disease 2019 (COVID-19) has not been sufficiently studied to date. This paper presents a case of the persistence of COVID-19 markers in an elderly patient with systemic amyloidosis.

Brief description. A 74-year-old patient with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes was repeatedly hospitalized due to decompensated heart failure. Based on the data of protein electrophoresis with immunotyping, biopsy of subcutaneous fat and bone marrow, echocardiographic data, the patient was diagnosed with systemic AL amyloidosis with cardiac involvement. During hospitalizations in April, August and December 2020, positive polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2 were obtained, while there were no clinical manifestations of infection for a long time and adequate antibody production.

Conclusion. A case report demonstrates multiple SARS-CoV-2 reinfection in a severe comorbid elderly patient, as an unfavorable prognostic factor.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, systemic amyloidosis, AL amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, geriatrics.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Moscow City Clinical Hospital № 31, Moscow; ³V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Reznik E. V.* ORCID: 0000-0001-7479-418X, Nguyen T. L. ORCID: 0000-0002-8856-4542, Ettinger O. A. ORCID: 0000-0002-1237-3731, Lazarev V. A. ORCID: 0000-0001-8417-3555, Borisovskaya S. V. ORCID: 0000-0002-9365-1472, Guseva A. I. ORCID: 0000-0002-5139-931X, Salikov A. V. ORCID: 0000-0003-0442-7725, Golukhov G. N. ORCID: 0000-0002-0161-005X.

*Corresponding author: elenaresnik@gmail.com

Received: 19.04.2023 **Revision Received:** 05.06.2023 **Accepted:** 25.06.2023

For citation: Reznik E. V., Nguyen T. L., Ettinger O. A., Lazarev V. A., Borisovskaya S. V., Guseva A. I., Salikov A. V., Golukhov G. N. Severe cardiac AL amyloidosis in an elderly patient with multiple SARS-CoV-2 reinfection: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5443. doi:10.15829/1560-4071-2023-5443. EDN JMSMHZ

Ключевые моменты

- Системный амилоидоз — заболевание, при котором несвоевременная диагностика и позднее начало терапии могут быть губительны для пациента.
- COVID-19 значительно повышает риск летальности при AL-амилоидозе.
- Врач должен быть насторожен в отношении амилоидоза, особенно, в период пандемии COVID-19.

Key messages

- Systemic amyloidosis is a disease whose untimely diagnosis and late initiation of therapy can harm the patient.
- COVID-19 significantly increases the risk of AL amyloidosis mortality.
- Physicians should be alert for amyloidosis, especially during the COVID-19 pandemic.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) охватила все континенты и привела к увеличению смертности во всем мире. Более 20% пациентов с COVID-19 имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Ведение и лечение пациентов с COVID-19 и ССЗ, в т.ч. сердечной недостаточностью (СН), представляет собой огромную клиническую проблему [1].

Одной из редко диагностируемых причин развития хронической СН (ХСН) является системный амилоидоз с поражением сердца. AL-амилоидоз — мультисистемное заболевание, при котором в различных органах и тканях откладывается гликопротеид амилоид, белком-предшественником которого являются легкие цепи иммуноглобулинов лямбда или каппа [2, 3]. Заболевание развивается, главным образом, после 70 лет. Это самая частая форма системного амилоидоза. Сердце поражается при AL-амилоидозе у 60-90% пациентов [2, 4]. С одной стороны, часто, особенно в условиях пандемии COVID-19, AL-амилоидоз при жизни может остаться недиагностированным [5]. С другой стороны, у пациентов с доказанным AL-амилоидозом инфицирование вирусом SARS-CoV-2 может приводить к тяжелым формам COVID-19 и серьезным последствиям.

В работе описана многократная реинфекция SARS-CoV-2 и тяжелое течение COVID-19 у пациентки с AL-амилоидозом сердца.

Цель статьи — привлечение внимания врачей на особенности течения и диагностики амилоидоза в условиях пандемии COVID-19.

Описание клинического случая

Информация о пациенте. Пациентка 74 лет была госпитализирована в стационар с жалобами на слабость, одышку при незначительной физической нагрузке и в положении лежа, боли в грудной клетке без четкой связи с физической нагрузкой.

Анамнез. Страдает в течение 4 лет сахарным диабетом (СД) 2 типа на фоне ожирения 2 степени. Впервые была госпитализирована в стационар в ян-

варе 2020г с вышеуказанными жалобами. По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК), выявлено расширение границ сердца влево, двусторонний гидроторакс, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) — асимметричное утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ — 131 г/м², относительная толщина стенки <0,45) с обструкцией выносящего тракта ЛЖ в покое (максимальный градиент давления — 188 мм рт.ст., средний — 69 мм рт.ст.), дилатацией левого предсердия до 41*54 мм, диастолической дисфункцией ЛЖ 1 типа (нарушением релаксации ЛЖ), значением фракции выброса (ФВ) 52%, повышением систолического давления в легочной артерии до 37 мм рт.ст. Кроме того, было выявлено уплотнение створок аортального и митрального клапанов, кальцинат в основании задней створки митрального клапана, градиент давления митрального клапана — 17/7,5 мм рт.ст., митральная, трикуспидальная и аортальная регургитация II степени. Острую ревматическую лихорадку в анамнезе пациентки отрицала. Максимальный уровень артериального давления в анамнезе составлял 150 и 90 мм рт.ст., что не соответствовало степени выраженности утолщения стенки ЛЖ и с малой вероятностью могло привести к развитию обструкции выходного отдела ЛЖ. Пациентке был установлен диагноз "Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ", назначена терапия бисопрололом, энalapрилом, фуросемидом, спиронолактоном, гидрохлортиазидом с титрацией доз со стартовых до терапевтических под контролем показателей в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [6].

В начале марта 2020г у пациентки развился приступ интенсивных болей за грудиной, после которого стала отмечать прогрессирование одышки, несмотря на соблюдение врачебных рекомендаций. За медицинской помощью не обращалась вплоть до апреля 2020г, когда была госпитализирована в связи с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией. В этот момент впервые получен положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 без характерных клинических прояв-

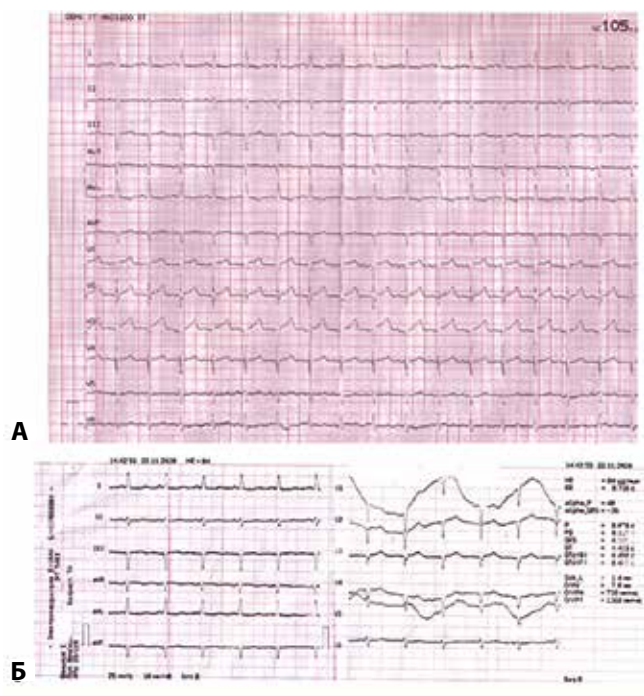


Рис. 1. ЭКГ пациентки при поступлении 7/2020 (А) и 11.2020 (Б) плевральных полостей — торакоцентезы.

лений вирусной инфекции, назначена терапия в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [7], а также аторвастатин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, продолжена терапия бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками, выписана с улучшением.

В июле 2020г отмечалось нарастание отежного синдрома с развитием анасарки, и пациентка вновь была госпитализирована в терапевтическое отделение

многопрофильного стационара, где находилась до начала сентября 2020г. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 105 уд./мин, резкое отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости, недостаточное нарастание зубца r с V_1 по V_5 (рис. 1 А).

При ЭхоКГ было выявлено нарушение локальной сократимости ЛЖ, предположено наличие постинфарктного кардиосклероза. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составляла 1,5 см, задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) 1,2 см, отмечено нарастание легочной гипертензии с систолическим давлением в легочной артерии 56 мм рт.ст. По данным ЭхоКГ от конца августа 2020г, отмечено дальнейшее утолщение МЖП до 2,1 см, ЗСЛЖ до 1,4 см (рис. 2). В биохимическом анализе крови обращал на себя внимание крайне низкий уровень альбумина (до 11 г/л) в сыворотке крови, обусловленный массивной протеинурией (10 г/л), при незначительном снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации до 45 мл мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ. Размеры почек, по данным ультразвукового исследования, были в пределах нормы. Пациентке проводили лечение СН, заместительную терапию альбумином, многократно торакоцентез с целью удаления жидкости из плевральных полостей.

По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК в июле 2020г, в правом лёгком в S1-2-3-4 и в левом лёгком в S1-2-3-4-6-8-9-10 определялись множественные участки уплотнения паренхимы по типу "матового стекла" с перибронхиальным и периферическим распределением и участками консолида-

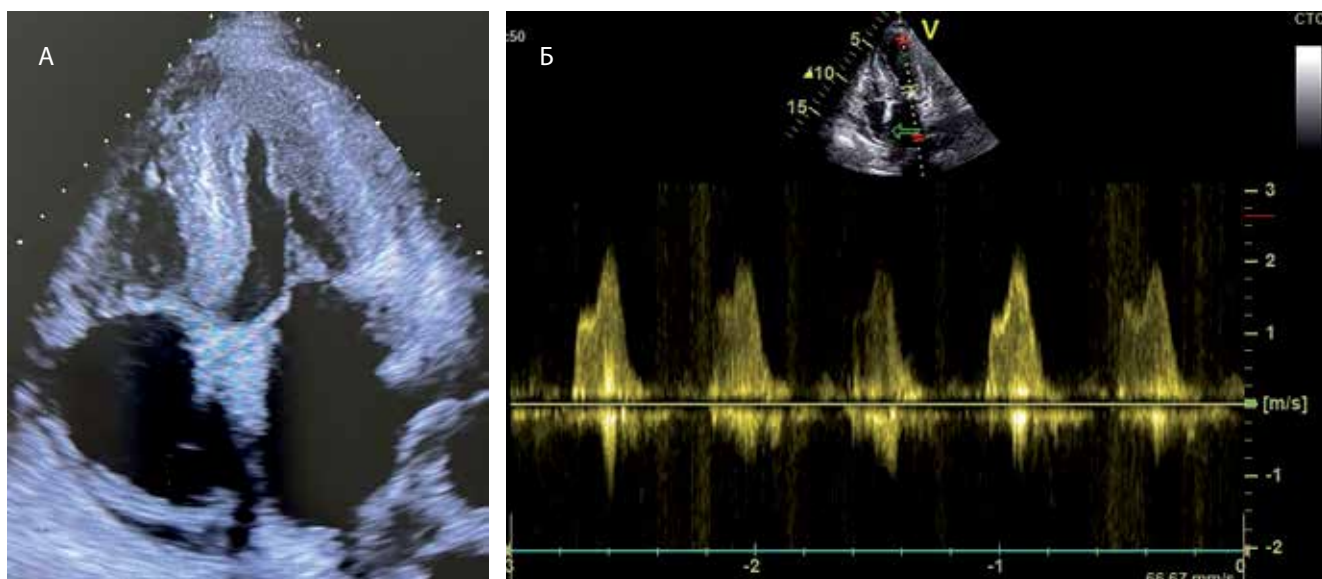


Рис. 2. Утолщение стенки ЛЖ, МЖП с дилатацией обоих предсердий, утолщение створок митрального и аортального клапанов (А). Нарушение релаксации (диастолическая дисфункция 1 типа), трансмитральный поток, импульсно-волновая доплерография (Б).

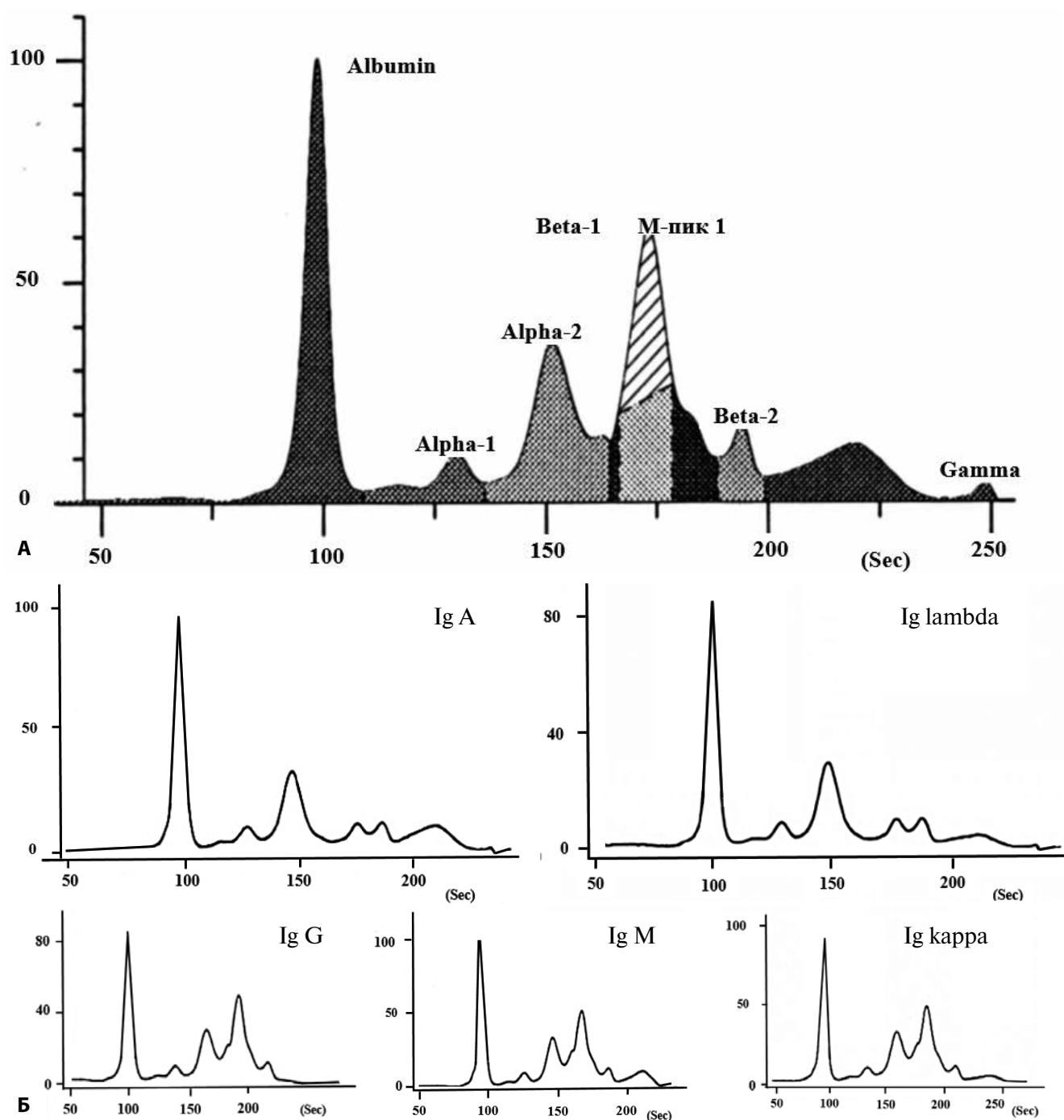


Рис. 3. Результаты электрофоретического исследования белков сыворотки крови с иммунотипированием.

ции. В просветах плевральных полостей определялся выпот, толщиной до 7,5 см справа и до 4 см слева. Легочный рисунок с обеих сторон обогащен за счет сосудисто-интерстициального акцента. Поражение правого и левого легких достигало 50% (КТ-2-3). Определялись двусторонний гидроторакс, компрессионный ателектаз базальных сегментов нижней доли левого легкого и застой в малом круге кровообращения. В связи с трудностью дифференциации изменений в легких был повторно взят мазок на ПЦР

для определения SARS-CoV-2, показавший положительный результат, при отсутствии повышения IgM: 0,2 г/л (норма <2 г/л) и IgG: 0,22 г/л (норма <10 г/л). В соответствии с положением о противоэпидемических мерах пациентка была переведена в обсервационное отделение, пролечена, выписана домой под наблюдение врача поликлиники.

В конце сентября 2020г пациентка была госпитализирована в ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ в связи с нарастанием явлений СН, обмороками при пере-

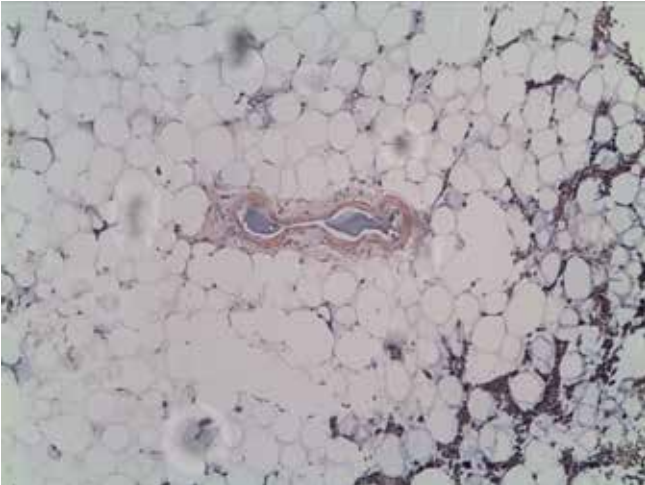


Рис. 4. Депозиты амилоида в подкожно-жировой клетчатке (в стенках сосудов) (Grade CR 3+), при окраске Конго красным (Е 20х). Из архива доктора Степановой Е. А.

ходе из горизонтального в вертикальное положение, парестезиями в нижних конечностях. При поступлении результат ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный. Несмотря на ранее положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 от апреля и начала сентября 2020г, по-прежнему отсутствовали антитела к SARS-CoV-2 (IgM: 0,13 г/л (<2 г/л), IgG: 2,24 г/л (<10 г/л)). В данную госпитализацию отмечена выраженная артериальная гипотония, в связи с чем в течение 7 сут. проводилась инотропная поддержка. Обращало на себя внимание повышение D-димера до 1571 мкг/л при отсутствии данных за тромбоз вен нижних конечностей, креатинина до 139 мкмоль/л, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) до 32 мл/мин/1,73 м². Результаты ЭхоКГ показали, помимо утолщения стенок ЛЖ (МЖП до 2,1 см, ЗСЛЖ до 1,5 см), незначительное снижение ФВ ЛЖ (52%), отсутствие локального нарушения сократимости, малый объем ЛЖ (конечно-диастолический объем ЛЖ — 45 мл), специфическую "зернистость" миокарда. С учетом наличия у больной массивной протеинурии, хронической болезни почек, утолщения стенок ЛЖ на фоне уменьшенной полости с признаками его диастолической дисфункции, устойчивой артериальной гипотонии, периферической полиневропатии был заподозрен амилоидоз. По данным электрофореза белков сыворотки крови, был обнаружен парапротеин в области фракции β -1 глобулинов, представленный IgA и Ig lambda (рис. 3). В костно-мозговом пунктате при нормальной клеточности было повышено количество плазматиков (9% при норме до 1,8%). В подкожно-жировой клетчатке и трепанобиоптате костного мозга были выявлены депозиты амилоида (в стенках сосудов) (Grade CR 3+, местами CR 4+) (рис. 4).

Типирование амилоида не было проведено по техническим причинам, тем не менее, с учетом

плазматизации костного мозга и изменений белковых фракций сыворотки крови, диагностирован AL- амилоидоз.

На основании клинко-лабораторно-инструментальных данных, диагностирован системный амилоидоз (вероятно, AL-тип, Ig A, Ig lambda) с поражением сердца (амилоидная кардиомиопатия), почек (нефротический синдром, гипоальбуминемия, нефрогенная анемия легкой степени), нервной системы (дистальная сенсорная полиневропатия, автономная невропатия, ортостатическая гипотензия).

Лечение. Фуросемид 20 мг 1 раз/сут., ривароксабан 10 мг 1 раз/сут, омепразол 20 мг 1 раз/сут., бисопролол 2,5 мг 1 раз/сут., трансфузии альбумина.

Последующее наблюдение. На фоне проведенной терапии состояние улучшилось, пациентка была выписана с рекомендацией обращения к гематологу для назначения патогенетической терапии амилоидоза. Однако данную рекомендацию выполнить не удалось из-за малой мобильности пациентки и ухудшения состояния, очевидно, на фоне прекращения альбуминзаместительной терапии после выписки из стационара.

В ноябре 2020г пациентка вновь была госпитализирована. При поступлении результат ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный, определялись антитела к SARS-CoV-2 IgM — 4,55 г/л, IgG — 494,0 г/л как следствие перенесенной ранее инфекции.

На ЭКГ — синусовый ритм, частота сердечных сокращений 84 уд./мин, отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, недостаточное нарастание зубца r с V₁ по V₅ (рис. 1 Б).

По данным рентгенографии ОГК, выявлен двусторонний гидроторакс, признаки застоя по малому кругу кровообращения. Назначена многокомпонентная терапия, на фоне которой удалось повысить уровень альбумина с 15 г/л до 22 г/л, уменьшить выраженность отеочного синдрома. После короткого периода улучшения, несмотря на проводимую терапию, отмечено нарастание креатинина сыворотки крови со 127 до 227 мкмоль/л, снижение альбумина за счет массивной протеинурии с потерей белка до 13 граммов в сут.

По данным КТ ОГК от начала декабря 2020г, в правом лёгком в S4, S5, S6, S9 определялись участки уплотнения паренхимы по типу "матового стекла" с перибронхиальным и периферическим распределением. Левое легкое было ателектазировано и коллабировано за счет содержимого в левом главном бронхе и выпота в плевральной полости, толщиной слоя до 61 мм. В правой плевральной полости определялся выпот, толщиной слоя до 53 мм. Органы и сосуды средостения были смещены вправо. В полости перикарда находился выпот, толщиной слоя до 5 мм. Отмечался диффузный отек подкожно-жи-

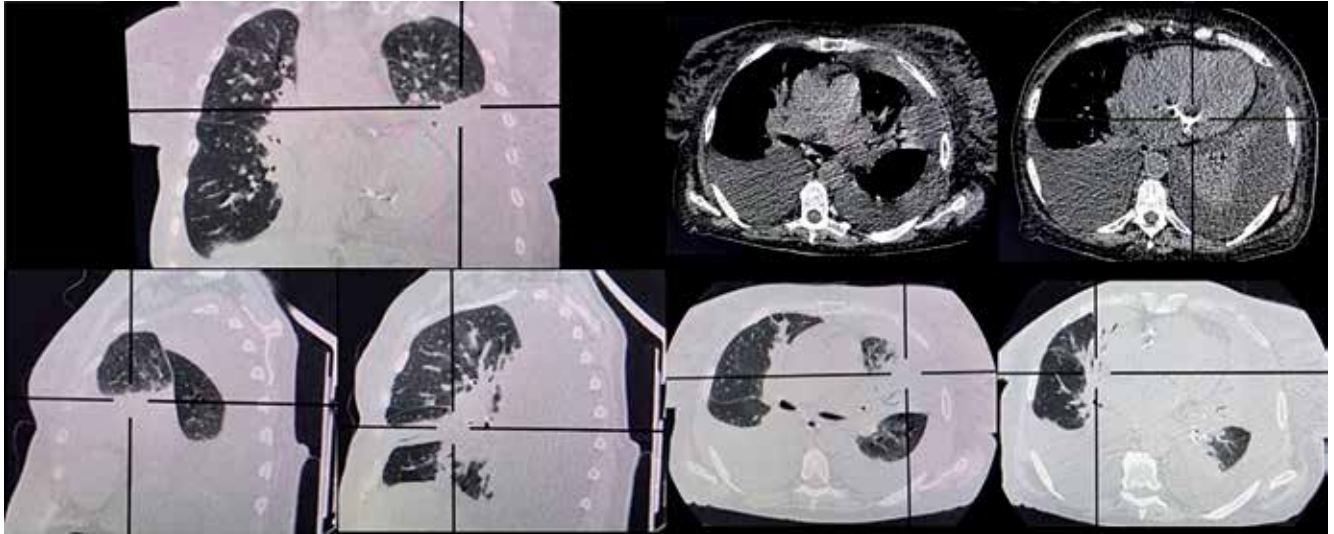


Рис. 5. КТ ОГК (начало декабря 2020г).

ровой клетчатки. Была диагностирована правосторонняя пневмония с высокой степенью вероятности вирусной пневмонии, двусторонний гидроторакс, гидроперикард (рис. 5). Вновь положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 при тех же показателях антител: IgM — 1,7 г/л; IgG — 351,4 г/л.

В связи с положительным результатом ПЦР пациентка по требованиям санэпидрежима и в связи с тяжелым состоянием была переведена в инфекционное отделение ГKB им. Юдина, где находилась в течение 14 дней.

Пациентка была выписана с диагнозом:

Основное заболевание: 1. "Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, вирус идентифицирован. 2. Системный амилоидоз (AL-тип, Ig A, Ig lambda) с поражением сердца (амилоидная кардиомиопатия с выраженной ассиметричной псевдогипертрофией миокарда с обструкцией выходного отдела ЛЖ, с поражением клапанного аппарата с формированием умеренного митрального стеноза, митральной недостаточности II ст., аортальной недостаточности II степени, трикуспидальной недостаточности II ст.), почек (нефротический синдром, гипоальбуминемия, нефрогенная анемия легкой степени), нервной системы (дистальная полиневропатия сенсорного типа, автономная полиневропатия, ортостатическая гипотензия).

Фоновое заболевание: СД 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <8%.

Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония, средней тяжести. Дыхательная недостаточность II степени. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ IIБ степени, IV функциональный класс. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Диабетическая микро-, макроангиопатия, ретинопатия, нефропатия. Хроническая болезнь по-

чек 4 стадии (скорость клубочковой фильтрации 19 мл мин/1,73 м² по СКД-EPI).

Сопутствующее заболевание: Хроническая ишемия головного мозга".

Исход. Через 4 дня после выписки пациентка скончалась дома. Причиной смерти послужило прогрессирование полиорганной недостаточности.

Обсуждение

У больных COVID-19 часто регистрируются ССЗ, ожирение и СД. Анализ 44672 случаев с подтвержденным диагнозом COVID-19 из Chinese Center for Disease Control and Prevention констатировал высокую летальность у больных с артериальной гипертензией (17,1%), ССЗ (16,4%) и СД (9,7%), тогда как летальность в общей популяции составляет 2,3% [8].

В Британском исследовании с участием почти 160 тыс. человек было подтверждено, что COVID-19 связана с более высоким риском ССЗ и смерти в краткосрочной и долгосрочной перспективе. По сравнению с неинфицированными людьми вероятность смерти пациентов с COVID-19 была в 81 раз выше в первые 3 нед. после заражения и оставалась в 5 раз выше в течение 18 мес. спустя [9]. Исследователи также выявили, что по сравнению с людьми с единичной инфекцией у реинфицированных был более высокий риск смерти, госпитализации и неблагоприятных исходов с поражением многих органов, включая и ССЗ. Bowe B, et al. при анализе медицинских карт 38 тыс. человек с реинфекцией COVID-19 обнаружили, что высокий риск смертности, госпитализаций и осложнений не зависел от вакцинации. Каждое инфицирование повышало риск осложнений как в краткосрочный, так и долгосрочный период [10]. Реинфицирование SARS-CoV-2 нашей пациентки во время стационар-

ного лечения в условиях пандемии COVID-19, вероятно, внесло вклад в быстрое прогрессирование и неблагоприятный исход заболевания.

При декомпенсации ХСН на фоне COVID-19 важно ежедневно контролировать диурез, соблюдать рациональный питьевой режим, продолжать прием плановой базовой терапии, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецептора ангиотензина/антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина; бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и др., при необходимости добавлять/увеличивать дозы диуретических препаратов [8]. В рассматриваемом клиническом наблюдении пациентка получала базовую терапию ХСН, но по мере прогрессирования патологического процесса назначение рекомендованных препаратов стало лимитироваться тяжелой артериальной гипотонией. Ингибиторы SGLT2 не назначались в связи с отсутствием доказательной базы для пациентов с ХСНсФВ, актуальных периоду наблюдения пациентки, и отсутствием доказательной базы для данной группы препаратов у пациентов с AL-амилоидозом.

Исследования показывают значительные нарушения в системе свертывания крови у пациентов с COVID-19 и указывают на возможность ранней профилактики осложнений коронавирусной инфекции с помощью пероральных антикоагулянтов. Назначение антикоагулянтной терапии связано с меньшей смертностью и вероятностью интубации среди госпитализированных пациентов с COVID-19 [11]. Антикоагулянтная терапия в связи с высоким тромботическим риском показана большинству пациентов с амилоидной кардиомиопатией, и пациентка также ее получала, хотя назначена данная терапия была в одну из последних госпитализаций [2].

Для AL-амилоидоза характерно мультисистемное поражение с различной степенью органной дисфункции [2]. COVID-19 у пациентов с AL-амилоидозом имеет тяжелое течение и характеризуется высоким риском смерти [4]. В одном из исследований Программы по амилоидозу Калгари (Канада) было продемонстрировано 15 подтвержденных ПЦР случаев COVID-19 в протестированной популяции пациентов с амилоидозом, с более высокой частотой инфицирования именно среди пациентов с AL-амилоидозом по сравнению с когортой ATTR-амилоидоза (26,2% vs 5,1%). Четверем пациентам (26,6%) в связи с инфекцией потребовалась госпитализация (2 с ATTR и 2 с AL-амилоидозом). Из подтвержденных случаев 1 (0,07%) невакцинированный пациент с ATTR умер от COVID-19. Рост смертности был выявлен в обеих когортах при сравнении предпандемийных данных 2018 и 2019 гг с данными 2020 и 2021 гг [12]. При исследовании 187 пациентов (174 с множественной миеломой,

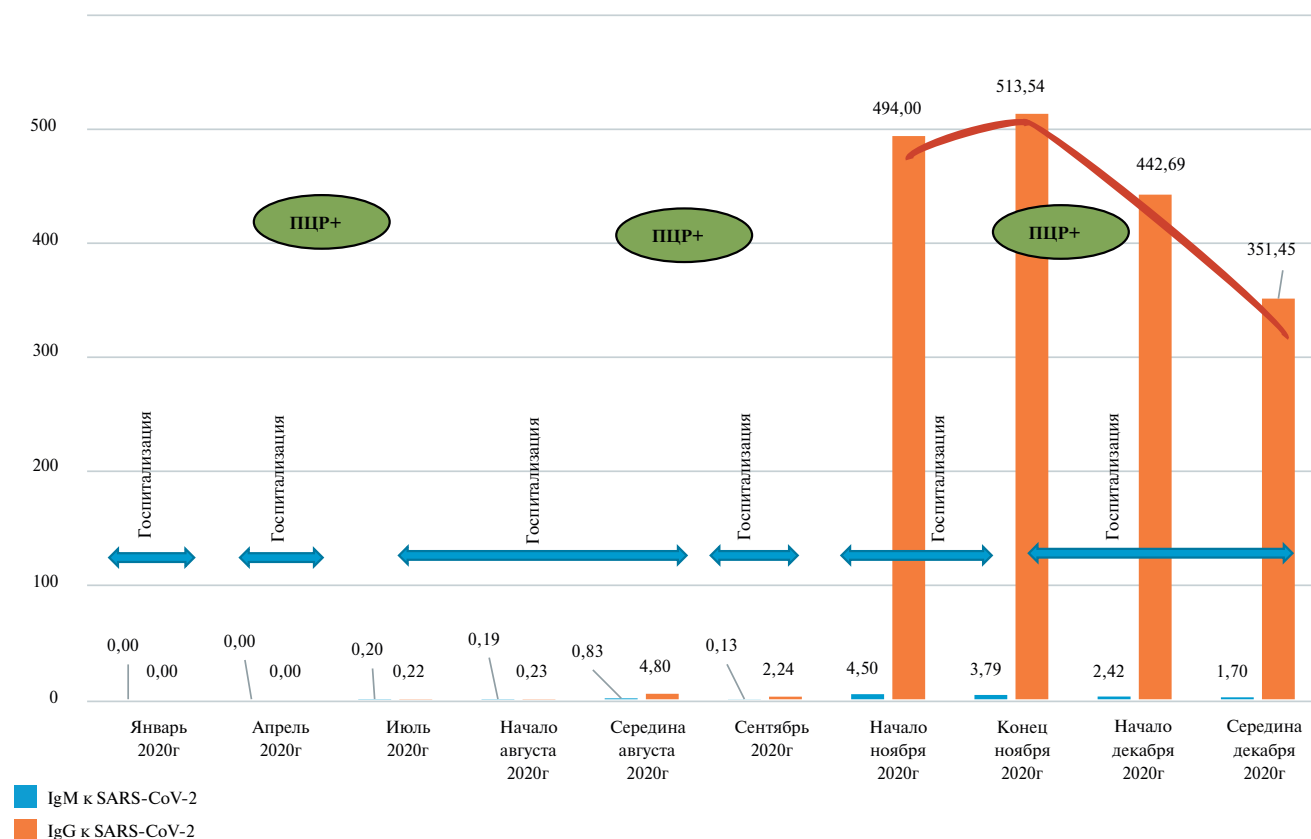
13 — с AL-амилоидозом), у которых была подтверждена COVID-19 в клинике Мейо между 01.12.2019 и 31.08.2021, у четверти течение COVID-19 было тяжелым. При этом 19 (10%) пациентам потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, а 5 (3%) — искусственная вентиляция легких. Смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 22% (16/72 пациента). Среди пациентов, которые были полностью вакцинированы на момент заражения ($n=12$), у 2 (17%) развилась тяжелая COVID-19. При многофакторном анализе лечение антителами к CD38 в течение 6 мес. после заражения COVID-19 (отношение рисков (ОР) 3,6 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,2–10,5), $p=0,02$), сердечное (ОР 4,1 (95% ДИ: 1,3–12,4), $p=0,014$) или сопутствующие легочные заболевания (ОР 3,6 (95% ДИ: 1,1–11,6); $p=0,029$) были независимыми предикторами госпитализации в отделение интенсивной терапии. Сопутствующая сердечная патология (ОР 2,6 (95% ДИ: 1,1–6,5), $p=0,038$) была независимым предиктором смертности, тогда как ремиссия как множественной миеломы, так и AL-амилоидоза были ассоциированы с более низкой смертностью (ОР 0,4 (95% ДИ: 0,2–0,8); $p=0,008$) [13]. Таким образом, было показано, что активное заболевание увеличивает риск тяжелой COVID-19 и смертность пациентов.

Представленное нами наблюдение показывает трудность диагностики амилоидоза в условиях пандемии COVID-19, когда наличие положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 затрудняет обращение пациента к врачу, требует изоляции, перевода в обсервационное отделение или госпитализации в инфекционный стационар. Вместе с тем наличие у пациентки положительных результатов ПЦР-тестов не повлияло на диагностический поиск основного заболевания, но, несомненно, отсрочило возможное обращение к гематологу (хотя в момент верификации диагноза тяжесть состояния свидетельствовала о крайне неблагоприятном прогнозе, который вряд ли мог быть улучшен специфическим лечением AL-амилоидоза).

Интересным представляется в данном случае неоднократное выявление вирусного материала SARS-CoV-2 по данным ПЦР: в апреле, августе и декабре 2020 г (рис. 6).

Известно, что антитела класса IgM появляются примерно на 7-е сут. от момента инфицирования и могут сохраняться до ≥ 2 мес., а антитела класса IgG начинают определяться примерно через 3 нед. и сохраняются длительное время. В апреле 2020 г, когда у пациентки впервые выявлена положительная ПЦР, при обследовании данных за пневмонию не было, хотя в отсутствие данных визуализирующих исследований с высокой разрешающей способностью окончательный вывод сделать не представляется воз-

Динамика показателей IgM и IgG к SARS-CoV-2

**Рис. 6.** Хронология заболевания и динамика показателей IgM и IgG к SARS-CoV-2.**Сокращение:** ПЦР — полимеразная цепная реакция.

возможным. Если предположить факт инфицирования в апреле, то рост уровня иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 начался только через 6-7 мес. после первого положительного ПЦР-теста (рис. 6). Отсроченная выработка антител могла быть связана с дефектом гуморального ответа на вирус у пациентки с плазмочеточной дискразией [12], а также полиорганным отложением амилоида, в т.ч. в кроветворных органах. Нарушения иммунного ответа могли привести к длительной персистенции и, соответственно, детекции вируса в отсутствие адекватной продукции антител. Все же наиболее вероятным вариантом нам представляется повторное заражение в августе 2020г (с учетом данных КТ ОГК). Антитела класса IgM и IgG были выявлены в ноябре 2020г (отсроченно, хотя в октябре их уровень не определяли) при отрицательных результатах ПЦР, что соответствует данной гипотезе. Антитела класса IgM были повышенными вплоть до начала декабря 2020г и при этом повторно выявлена РНК вируса. По данным КТ ОГК в этот момент (участки уплотнения паренхимы по типу "матового стекла" с перибронхиальным и периферическим распределением в 4 сегментах правого легкого),

положительного результата ПЦР, наиболее вероятно, имела место реинфекция (возможно, другим вариантом SARS-CoV-2). Кроме того, нельзя исключать еще одну вероятную причину — длительное вирусывыделение у пациентки при отсутствии полной элиминации вируса.

К сожалению, необходимо констатировать, что в данном случае диагноз амилоидоза мог быть поставлен уже в первую госпитализацию, поскольку у пожилых пациентов вероятность дебюта гипертрофической кардиомиопатии крайне низка. Кроме того, диагноз амилоидоза был более вероятен, чем наличие гипертонического сердца, поскольку пациентка отрицала значимое повышение артериального давления в анамнезе. Диагностическая мысль еще при первом обследовании должна была развиваться именно в направлении инфильтративного заболевания сердца, при котором нередко развивается выраженная обструкция выносящего тракта ЛЖ [3]. Отсутствие своевременной диагностики инфильтративного заболевания сердца может свидетельствовать о низкой информированности и амилоидонастороженности врачебного сообщества.

После верификации диагноза состояние пациентки было крайне тяжелым, имел место тяжелый кардиоренальный синдром: терминальная СН и массивная потеря белка. Представляется весьма вероятным, что коронавирусная инфекция у нашей пациентки способствовала прогрессированию системного амилоидоза и ускорила наступление летального исхода.

Известно, что пожилой и старческий возраст остается независимым неблагоприятным прогностическим фактором при проведении химиотерапии у пациентов с AL-амилоидозом [14]. Вместе с тем, несмотря на относительно небольшое число исследований, посвященных лечению AL-амилоидоза у пожилых, в ряде из них получены положительные результаты. Так, в исследовании, включавшем 295 пожилых пациентов с AL-амилоидозом старше 75 лет (Национальный центр амилоидоза, Лондон, 2002-2015гг), несмотря на то, что только 1/4 пациентов удалось завершить все 6 циклов химиотерапии, из них 63% достигли гематологического ответа (из них у 1/3 он был хорошим частичным и полным), что привело к удовлетворительным показателям в отношении выживаемости [15]. В связи с этим, к сожалению, можно констатировать, что при более ранней

диагностике заболевания у описываемой пациентки, возможно, были бы шансы на более благоприятное течение заболевания и отдаление времени наступления летального исхода.

Заключение

Системный амилоидоз — заболевание, при котором несвоевременная диагностика и позднее начало терапии могут быть губительны для пациента. COVID-19 значительно повышает риск летальности при сопутствующих мультисистемных заболеваниях, в т.ч. AL-амилоидозе. Так как заболеваемость амилоидозом по всему миру в настоящее время растет, врач любой специальности должен быть насторожен в отношении амилоидоза, как в период пандемии COVID-19, так и в любое другое время.

Информированное согласие. От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 28.09.2020г)

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

Литература/References

- Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:941-56. doi:10.1002/ehf.1915.
- Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(6):430-57. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Степанова Е. А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10:430-57. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.
- Reznik EV, Nguyen TL, Ustyuzhanin DV, et al. "Red flags" for diagnosing infiltrative heart diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(15):5259. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Устюжанин Д. В. и др. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(15):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259.
- Crees ZD, Stockerl-Goldstein K. COVID-19 and Light Chain Amyloidosis, Adding Insult to Injury. *Am J Med.* 2022;135:S49-52. doi:10.1016/j.amjmed.2022.01.005.
- Kastritis E, Wechalekar A, Schönland S, et al. Challenges in the management of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020;190:346-57. doi:10.1111/bjh.16898.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169-86. doi:10.1002/ehf.1531.
- Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, et al. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:4016-26. doi:10.26355/eurrev_202004_20871.
- Blokhin AA, Shishkin AN, Knyazeva AI. Cardiovascular complications due to coronavirus infection (COVID-19). *Juvenis Scientia.* 2022;8:6-14. (In Russ.) Блохин А. А., Шишкин А. Н., Князева А. И. Сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Juvenis Scientia.* 2022;8:6-14. doi:10.32415/jscientia_2022_8_6_6-14.
- Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Salih A, et al. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart.* 2023;109:119-26. doi:10.1136/heartjnl-2022-321492.
- Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med.* 2022;28:2398-405. doi:10.1038/s41591-022-02051-3.
- Vorobieva PA. Recommendations for the outpatient management of covid-19 patients with the acute infection and post-covid syndrome. *Health Care Standardization Problems.* 2021;7:8:3-96. (In Russ.) Воробьева П. А. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2021;7:8:3-96. doi:10.26347/1607-2502202107-08003-096.
- Lewis E, Fine N, Miller RJH, et al. Amyloidosis and COVID-19: experience from an amyloid program in Canada. *Ann Hematol.* 2022;101:2307-15. doi:10.1007/s00277-022-04964-y.
- Ho M, Zanwar S, Buadi FK, et al. Risk factors for severe infection and mortality in patients with COVID-19 in patients with multiple myeloma and AL amyloidosis. *Am J Hematol.* 2023;98:49-55. doi:10.1002/ajh.26762.
- Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 2004;140:85-93. doi:10.7326/0003-4819-140-2-200401200-00008.
- Sachchithanantham S, Offer M, Venner C, et al. Clinical profile and treatment outcome of older (>75 years) patients with systemic AL amyloidosis. *Haematologica.* 2015;100:1469-76. doi:10.3324/haematol.2015.128025.



Дефект межпредсердной перегородки. Клинические рекомендации 2023

Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России

Российское кардиологическое общество

Ассоциация детских кардиологов России

Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»

Рабочая группа: Бокерия Л. А., академик РАН (Москва), Ким А. И., д.м.н., (Москва), Зеленикин М. М.*, д.м.н. (Москва), Авраменко А. А. (Самара), Алесян Б. Г., академик РАН, (Москва), Белов В. А. (Калининград), Богданов В. Н. (Челябинск), Борисков М. В., д.м.н. (Краснодар), Борисова Н. А. (Санкт-Петербург), Бродский А. Г., к.м.н. (Сургут), Волков С. С., к.м.н. (Москва), Гаврилов Р. Ю. (Волгоград), Гармаш О. И., д.м.н. (Евпатория), Гладышев И. В. (Челябинск), Голубова Т. Ф., д.м.н., профессор (Евпатория), Горбатов К. В., д.м.н. (Тюмень), Горбатов Ю. Н., д.м.н. (Новосибирск), Горбачевский С. В., д.м.н. (Москва), Григорян А. М., к.м.н. (Москва), Елисеева Л. В. (Евпатория), Евтушенко А. В. (Кемерово), Иртюга О. Б., к.м.н. (Санкт-Петербург), Ковалёв И. А., д.м.н. (Москва), Комиссаров М. И. (Санкт-Петербург), Кривошеков Е. В., д.м.н. (Томск), Крупяно С. М., д.м.н. (Москва), Купряшов А. А., д.м.н. (Москва), Курганова А. В., к.м.н. (Евпатория), Левченко Е. Г. (Москва), Лежнев А. А. (Москва), Любчик В. Н., д.м.н. (Евпатория), Мартынюк Т. В. (Москва), Мовсесян Р. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург), Налимов К. А. (Хабаровск), Никифоров А. Б. (Москва), Петрушенко Д. Ю. (Казань), Плотников М. В., к.м.н. (Астрахань), Подоксенов А. Ю. (Томск), Пурсанов М. Г., д.м.н. (Москва), Свободов А. А., д.м.н. (Москва), Семенян Е. Г. (Евпатория), Синельников Ю. С., д.м.н. (Пермь), Татаурова В. П. (Евпатория), Теплов П. В. (Красноярск), Трунина И. И., д.м.н. (Москва), Черногиривов А. Е., д.м.н. (Пенза), Шехмамиев Р. М. (Пермь), Шляхто Е. В., академик РАН (Санкт-Петербург), Шмальц А. А., д.м.н. (Москва), Яковлева А. Н. (Санкт-Петербург), Александрова С. А., к.м.н. (Москва), Барышникова И. Ю., к.м.н. (Москва), Берген Т. А., д.м.н. (Новосибирск), Рычина И. Е., к.м.н. (Москва), Синицын В. Е., д.м.н., профессор (Москва), Юрпольская Л. А., д.м.н. (Москва).

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: дефект межпредсердной перегородки, врожденный порок сердца, чреспищеводная эхокардиография, окклюдер, клинические рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку от АССХ:

Зеленикин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, зав. отделением хирургии детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, врач сердечно-сосудистый хирург высшей категории Института кардиохирургии им. В. И. Бураковского ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, mmzelenikin@bakulev.ru, тел. +7 (495) 414-78-10.

Для цитирования: Бокерия Л. А., Ким А. И., Зеленикин М. М., Авраменко А. А., Алесян Б. Г., Белов В. А., Богданов В. Н., Борисков М. В., Борисова Н. А., Бродский А. Г., Волков С. С., Гаврилов Р. Ю., Гармаш О. И., Гладышев И. В., Голубова Т. Ф., Горбатов К. В., Горбатов Ю. Н., Горбачевский С. В., Григорян А. М., Елисеева Л. В., Евтушенко А. В., Иртюга О. Б., Ковалёв И. А., Комиссаров М. И., Кривошеков Е. В., Крупяно С. М., Купряшов А. А., Курганова А. В., Левченко Е. Г., Лежнев А. А., Любчик В. Н., Мартынюк Т. В., Мовсесян Р. Р., Налимов К. А., Никифоров А. Б., Петрушенко Д. Ю., Плотников М. В., Подоксенов А. Ю., Пурсанов М. Г., Свободов А. А., Семенян Е. Г., Синельников Ю. С., Татаурова В. П., Теплов П. В., Трунина И. И., Черногиривов А. Е., Шехмамиев Р. М., Шляхто Е. В., Шмальц А. А., Яковлева А. Н., Александрова С. А., Барышникова И. Ю., Берген Т. А., Рычина И. Е., Синицын В. Е., Юрпольская Л. А. Дефект межпредсердной перегородки. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5588. doi:10.15829/1560-4071-2023-5588. EDN TTBXJU



Atrial septal defect. Clinical guidelines 2023

Association of Cardiovascular Surgeons of Russia

Russian Society of Cardiology (RSC)

Association of Pediatric Cardiologists of Russia

Russian Scientific Society of Specialists in X-Ray Endovascular Diagnostics and Treatment

All-Russian Public Organization for the Promotion of Radiation Diagnostics and Therapy "Russian Society of Radiologists and Radiologists"

Task Force: Bokeria L. A., Kim A. I., Zelenikin M. M., Avramenko A. A., Alekhan B. G., Belov V. A., Bogdanov V. N., Boriskov M. V., Borisova N. A., Brodsky A. G., Volkov S. S., Gavrilo R. Yu., Garmash O. I., Gladyshev I. V., Golubova T. F., Gorbati K. V., Gorbati K. V., Gorbachevsky S. V., Grigoryan A. M., Eliseeva L. V., Yevtushenko A. V., Irtyuga O. B., Kovalev I. A., Komissarov M. I., Krivoshchekov E. V., Krupnyanko S. M., Kupryashov A. A., Kurganova A. V., Levchenko E. G., Lezhnev A. A., Lyubchik V. N., Martynyuk T. V., Movsesyan R. R., Nalimov K. A., Nikiforov A. B., Petrushenko D. Yu., Plotnikov M. V., Podoksenov A. Yu., Pursanov M. G., Svobodov A. A., Semenyak E. G., Sinelnikov Y. S., Tataurova V. P., Teplov P. V., Trunina I. I., Chernogrivov A. E., Shekhmametyev R. M., Shlyakhto E. V., Shmalts A. A., Yakovleva A. N., Alexandrova S. A., Baryshnikova I. Yu., Bergen T. A., Rychina I. E., Sinitsyn V. E., Yurpolskaya L. A.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: atrial septal defect, congenital heart defect, transesophageal echocardiography, occluder, clinical guidelines.

*Corresponding author: mmzelenikin@bakulev.ru

For citation: Bokeria L. A., Kim A. I., Zelenikin M. M., Avramenko A. A., Alekhan B. G., Belov V. A., Bogdanov V. N., Boriskov M. V., Borisova N. A., Brodsky A. G., Volkov S. S., Gavrilo R. Yu., Garmash O. I., Gladyshev I. V., Golubova T. F., Gorbati K. V., Gorbati K. V., Gorbachevsky S. V., Grigoryan A. M., Eliseeva L. V., Yevtushenko A. V., Irtyuga O. B., Kovalev I. A., Komissarov M. I., Krivoshchekov E. V.,

Krupnyanko S. M., Kupryashov A. A., Kurganova A. V., Levchenko E. G., Lezhnev A. A., Lyubchik V. N., Martynyuk T. V., Movsesyan R. R., Nalimov K. A., Nikiforov A. B., Petrushenko D. Yu., Plotnikov M. V., Podoksenov A. Yu., Pursanov M. G., Svobodov A. A., Semenyak E. G., Sinelnikov Y. S., Tataurova V. P., Teplov P. V., Trunina I. I., Chernogrivov A. E., Shekhmametyev R. M., Shlyakhto E. V., Shmalts A. A., Yakovleva A. N., Alexandrova S. A., Baryshnikova I. Yu., Bergen T. A., Rychina I. E., Sinitsyn V. E., Yurpolskaya L. A. Atrial septal defect. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5588. doi:10.15829/1560-4071-2023-5588. EDN TTBXJU

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	118
Термины и определения	118
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	119
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	119
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	120
2.1. Жалобы и анамнез	120
2.2. Физикальное обследование	120
2.3. Лабораторные диагностические исследования	120
2.4. Инструментальные диагностические исследования	120
2.5. Другие диагностические исследования	122
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	122
3.1. Консервативное лечение	122
3.2. Хирургическое лечение	122
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	123
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	127
6. Организация оказания медицинской помощи	128
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	128
Литература	128
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	130
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	131
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	133
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	134
Приложение В. Информация для пациента	135
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	135

Список сокращений и условных обозначений

ВПВ — верхняя полая вена
 ВПС — врожденные пороки сердца
 ДМПП — дефект межпредсердной перегородки
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ИК — искусственное кровообращение
 КТ — компьютерная томография
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛП — левое предсердие
 ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
 МПП — межпредсердная перегородка
 НПВ — нижняя полая вена
 ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
 ПЖ — правый желудочек
 ПП — правое предсердие
 СН — сердечная недостаточность
 ТП — трепетание предсердий

УДД — уровень достоверности доказательств
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 ФП — фибрилляция предсердий
 ЦДК — цветное доплеровское картирование
 ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
 ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография
 Qp/Qs — соотношение объемов кровотока по малому и большому кругам кровообращения

** — препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; *** — медицинское изделие, имплантируемое при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; # — назначение лекарственного препарата по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению.

Термины и определения

ЕОК — Европейское общество кардиологов. В тексте настоящих клинических рекомендаций дополнительно указаны показания к тезисам в соответствии с рекомендациями ЕОК. В соответствии с международным документом, выделяются классы рекомендаций и уровни доказательности.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Кардиомегалия — увеличение сердца, вызванное гипертрофией объема сердечной мышцы или дилатацией камер сердца.

Катетеризация сердца — инвазивная процедура, проводимая с лечебными или диагностическими целями при патологии сердечно-сосудистой системы путем введения катетеров в полость сердца или просвет магистральных сосудов.

Компьютерная томография (КТ) — неинвазивный метод лучевой диагностики, позволяющий получить серию послойных субмиллиметровых аксиальных изображений органов и структур тела человека, основанный на измерении и сложной компьютерной обработке разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями; для улучшения дифференцировки органов друг от друга, а также нормальных и патологических структур, применяют различные методики контрастного усиления/контрастирования, с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов. Для визуализации структур сердечно-сосудистой системы применяют КТ-ангиографию — методику внутривенного болюсного введения рентгеноконтрастного препарата в кровоток с помощью системы внутрисосудистого введения контрастного вещества, с установленной скоростью и временем введения препарата, на основе полученных данных посредством компьютерной постобработки с 3D-реконструкцией строится трехмерная модель сердца и сосудов.

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии >25 мм рт.ст. с развитием правожелудочковой

сердечной недостаточности (СН) как наиболее частой причины гибели пациентов.

Магнитно-резонансная томография — неинвазивный нерентгеновский компьютерный метод получения томографических медицинских изображений для исследования внутренних органов и тканей, основанный на явлении ядерного магнитного резонанса и на измерении электромагнитного отклика атомных ядер, находящихся в сильном постоянном магнитном поле, в ответ на возбуждение их определенным сочетанием электромагнитных волн; такими ядрами являются ядра атомов водорода, присутствующие в теле человека в составе воды и других веществ. МР-ангиография — метод получения изображения просвета сосудов при помощи магнитно-резонансного томографа. Метод позволяет оценивать как анатомические, так и функциональные особенности кровотока. МР-ангиография основана на отличии сигнала от перемещающихся протонов (крови) от окружающих неподвижных тканей, что позволяет получать изображения сосудов без использования каких-либо контрастных средств — бесконтрастная ангиография (фазово-контрастная МР-ангиография). В ряде случаев применяется внутривенное болюсное контрастирование с использованием контрастных препаратов на основе парамагнетиков (гадолиний).

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.

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Эхокардиография (ЭхоКГ) — метод ультразвукового исследования сердца, направленный на исследование его морфологии и функции.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — врожденный порок сердца (ВПС) (за исключением открытого овального окна), который отражает отклонения в развитии первичной и вторичной межпредсердных перегородок (МПП), характеризуется наличием отверстия между правым (ПП) и левым предсердием (ЛП) и обуславливает шунтирование крови между ними.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Формирование дефекта связано с недоразвитием первичной и вторичной МПП и эндокардиальных валов в эмбриональном периоде. К нарушению органогенеза приводят генетические, физические, экологические и инфекционные факторы. ДМПП характеризуется патологическим кровотоком из ЛП в ПП. Факторами, определяющими сброс крови слева направо, являются большая "растяжимость" правого желудочка (ПЖ), анатомическое расположение предсердий и, хоть незначительно, но более высокое давление в ЛП. Объем патологического сброса зависит от "растяжимости" ПЖ и размера дефекта. Дилатация ПЖ, вследствие его объемной перегрузки, может сопровождаться развитием недостаточности трикуспидального клапана. Постоянный лево-правый сброс крови приводит к гипervолемии малого круга кровообращения и ЛГ. Спонтанное закрытие вторичного ДМПП диаметром 4–5 мм наблюдается у 56% пациентов, 6–7 мм у 30%, 8–10 мм у 12%. Размер вторичного ДМПП может меняться с возрастом. У 70% больных вторичный ДМПП ≤ 4 мм уменьшается в размерах, у 12% не меняется и у 18% увеличивается. Если вторичный ДМПП > 8 –12 мм, то у 9% больных он уменьшается, у 15% не меняется и 76% увеличивается. Увеличение летальности во второй половине жизни: с 0,6–0,7% у 20-летних и 4,5% 40-летних до 7,5% у 60-ти летних [1]. Предсердные аритмии: трепетание предсердий (ТП), фибрилляция предсердий (ФП), синдром слабости синусового узла являются результатом длительной перегрузки правых отделов объемом и возникают, как правило, во взрослом возрасте [2]. Легочная артериальная гипертензия в основном развивается на 3–4 десятилетия жизни и ее распространенность среди взрослых пациентов с ДМПП варьирует от 8 до 10% [3]. Парадоксальная эмболия, источником которой могут быть периферические венозные тромбозы, предсердные аритмии, внутривенные инфузии неотфильтрованных растворов или постоянные венозные катетеры, является фактором риска при всех дефектах независимо от размера [4].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ДМПП составляет 7,1–8,7% от всех ВПС [5]. Заболеваемость ДМПП колеблется от 0,317 до 0,941 случая на 1 тыс. живорожденных детей в зависимости от популяции, методов диагностики и времени эпидемиологических исследований [5, 6]. ДМПП встречается чаще у женщин (отношение м: ж = 1:2). У 30–50% детей с ВПС ДМПП является частью порока [7].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Q21.1 — Дефект межпредсердной перегородки.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация ДМПП [6, 8]:

- первичный ДМПП (15% всех ДМПП);
- вторичный ДМПП (80% всех ДМПП);
- общее предсердие;
- дефект венозного синуса:
 - верхний;
 - нижний.

• дефект коронарного синуса (обескрышенный коронарный синус):

- проксимальный;
- средний;
- дистальный.

Комментарии. Дефект коронарного синуса (дефект крышки коронарного синуса, что анатомически не является ДМПП) может сопровождаться частичным или полным аномальным дренажем легочных вен и/или впадением добавочной левой верхней полой вены (ВПВ) в венечный синус или ЛП.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пороки этого типа имеют скудную клиническую картину и часто протекают бессимптомно. У некоторых пациентов отмечаются минимальные признаки недостаточности кровообращения (утомляемость и одышка при физической нагрузке, повышенная потливость), умеренная задержка физического развития (весовые показатели находятся ниже 10% шкалы распределения для данного возраста и пола), склонность к рецидивированию респираторных инфекций. Выраженность симптомов нарастает на 3–4 десятилетия жизни. Цианоз может отмечаться в случаях веноартериального сброса при развитии высокой ЛГ. Наличие нарушений ритма сердца — экстрасистолии, суправентрикулярной

тахикардии, ТП/ФП, может сопровождаться жалобами на перебои в работе сердца и сердцебиения с различной тяжестью клинических симптомов.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ДМПП предполагают при кардиологическом обследовании, рентгенографии грудной клетки, электрокардиографии (ЭКГ) и подтверждают трансторакальной ЭхоКГ с применением режима цветного доплеровского картирования (ЦДК).

2.1. Жалобы и анамнез

• При сборе жалоб при подозрении на ДМПП **рекомендуется** уточнить у родителей информацию об одышке и утомляемости, возникающей у ребенка после физических нагрузок, недостаточной прибавке массы тела, частых респираторных инфекциях для верификации диагноза [6–12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В детстве у пациентов часто отсутствуют клинические проявления. Одышка и тахикардия являются ранними симптомами заболевания при больших ДМПП у детей, но обычно в течение первых месяцев жизни происходят компенсация гемодинамики и регресс клинической картины. Явления СН незначительны и могут ограничиваться умеренно выраженной слабостью, потливостью ребенка, бледностью кожных покровов. У большинства взрослых пациентов симптомы обычно появляются до наступления четвертой декады жизни: снижение толерантности к нагрузкам, одышка при нагрузках и сердцебиения (суправентрикулярные тахикардии), реже — инфекции легких и правожелудочковая СН.

• При сборе жалоб и анамнеза при подозрении на ДМПП **рекомендуется** выяснить информацию о нарушениях ритма сердца и парадоксальных эмболиях у взрослых пациентов для верификации диагноза [6–13].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.2. Физикальное обследование

• Всем пациентам при подозрении на ДМПП **рекомендуется** выполнить аускультацию сердца для диагностики ВПС [6–9, 11, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Клиническая диагностика порока в обычных случаях достаточно проста и основывается на специфической аускультативной картине. При аускультации сердца выслушивается систолический шум интенсивностью 2–3/6 во втором межреберье слева от грудины (проекция клапана легочной артерии), постоянное расщепление второго тона в проекции легочной артерии и диастолический шум в проекции трикуспи-

дального клапана при значительном объеме лево-правого шунтирования крови. В случае развития высокой ЛГ выслушивается акцент второго тона и диастолический шум в проекции клапана легочной артерии.

• У взрослых пациентов с подозрением на ДМПП **рекомендуется** проводить пульсоксиметрию в покое и при физической нагрузке для оценки направленности системно-легочного шунта [12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

У пациентов с неосложненным ДМПП не имеет специфичности.

• **Рекомендуется** всем пациентам с ДМПП, поступающим в стационар для оперативного лечения, исследование кислотно-основного состояния и газов крови (рН, ВЕ, рСО₂, РО₂, Лас-анализ капиллярной/артериальной/венозной проб) с целью оценки тяжести гипоксемии и степени выраженности метаболических нарушений; выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновый индекс, D-димер, фибриноген, антифibrиноген); определение международного нормализованного отношения для прогноза риска периперационных кровотечений и величины кровопотери; определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор) с определением фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к, а также антиэритроцитарных антител; определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV-2) в крови для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом [9, 11, 14].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Всем пациентам с подозрением на ДМПП **рекомендуется** выполнить регистрацию ЭКГ для определения перегрузки правых отделов сердца, оценки сердечного ритма и проводимости [6–9, 15].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. На ЭКГ часто имеют место отклонение электрической оси сердца вправо, признаки увеличения ПП, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, аномальная ось зубца Р (дефект венозного синуса). Возможно наличие ЭКГ признаков функционирования до-

полнительных предсердно-желудочковых соединений и нарушений атриовентрикулярной проводимости.

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ДМПП выполнение трансторакальной ЭхоКГ с применением режима ЦДК, что является основным диагностическим инструментом в постановке диагноза ДМПП, определении его размера, локализации, объема и направления шунтирования крови [6–9, 11, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У пациентов с ДМПП измерение максимального размера (ширины) дефекта производят в режиме ЦДК по двум взаимоперпендикулярным направлениям. Определяют наличие, количество и направление шунтирования крови через МПП. Обычно встречается лево-правый сброс крови, но может быть двунаправленным при высокой ЛГ или тяжелой трикуспидальной недостаточности.

Вторичный ДМПП следует отличать от открытого овального окна. В случае открытого овального окна рядом с дефектом визуализируется лоскут первичной перегородки и сброс крови в режиме ЦДК имеет "косой" ход.

Гемодинамическую значимость шунтирования при ДМПП оценивают с помощью морфометрии сердца, диаметра потока и отношением легочного кровотока к системному (Q_p/Q_s). Измерять отношение Q_p/Q_s не имеет смысла при наличии высокого легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (например, новорожденные) или высокой ЛГ.

При отборе пациентов для эндоваскулярного закрытия следует определять тип ДМПП — должен быть вторичный, а также нужно измерить края: аортальный (расстояние между краем дефекта и аортой); край до атриовентрикулярного клапана; край до ВПВ и до нижней полой вены (НПВ) (нижнее-задний); задний — между краем дефекта и задней стенкой предсердия; край до верхней правой легочной вены. Длина краев должна быть >5 мм для чрескожного транскатетерного закрытия вторичного ДМПП.

Вследствие большого сброса крови через ДМПП левый желудочек (ЛЖ) недогружен объемом, и возникающая с возрастом диастолическая дисфункция ЛЖ может приводить к увеличению лево-правого шунтирования крови через ДМПП с последующим еще большим увеличением ПП и ПЖ, что и является причиной появления поздних симптомов у пожилых людей. Однако при закрытии ДМПП эти пациенты подвержены повышенному риску развития острой СН с отеком легких на фоне диастолической дисфункции ЛЖ. Определение скрытой диастолической дисфункции ЛЖ может помочь в выявлении пациентов с риском развития острой СН сразу после закрытия ДМПП.

Функция ПЖ (систолическая или диастолическая), как правило, не нарушается. Изменения могут возникнуть, например, при наличии ЛГ.

• Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) **рекомендуется** при невозможности четко локализовать дефект при трансторакальной ЭхоКГ [7, 11, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ЧПЭхоКГ обеспечивает более высокую четкость визуализации МПП, а также легочных

венозных соединений. ЧПЭхоКГ особенно полезна при подозрении на дефект венозного синуса, аномальный дренаж легочных вен, а также для более точной диагностики размеров дефекта и его краев при планируемой эндоваскулярной коррекции порока.

• Всем пациентам с подозрением на ДМПП **рекомендуется** выполнение рентгенографии легких в прямой проекции для выявления патологии легких. При выполнении КТ органов грудной клетки рентгенография легких не должна выполняться, поскольку в таком случае будет дублировать КТ исследование [6–9].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Рентгенография легких позволяет выявить изменения легочно-артериального русла на фоне гиперволемии или легочной артериальной гипертензии, признаки увеличения ПЖ и/или ПП, выбухание дуги легочной артерии.

• **Рекомендуется** выполнение холтеровского мониторирования сердечного ритма взрослым пациентам с ДМПП и сопутствующими нарушениями ритма и/или проводимости с целью выявления последних, и при необходимости подбора терапии [14].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5).

• **Рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов с контрастированием при планировании хирургического лечения при неудовлетворительных результатах ЭхоКГ, для уточнения некоторых форм ДМПП (дефекта венозного синуса), оценки объемной перегрузки ПЖ и оценки аномалии легочных вен при подозрении на их аномальное дренирование, у взрослых пациентов с первично диагностированным ДМПП, у пациентов с сочетанной патологией [6, 7, 11, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• **Рекомендуется** выполнение КТ сердца с контрастированием только в случае диагностированного сочетанного порока при подготовке к оперативному лечению [6, 7, 11, 12].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5).

• **Рекомендуется** проводить зондирование камер сердца пациентам с ДМПП при повышении расчетного систолического давления в легочной артерии >40 мм рт.ст. или при наличии косвенных эхокардиографических признаков ЛГ для определения ЛСС и степени обратимости ЛГ [6, 7, 9, 11, 12].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• **Не рекомендуется** повторное зондирование камер сердца у пациентов с синдромом Эйзенменгера, если первоначальное зондирование подтвердило диагноз [16].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• **Рекомендуется** повторное зондирование камер сердца у пациентов с синдромом Эйзенменгера, если диагноз вызывает сомнения или в клинической картине произошли существенные изменения [16].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• У взрослых пациентов с низкой или промежуточной предстесовой ишемической болезнью сердца

рекомендуется выполнять КТ-коронарографию при подозрении на аномалии коронарных артерий [17, 18].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с высокой предтестовой вероятностью ишемической болезни сердца или у мужчин старше 40 лет или женщин в менопаузе перед планируемым кардиохирургическим вмешательством **рекомендуется** выполнять инвазивную коронарографию при подозрении на аномалии коронарных артерий [17, 18].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.5. Иные диагностические исследования

- Перед выпиской из стационара всем пациентам с целью контроля после выполненного оперативного вмешательства **рекомендуется** выполнить регистрацию ЭКГ [7, 14].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Перед выпиской из стационара всем пациентам с целью контроля после выполненного оперативного вмешательства **рекомендуется** выполнить трансторакальную ЭхоКГ [7, 14].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

- Лекарственная терапия при изолированных формах ДМПП **не рекомендуется** [6–9, 11, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Пациенты со вторичным ДМПП обычно не имеют симптомов, и им не требуется медикаментозная терапия.

- При наличии СН у детей первого года жизни с ДМПП **рекомендуется** назначение диуретиков [6–9, 11, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Показания к медикаментозному лечению СН при наличии ДМПП могут возникнуть у недоношенных детей первого года жизни с сопутствующими заболеваниями лёгких.

- У пациентов с сопутствующими суправентрикулярными аритмиями при наличии ТП/ФП **рекомендуется** антиаритмическая терапия и/или интервенционное лечение [7, 14, 15, 19–21].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Взрослой категории пациентов, у которых в результате некорригированного ДМПП развивается синдром Эйзенменгера, **рекомендуется** назначение других антигипертензивных средств C02K [11, 22–25].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

- Антикоагулянтная терапия **рекомендуется** взрослым пациентам с ДМПП для профилактики тромбо-

эмболических осложнений при наличии ТП/ФП или документированных тромбозов/тромбоэмболий [26].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К при отсутствии суправентрикулярных нарушений ритма, механических клапанов (протез аортального клапана механический двустворчатый***, протез митрального клапана механический двустворчатый***) или сосудистых протезов (протез кровеносного сосуда синтетический***) рутинно не рекомендуется пациентам с ДМПП. На индивидуальной основе назначение антитромботических средств решается при наличии аневризмы легочной артерии с тромбом *in situ* или при наличии в анамнезе тромбоэмболических осложнений. Пациентам с синдромом Эйзенменгера, имеющим ФП/ТП, а также документированные тромбозы/тромбоэмболии, антикоагулянтная терапия может быть рекомендована при условии низкого риска кровотечения.

3.2. Хирургическое лечение

Существуют два метода хирургического лечения ДМПП: рентгенэндоваскулярный с помощью окклюдеров кардиологических*** и открытый (операция в условиях искусственного кровообращения (ИК)).

- Операцию по поводу изолированного ДМПП **рекомендуется** выполнять путем ушивания или закрытия любым сертифицированным материалом (медицинским устройством, имеющим регистрационное удостоверение: заплатка сердечно-сосудистая синтетическая***, заплатка сердечно-сосудистая животного происхождения***, окклюдер кардиологический***) [6–9].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Противопоказания для эндоваскулярного закрытия ДМПП [27].

Относительные:

- малый возраст пациентов (вес < 15 кг);
- окклюзия или врожденный перерыв НПВ;
- нарушения свертывающей системы крови, язвенная болезнь или другие противопоказания к назначению ингибиторов агрегации тромбоцитов или антикоагулянтов;
- ЛГ с право-левым шунтированием;
- минимальное расстояние от коронарного синуса, атриовентрикулярных клапанов или правых легочных вен 5 мм.

Абсолютные:

- гипоплазия ЛП;
- дефект венозного синуса;
- первичный ДМПП;
- внутрисердечные тромбы;
- сепсис;
- сочетанные сердечные аномалии, требующие хирургической коррекции.

- Эндоваскулярное или хирургическое лечение в условиях ИК при ДМПП **рекомендуется** вне зави-

симости от наличия симптомов при наличии объемной перегрузки ПЖ, при отсутствии признаков ЛГ по данным неинвазивных методов исследования или индексе ЛСС < 3 ед. Вуда*м², если преобладает системно-легочное направление шунта ($Q_p/Q_s > 1,5:1$), и соотношение ЛСС/общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) $< 0,3$ [6–9, 11, 12, 14].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

• Эндоваскулярное или хирургическое лечение в условиях ИК при ДМПП **рекомендуется** симптомным пациентам и бессимптомным пациентам при наличии объемной перегрузки ПЖ, если преобладает системно-легочное направление шунта ($Q_p/Q_s > 1,5:1$), индекс ЛСС — 3–5 ед. Вуда*м² и соотношение ЛСС/ОПСС $< 0,3$ [6–9, 11, 12, 14, 27].

ЕОК IVaC (УУР С, УДД 5)

• **Рекомендуется** рассмотреть возможность пластики ДМПП фенестрированной заплатой, если преобладает системно-легочное направление шунта ($Q_p/Q_s > 1,5:1$), индекс ЛСС исходно ≥ 5 ед. Вуда*м², но на фоне таргетной терапии индекс ЛСС снижается ≤ 5 ед. Вуда*м² [6–9, 11, 12, 14, 27].

ЕОК IVbC (УУР С, УДД 5)

• Эндоваскулярное или хирургическое лечение в условиях ИК при ДМПП **рекомендуется** пациентам с парадоксальными эмболиями (при исключении других причин) вне зависимости от его размера, при условии отсутствия легочной артериальной гипертензии и поражения ЛЖ [6–9, 11, 12, 14, 27].

ЕОК IVaC (УУР С, УДД 5)

• **Рекомендуется** тщательно взвесить хирургический риск и потенциальную пользу от закрытия ДМПП у пожилых пациентов, которым невозможно выполнить закрытие дефекта с помощью окклюдера [14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Необходимость повторного хирургического вмешательства по поводу рецидива ДМПП возникает редко. ДМПП без признаков перегрузки объемом ПЖ не влияют на продолжительность жизни человека и поэтому никакого закрытия не требуется. Возможные осложнения открытого хирургического лечения ДМПП: резидуальный сброс между предсердиями, стенозы устьев полых и легочных вен (при коррекции ДМПП типа "sinus venosus"), синдром слабости синусового узла (при коррекции ДМПП типа "sinus venosus"), предсердные ре-ентри тахикардии, связанные с наличием инцизионного рубца на предсердии, недостаточность трехстворчатого клапана. Возможные осложнения эндоваскулярного лечения ДМПП: резидуальный сброс между предсердиями и редко — дислокация окклюдера кардиологического***.

• Эндоваскулярное закрытие вторичного ДМПП **рекомендуется** в качестве приоритетного метода лечения, при невозможности его осуществления следует отдавать предпочтение открытому хирургическому вмешательству в условиях ИК [6, 28–30].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Показаниями к эндоваскулярному закрытию вторичного ДМПП являются: 1) дефекты, размером до 36 мм; 2) наличие краев у дефекта не менее 5 мм; 3) соотношение диаметра левого диска необходимого окклюдера кардиологического*** к диаметру всей МПП должно быть < 1 . Предпочтительным для выполнения чрескожного катетерного закрытия вторичного ДМПП является возраст $> 1,5$ –2 лет.

• Хирургическое лечение изолированных ДМПП **не рекомендуется** выполнять детям в возрасте до 12 мес. [6, 8, 9, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Наилучшие результаты достигаются при проведении процедуры в возрасте < 25 лет. Закрытие ДМПП после 40 лет, по-видимому, не влияет на частоту возникновения аритмий в ходе наблюдения. Однако положительный эффект в отношении заболеваемости достигается при закрытии дефекта в любом возрасте (толерантность к физической нагрузке, одышка, правожелудочковая СН), особенно когда имеется возможность выполнения эндоваскулярного вмешательства [14].

• Хирургическое закрытие вторичного ДМПП открытым методом **рекомендуется** пациентам, если рассматривается сочетанное кардиохирургическое вмешательство [3, 8, 18].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Лечение дефекта венозного синуса, дефекта коронарного синуса или первичного ДМПП **рекомендуется** проводить открытым хирургическим методом [6, 12, 28].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• **Не рекомендуется** эндоваскулярная и хирургическая коррекция ДМПП пациентам с синдромом Эйзенменгера, а также пациентам с преобладанием системно-легочного направления шунта ($Q_p/Q_s > 1,5:1$), если индекс ЛСС ≥ 5 ед. Вуда*м², несмотря на проводимую таргетную терапию [14, 16, 24, 31].

ЕОК III (УУР С, УДД 5)

• Пациентам с тяжелой необратимой ЛГ без признаков сброса крови слева направо **не рекомендуется** выполнять закрытие ДМПП [6, 12, 22, 23].

ЕОК IIIc (УУР С, УДД 5)

• У пациентов, которым необходимо хирургическое закрытие ДМПП и которые имеют в анамнезе симптомную ФП, **рекомендуется** выполнять хирургическую абляцию ФП во время хирургического закрытия ДМПП [14, 32].

ЕОК IVaC (УУР С, УДД 5)

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

• В течение 3 мес. после хирургического (открытого или эндоваскулярного) вмешательства при наличии ре-

зидуальной ЛГ и/или признаков недостаточности кровообращения пациенту **рекомендуется** пройти восстановительное лечение в условиях санатория кардиологического профиля или реабилитационного центра [1, 24].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• После хирургического вмешательства пациенту **рекомендуется** ограничить физическую нагрузку на срок до 3 мес. с момента выписки из стационара¹ [7, 33].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Через 6 мес. после устранения ДМПП (открытым или эндоваскулярным методом) пациенты могут быть допущены к занятиям всеми видами спорта при отсутствии: 1) признаков легочной артериальной гипертензии; 2) симптомных тахикардий или атриовентрикулярной блокады II или III степени; 3) признаков дисфункции миокарда [33].

Третий (амбулаторный) этап медицинской реабилитации детей после хирургической коррекции ДМПП может осуществляться в санаторно-курортных условиях с учетом рекомендаций специалистов многопрофильной реабилитационной команды, главным образом специалистов-детских кардиологов².

• Санаторно-курортное лечение **рекомендовано** детям после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени в климатической зоне проживания, на бальнеологических и климатических курортах с целью улучшения функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем, адаптационно-компенсаторных механизмов организма ребёнка, повышения иммунологической реактивности, неспецифической резистентности, уменьшения мышечной детренированности, коррекции психоэмоционального состояния ребёнка [34–38].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Направление на санаторно-курортное лечение детей после хирургической коррекции ДМПП **рекомендуется** не ранее, чем через 6 мес. после оперативного лечения.

В реабилитации детей после хирургической коррекции ДМПП важно учитывать наличие основных синдромов, доминирующих в дооперационном патогенезе:

- СН,
- ЛГ,
- синдрома гипоксии и артериальной гипоксемии,
- сниженной иммунной реактивности,
- астено-невротического синдрома.

• Санаторно-курортное лечение **не рекомендуется** детям после хирургической коррекции ДМПП при наличии:

- недостаточности кровообращения 2А и более (более II функционального класса по ROSS),
- умеренной и тяжелой легочной артериальной гипертензии (с систолическим давлением в легочной артерии >35 мм рт.ст.),
- жизнеугрожающих тахикардий и брадикардий,
- желудочковых или предсердных тахикардий,
- атриовентрикулярной блокады II и III степени,
- снижения фракции выброса ЛЖ,
- подострого миокардита, перикардита,
- наличия водителя ритма [35, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Необходимо учитывать также общие противопоказания для санаторно-курортного лечения и заболевания в острой и подострой стадии, в т.ч. острые инфекционные заболевания до окончания периода изоляции³.

В санаторно-курортные учреждения, находящиеся в ведении Министерства здравоохранения РФ, направляются дети в возрасте от 4 до 14 лет включительно, в т.ч. в сопровождении законного представителя, дети с 15 до 18 лет без сопровождения. При наличии в санаторно-курортном учреждении кардиологического отделения, принимаются дети в возрасте от 7 до 14 лет включительно без сопровождения законного представителя, если необходимость сопровождения не обусловлена медицинскими показаниями⁴. Сроки санаторно-курортного лечения — 21 день.

Для оценки исходного клинко-функционального состояния пациентов с ДМПП при поступлении на санаторно-курортное лечение необходимо иметь данные ЭКГ, ЭхоКГ, детям с аритмическим синдромом — данные холтеровского мониторирования.

Методики санаторно-курортного лечения

1. Климатолечение (воздушные, солнечные ванны, морские купания) **рекомендуется** детям после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени с целью повышения неспецифической резистентности и иммунной защиты организма ребёнка⁵ [34, 36, 39–41].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Климатолечение проводят по общепринятым методикам и с учётом специальных дозиметрических таблиц: начиная с I (щадящего, слабого) режима в течение 3–5 дней, затем — II (щадяще-тонизирующего) режима;

¹ Бойцов С. А. Смоленский А. В., Земцовский Э. В., Колос И. П., Лидов П. И. Рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Конференция "СПОРТМЕД-2011". 2011, 8 декабря, Экспоцентр, Москва.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23.10.2019 № 878н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей"; Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 08.03.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Статья 40. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение.

³ Приказ Минздрава РФ от 28.09.2020г № 1029н "Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения".

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 мая 2016г № 279н "Об утверждении Порядка организации санаторно-курортного лечения".

⁵ Курганова А. В., Елисеева Л. В. и др. Санаторно-курортная реабилитация детей с неоперированными врожденными пороками сердца. Вестник физиотерапии и курортологии. 2017;23(3):109.

— воздушные ванны назначают в зависимости от сезона года, режима в палате (климато-палате санатория) или на открытом воздухе, ежедневно, по 5–30 мин, на курс 15–20 процедур;

— гелиотерапия (солнечные ванны) назначается по I режиму (щадящему, рассеянная солнечная радиация) с дозированием от 1 до 4 лечебных доз и II режиму (щадяще-тренирующему) — с увеличением лечебных доз с 1 до 8, ежедневно, 1–2 раза в день, курс лечения 15–18 процедур;

— морские купания (талассотерапия) проводят по I (щадящему) и II (щадяще-тренирующему) режимам (при температуре воды в море не ниже 22° С). Начинают с обтираний, обливаний, окунаний в течение 2–3 дней.

2. На санаторно-курортном этапе детям после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени **рекомендуется** назначение лечебного питания⁶ [34–36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В санаторно-курортных учреждениях применяют стандартную диету (лечебный стол по Певзнеру № 15) без превышения возрастной нормы углеводов, животных жиров, жидкости и соли [34, 36].

3. Пациентам после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени **рекомендуется** назначение двигательного режима⁷ [36, 40, 42–44].

ЕОК IIВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Двигательный режим включает:

- утреннюю гигиеническую гимнастику с самоконтролем частоты сердечных сокращений, лечебную гимнастику;
- прогулки на свежем воздухе вдоль моря и в парковой зоне;
- лечебную дозированную ходьбу назначают адекватно состоянию пациента в темпе 70–80 шагов в мин

⁶ Приказ Минздрава России от 05.08.2003 № 330 (ред. от 24.11.2016) "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации".

⁷ Татаурова В. П., Елисеева Л. В. Динамика показателей функциональных резервов миокарда у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца. Вестник физиотерапии и курортологии. 2018;24(1):129; Епифанов В. А. Лечебная физическая культура и массаж [Электронный ресурс]: учебник / Епифанов В. А. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 528с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970426456.html>; Курганова А. В., Елисеева Л. В., Татаурова В. П. Динамика вариабельности сердечного ритма у детей, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца. Вестник физиотерапии и курортологии. 2018;24(2):107; Елисеева Л. В. Хилько С. К., Баландина В. Н. и др. Динамика клинико-функциональных и лабораторных показателей у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца на этапе санаторно-курортной реабилитации. Вестник физиотерапии и курортологии. 2016;22(3):68–9; Елисеева Л. В., Татаурова В. П. Влияние санаторно-курортного лечения на динамику показателей функциональных резервов миокарда у детей, перенесших хирургическую коррекцию дефекта межпредсердной перегородки. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021;98(3-2):71–2.

по I режиму и 80–90 шагов в мин по II режиму с кратковременным отдыхом (3–5 мин) на скамейке. До и после лечебной ходьбы измеряется частота пульса для контроля за переносимостью нагрузки.

Пациентам с ДМПП, недостаточностью кровообращения высокой степени рекомендуется назначение двигательных нагрузок по I режиму. При регистрации на санаторно-курортном этапе лечения у пациентов ухудшения переносимости физических и эмоциональных нагрузок, ухудшения функциональных способностей миокарда рекомендуется перевести ребёнка на I (щадящий) режим до окончания срока пребывания в санатории.

4. В санатории детям после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени **рекомендуется** назначение лечебного массажа воротниковой зоны⁸ [34–36].

ЕОК II С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Используют приёмы массажа — поглаживание, растирание, разминание. Процедуры проводят ежедневно, продолжительностью 10–12 мин, на курс 8–10 процедур.

5. На санаторно-курортном этапе детям после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени **рекомендуется** назначение антигипоксических физических методов лечения, способствующих увеличению оксигенации крови, уменьшению тканевой гипоксии и усилению утилизации кислорода миокардом и головным мозгом:

- хлоридно-натриевые ванны [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Температура воды — 36–37° С, концентрация хлорида натрия 10–20 г/л, продолжительность процедуры 8–12 мин, через день, по 8–10 процедур на курс.

- углекислые ванны [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Температура воды — 34–36 ° С, концентрация CO₂ — 0,6–0,9–1,3 г/л, через день, продолжительность процедуры 6–10 мин, курс 8–10 процедур.

- кислородные ванны⁹ [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

⁸ Елисеева Л. В., Татаурова В. П., Семеняк Е. Г. Комплексное санаторно-курортное лечение детей с врождёнными пороками сердца в послеоперационном периоде. Электронный сборник материалов конференции, посвящённой 90-летию Пятигорскому НИИ курортологии, 2015, С. 81; Курганова А. В., Елисеева Л. В., Семеняк Е. Г. Показатели церебральной гемодинамики у детей, перенесших хирургическую коррекцию по поводу врождённых пороков сердца в разные возрастные периоды. Вестник физиотерапии и курортологии. 2018;24(2):107–8; Елисеева Л. В., Татаурова В. П., Семеняк Е. Г. Санаторно-курортная реабилитация детей с врождёнными пороками сердца. Вестник физиотерапии и курортологии. 2015;21(2):123.

⁹ Курганова А. В., Елисеева Л. В., Семеняк Е. Г. и др. Вопросы организации санаторно-курортной помощи детям с неоперированными врождёнными пороками сердца на Евпаторийском курорте. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019;25(1):116.

Комментарии. Температура воды — 36–37° С, давление кислорода — 0,3 атм, по 8–10 мин назначают через день, на курс — 8–10 процедур.

6. Детям после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени в санатории **рекомендуются** седативные методы лечения, направленные на усиление тормозных процессов в центральной нервной системе. Седативное действие оказывают:

— лечебный массаж воротниковой зоны (по вышеуказанной методике) [34, 36].

ЕОК ПС (УУР С, УДД 5)

— хвойные ванны [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Применяют у детей старше 6 лет, температурой 36–37° С, через день, по 7–10 мин, на курс — 8–10 процедур.

— йодобромные ванны [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Температура воды — 36–37° С, по 8–10 мин (в зависимости от возраста), через день, на курс 8–12 ванны.

— азотные ванны [34, 37].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Температура воды в ванне — 36° С, по 8–10 мин, через день, на курс 8–10 ванн.

— электросонотерапия [34, 37].

ЕОК нет (УУР В, УДД 4)

Комментарии. Проводят по глазнично-затылочной методике с частотой 6–10 МГц, продолжительностью 15–20 мин, ежедневно, на курс 12–15 процедур.

7. На санаторно-курортном этапе лечения детям после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени в качестве кардиотонических методов **рекомендуются** углекислые ванны (по вышеуказанной методике), направленные на стимуляцию сердечной деятельности [34–36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Пациентам после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени **рекомендуются** сосудорасширяющие методы, направленные на улучшение микроциркуляции:

— климатолечение (по вышеуказанной методике) [34, 36, 39–41].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

— лечебный массаж воротниковой зоны (по вышеуказанной методике) [34–36].

ЕОК ПС (УУР С, УДД 5)

— хвойные ванны (по вышеуказанной методике) [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

— лечебная физкультура (по вышеуказанной методике) [36, 40, 42–44].

ЕОК ПВ (УУР В, УДД 3)

— "сухие" углекислые ванны [36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Концентрация углекислого газа 32%, температура 32° С, продолжительность процедуры — 8–20 мин (в зависимости от возраста), ежедневно или через день, на курс — 8–10 процедур.

— терапия синусоидально-модулированными токами (СМТ-терапия) [35].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Назначают паравертебрально на шейно-воротниковую зону (С_{IV}–Т_{II}), IV и III род работы, частота воздействия 30 Гц, глубина модуляции 50–75% по 5 мин каждым РР, ежедневно, на курс 10 процедур.

— гальванизация воротниковой области (гальванический воротник по Щербаку) [34–36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Сила тока 2–8 мА, продолжительность процедуры 8–16 мин по схеме, ежедневно, на курс 10 процедур.

— инфракрасная лазеротерапия [34].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Назначают паравертебрально на уровне С_{IV}–Т_{II}, лабиально, частота — 80 Гц, в импульсе 2–4 Вт, продолжительность процедуры — 2, 3, 4 мин (в зависимости от возраста), ежедневно, курс 5–6 процедур.

— души: циркулярный и струевой [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Температура воды — 35–30° С, проводят по 2–3 мин, через день, курс 10–15 процедур.

— контрастный душ [36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Температура воды — 36 и 18° С, проводят по 8–10 мин, через день, курс 8–10 процедур.

8. Пациентам после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени **рекомендуются** вегетокорригирующие методы, направленные на коррекцию вегетативной дисфункции. Применяют:

— воздушные ванны (по вышеуказанной методике) [34, 36, 39–41].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

— гелиотерапию (по вышеуказанной методике) [34, 36, 39–41].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

— талассотерапию (по вышеуказанной методике) [34, 36, 39–41].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

— хвойные ванны (по вышеуказанной методике) [34, 36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

— гидрокинезотерапию (лечебное плавание) [36].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Лечебное плавание проводят в теплой воде открытого водоема или бассейна в произвольном темпе с постепенным увеличением дистанции и продолжительности пребывания в воде.

9. Психотерапия **рекомендуется** пациентам после хирургической коррекции ДМПП в стадии его компенсации, без нарушения гемодинамики, с недостаточностью кровообращения не выше I степени. Проводят индивидуальные, малогрупповые, семейные занятия для коррекции взаимоотношений ребёнка с окружающей социальной средой, устранения отрицательных психоэмоциональных факторов, формирования адекватной реакции на стрессовые ситуации [36, 45].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. При ухудшении клинико-функционального состояния пациентов после хирургической коррекции ДМПП на санаторно-курортном этапе лечения необходимо оказание неотложной профессиональной помощи и дальнейшее ведение ребёнка на базовой медикаментозной терапии, щадящем климато-двигательном и лечебном режиме [36, 45].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Рекомендуется проводить пульсоксиметрию всем пациентам на визитах наблюдения с целью контроля после выполненного оперативного вмешательства [11, 14].

ЕОК ПбВ (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам с ДМПП на визитах наблюдения [11, 14].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется регистрация ЭКГ всем пациентам с ДМПП на визитах наблюдения [11, 14].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

• Пациентам после операции (открытой/эндоваскулярной) **рекомендуется** находиться на диспансерном наблюдении в течение года, далее по показаниям, если ДМПП был устранен, но остались или появились следующие состояния: легочная артериальная гипертензия, суправентрикулярная аритмия, право- или левожелудочковая дисфункция, сопутствующие пороки или другие заболевания сердца [11, 12].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Частота диспансерного наблюдения у врача-детского кардиолога/врача-кардиолога — через месяц, 6 и 12 мес. после операции. В комплекс диспансерного наблюдения включаются ЭКГ и ЭхоКГ, а также при необходимости тесты с дозированной физической нагрузкой и пульсоксиметрия. Дальнейшее наблюдение, при наличии показаний, осуществляется с интервалом 12–60 мес. [11, 12].

• Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи и общего (клинического) анализа крови и развернутого с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов,

тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов у всех пациентов с ДМПП, а также после оперативной коррекции в процессе динамического наблюдения каждые 6–12 мес. и при поступлении в стационар [11, 14].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, общего билирубина, определение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3), свободного тироксина (СТ4) и тиреотропного гормона в крови, С реактивного белка в крови) для оценки почечной и печеночной функции, исключения воспаления, при наличии клинической симптоматики, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза у всех пациентов с ДМПП, а также после оперативной коррекции в процессе динамического наблюдения. Исследование уровня общего холестерина крови, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, с целью выявления фактора риска сопутствующего атеросклероза и, при необходимости, коррекции терапии, у всех взрослых пациентов с ДМПП, а также после оперативной коррекции в процессе динамического наблюдения [11, 14].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется исследование уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида в крови пациентам с ДМПП, а также после оперативной коррекции, при наличии показаний, для оценки прогноза больных с ДМПП [11, 14].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• При наблюдении пациентов после транскатетерного закрытия ДМПП **рекомендуется** применение антиагрегантов, кроме гепарина в течение 6 мес. [11, 28–30, 46].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В качестве антиагрегантов, кроме гепарина используются #ацетилсалициловая кислота** (off-label у детей до 18 лет) в дозе 5 мг/кг/сут. в один приём (не более 325 мг/сут.) или #клопидогрел** (off-label у детей до 18 лет) в дозе 0,2–1,0 мг/кг/сут. в один приём [11, 46].

• Детям, перенесшим хирургическую или транскатетерную коррекцию ДМПП, **рекомендуется** выполнять вакцинацию не ранее, чем через 3 мес. [7].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Пациентам после хирургического или транскатетерного закрытия ДМПП **рекомендуется** профилактика инфекционного эндокардита в течение 6 мес. [47].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При любом типе врождённого порока сердца, при коррекции которого использовались синтетические материалы/протезы***, при наличии показаний осуществляется профилактика бактериального эндокардита в течение 6 мес. после операции или пожизненно,

если сохраняются резидуальные шунты или регургитация на клапанах. Профилактика эндокардита проводится при выполнении стоматологических вмешательств, сопровождающихся повреждением слизистой оболочки ротовой полости (экстракция зуба, манипуляции в периапикальной зоне зуба и т.д.).

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- 1) наличие симптомов СН;
- 2) наличие нарушений ритма сердца;
- 3) плановое оперативное лечение.

Показания для экстренной госпитализации:

1) ухудшение функционального статуса пациента на фоне возникновения гемодинамически значимых нарушений ритма сердца;

2) наличие парадоксальной эмболии системных сосудов, в т.ч. мозга.

Показания к выписке пациента из стационара:

1) отсутствие симптомов СН и нарушений ритма сердца.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	ЕОК	УУР	УДД
Этап постановки диагноза				
1	Выполнен сбор анамнеза и жалоб пациента	нет	C	5
2	Выполнена аускультация сердца	нет	C	5
3	Выполнена регистрация электрокардиограммы	нет	C	5
4	Выполнена эхокардиография с применением режима цветного доплеровского картирования	нет	C	5
5	Выполнено зондирование камер сердца при наличии косвенных эхокардиографических признаков легочной гипертензии	IC	B	3
Этап консервативного и хирургического лечения				
1	Назначены диуретики при наличии симптомов сердечной недостаточности	нет	C	5
2	Назначены другие антигипертензивные средства взрослой категории пациентов, у которых в результате некорригированного ДМПП развивается синдром Эйзенменгера	IB	B	2
3	Назначена антиаритмическая терапия при наличии трепетания/фибрилляции предсердий	IlaC	C	5
4	Выполнено оперативное вмешательство по устранению ДМПП при наличии медицинских показаний	IlaC	C	5
Этап послеоперационного контроля				
1	Выполнена регистрация электрокардиограммы перед выпиской из стационара	нет	C	5
2	Выполнена эхокардиография с применением режима цветного доплеровского картирования перед выпиской из стационара	нет	C	5

Сокращения: ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЕОК — Европейское общество кардиологов, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Литература/References

1. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. Lancet. 2014;383(9932):1921–32. doi:10.1016/S0140-6736(13)62145-5.
2. Rigby M. Atrial septal defect. In: Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease. London: Churchill Livingstone. 2003:163–78.
3. Schwerzmann M, Pfammatter JP. Approaching atrial septal defects in pulmonary hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(6):693–701. doi:10.1586/14779072.2015.1047763.
4. Ward R, Jones D, Haponik EF. Paradoxical embolism. An underrecognized problem. Chest. 1995;108:549–58. doi:10.1378/chest.108.2.549.
5. Hoffman JLE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1890–900. doi:10.1016/s0735-1097(02)01886-7.
6. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 4th ed. Philadelphia: Elsevier. 2013.
7. Park MK. Pediatric Cardiology for Practitioners. Mosby; 6 edition. 2014:688.
8. Kupryashov AA. Atrial septal defect. Partial abnormal drainage of the pulmonary veins. In: Bokeria L.A., Shatalov K.V. (ed.). Pediatric cardiac surgery. A guide for doctors. A.N. Bakulev NCSSH of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016, pp. 294–312. (In Russ.) Купряшов А. А. Дефект межпредсердной перегородки. Частичный аномальный дренаж легочных вен. В кн.: Бокерия Л. А., Шаталов К. В. (ред.). Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. ФГБУ "НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева" МЗ РФ, 2016, с. 294–312.
9. Sharykin AS. Congenital heart defects. Guidelines for pediatricians, cardiologists, neonatologists. M.: Teremok; 2005. (In Russ.) Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. М.: Теремок; 2005.
10. Benson DW, Sharkey A, Fatkin D, et al. Reduced penetrance, variable expressivity, and genetic heterogeneity of familial atrial septal defects. Circulation. 1998;97:2043–8. doi:10.1161/01.cir.97.20.2043.
11. Weil J. Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. Cardiology in the Young. 2017;27(Suppl. 3): S1-S105.
12. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139: e698–e800. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1029. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019;73(18):2361–2.
13. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. Am Heart J. 1986;112:141–5. doi:10.1016/0002-8703(86)90692-7.
14. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2021;42(6):563–645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554.
15. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. Circulation. 1996;93:1262–77. doi:10.1161/01.cir.93.6.1262.
16. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272S:79–88. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.078.
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739–91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.

18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
19. Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEP-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Europace*. 2013;15(9):1337–82. doi:10.1093/europace/eut082.
20. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия А. Л., Голухова Е. З., Попов С. В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
21. Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilieva EYu, 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.
22. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Баутин А. Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
23. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01904-2018.
24. Galè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart. J*. 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
25. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galè N, et al.; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):27–32. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.078.
26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609–78. doi:10.1093/europace/euw295.
27. X-ray endovascular surgery. National Guide: in four volumes. Edited by B. G. Alekyan. Moscow. 2017, 2250c. (In Russ.) Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство: в четырех томах. Под редакцией Б. Г. Алякяна. Москва. 2017, 2250с.
28. 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 multicenter nonrandomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002;39:1836–44. doi:10.1016/s0735-1097(02)01862-4.
29. Fischer G, Stieh J, Uebing A, et al. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart*. 2003;89:199–204. doi:10.1136/heart.89.2.199.
30. Dhillon R, Thanopoulos B, Tsaousis G, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects in adults with the Amplatzer septal occluder. *Heart*. 1999;82:559–62. doi:10.1136/hrt.82.5.559.
31. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19(5):431–5. doi:10.1017/S1047951109990771.
32. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528–606. doi:10.1093/europace/eus027.
33. VanHare GF, Ackerman MJ, Evangelista JK, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132: e281–e291. doi:10.1161/CIR.0000000000000240.
34. Private physiotherapy. Edited by Professor G. N. Ponomarenko. M.: Medicine. 2005. pp. 426–30. (In Russ.) Частная физиотерапия. Под ред. профессора Г. Н. Пономаренко. М.: Медицина. 2005. сс. 426–30.
35. Physical and rehabilitation medicine. National leadership. Short edition. Edited by G. N. Ponomarenko. M.: GEOTAR-Media, 2017. 512 p. Chapter 21. Khan M. A., Kuyantseva L. V. Diseases of the cardiovascular system. pp. 447–52. (In Russ.) Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г. Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 512 с. Глава 21. Хан М. А., Куянцева Л. В. Заболевания сердечно-сосудистой системы. сс. 447–52.
36. Spa treatment: a national guide. Edited by A. N. Razumov, V. I. Starodubov, G. N. Ponomarenko. M.: GEOTAR-Media, 2021. pp. 593–6. (In Russ.) Санаторно-курортное лечение: национальное руководство. Под ред. А. Н. Разумова, В. И. Стародубова, Г. Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. с. 593–6. doi:10.33029/9704-6654-4-SKK-2022-1-704.
37. Gierat-Haponiuk K, Haponiuk I, Szalewska D, et al. Effect of complex cardiac rehabilitation on physical activity and quality of life during long-term follow-up after surgical correction of congenital heart disease. *Kardiol Pol*. 2015;73(4):267–73. doi:10.5603/KP.a2014.0206.
38. Bjarnason-Wehrens B, Dordel S, Sreeram N, Brockmeier K. Cardiac Rehabilitation in Congenital Heart Disease. In: Perk J., et al. *Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. Springer, London. 2007. doi:10.1007/978-1-84628-502-8_45.
39. Ponomarenko GN, Kovlen DV. Physical and rehabilitation medicine. Clinical recommendations based on evidence: 3rd ed., reprint, add. Ed. akad. A. N. Razumova. M.: Nauka, 2020. pp. 10–22. (In Russ.) Пономаренко Г. Н., Ковлен Д. В. Физическая и реабилитационная медицина. Клинические рекомендации, основанные на доказательстве: 3-е изд-е, перераб., доп. Под ред. акад. А. Н. Разумова. М.: Наука, 2020. с. 10–22.
40. Golubova TF, Lyubchik VN, Eliseeva LV. Rehabilitation potential of children who underwent surgical correction of congenital heart defects in different age periods. *Bulletin of New Medical Technologies*. Electronic edition. 2014;(1):213. (In Russ.) Голубова Т. Ф., Любчик В. Н., Елисеева Л. В. Реабилитационный потенциал детей, перенесших в разные возрастные периоды хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014;(1):213.
41. Tikkanen AU, Oyaga AR, Riaño OA, et al. Paediatric cardiac rehabilitation in congenital heart disease: a systematic review. *Cardiol Young*. 2012;22(3):241–50. doi:10.1017/S1047951111002010.
42. Shlyk NI. Therapeutic physical culture in diseases of the cardiovascular system: an educational and methodical manual. Izhevsk: Publishing House "Udmurt University", 2014. p. 114. (In Russ.) Шлык Н. И. Лечебная физическая культура при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: учебно-методическое пособие. Ижевск: Изд-во "Удмуртский университет", 2014. 114 с. EDN SNEKSD.
43. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):1034–65. doi:10.1177/1741826711420000.
44. Karpov VY, Zavalishina SY, Romanova AV, et al. Congenital Heart Defects in Children and the Main Approaches to Rehabilitation After their Surgical Treatment. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2019;10(10):1303–7. doi:10.5958/0976-5506.2019.03013.4. EDN MFH5FI.
45. Kaladze NN, Yushchenko AYU. Dynamics of quality of life indicators in children with ventricular septal defect during sanatorium treatment. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2020;26(2):26–30. (In Russ.) Каладзе Н. Н., Ющенко А. Ю. Динамика показателей качества жизни у детей с дефектом межжелудочковой перегородки в процессе санаторно-курортного лечения. Вестник физиотерапии и курортологии. 2020;26(2):26–30. EDN PXHHOP.
46. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, et al.; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(24):2622–703. doi:10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a.
47. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2015;36(44):3075–128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
48. Rehabilitation of patients after surgical treatment of congenital heart defects. 2nd edition, expanded. Moscow: A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 2015. 192 p. (In Russ.) Реабилитация больных после хирургического лечения врожденных пороков сердца. Издание 2-е, дополненное. Москва: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, 2015. 192 с. ISBN 978-5-7982-0350-5. EDN VLDTYL.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Бокерия Л. А., академик РАН, "Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России" (Москва),
2. Ким А. И., д.м.н., "Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России" (Москва),
3. Зеленикин М. М., д.м.н., "Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России" (Москва),
4. Авраменко А. А. (Самара),
5. Алесян Б. Г., академик РАН, "Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению" (Москва),
6. Белов В. А. (Калининград),
7. Богданов В. Н. (Челябинск),
8. Борисков М. В., д.м.н. (Краснодар),
9. Борисова Н. А., "Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению" (Санкт-Петербург),
10. Бродский А. Г., к.м.н. (Сургут),
11. Волков С. С., к.м.н. (Москва),
12. Гаврилов Р. Ю., "Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России" (Волгоград),
13. Гармаш О. И., д.м.н. (Евпатория),
14. Гладышев И. В. (Челябинск),
15. Голубова Т. Ф., д.м.н., профессор (Евпатория),
16. Горбатилов К. В., д.м.н. (Тюмень),
17. Горбатов Ю. Н., д.м.н. (Новосибирск),
18. Горбачевский С. В., д.м.н., "Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России" (Москва),
19. Григорян А. М., к.м.н. "Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению" (Москва),
20. Елисеева Л. В. (Евпатория),
21. Евтушенко А. В., "Российское кардиологическое общество" (Кемерово),
22. Иртыгя О. Б., к.м.н., Российское кардиологическое общество" (Санкт-Петербург),
23. Ковалёв И. А., д.м.н. "Ассоциация детских кардиологов России" (Москва),
24. Комиссаров М. И. (Санкт-Петербург),
25. Кривошеков Е. В., д.м.н. (Томск),
26. Крупяно С. М., д.м.н., "Ассоциация детских кардиологов России" (Москва),
27. Купряшов А. А., д.м.н. (Москва),
28. Курганова А. В., к.м.н. (Евпатория),
29. Левченко Е. Г. (Москва),
30. Лежнев А. А. (Москва),
31. Любчик В. Н., д.м.н. (Евпатория),
32. Мартынюк Т. В., "Российское кардиологическое общество" (Москва),
33. Мовсесян Р. Р., д.м.н., "Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России" (Санкт-Петербург),
34. Налимов К. А. (Хабаровск),
35. Никифоров А. Б. (Москва),
36. Петрушенко Д. Ю. (Казань),
37. Плотников М. В., к.м.н. (Астрахань),
38. Подоксенов А. Ю. (Томск),
39. Пурсанов М. Г., д.м.н. (Москва),
40. Свободов А. А., д.м.н. (Москва),
41. Семеняк Е. Г. (Евпатория),
42. Синельников Ю. С., д.м.н. (Пермь),
43. Татаурова В. П. (Евпатория),
44. Теплов П. В. (Красноярск),
45. Трунина И. И., д.м.н., "Ассоциация детских кардиологов России" (Москва),
46. Черногритов А. Е., д.м.н., "Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России" (Пенза),
47. Шехмаметьев Р. М. (Пермь),
48. Шляхто Е. В., академик РАН, "Российское кардиологическое общество" (Санкт-Петербург),
49. Шмальц А. А., д.м.н. (Москва),
50. Яковлева А. Н. (Санкт-Петербург),

51. Александрова С. А., к.м.н., Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов" (Москва),
52. Барышникова И. Ю., к.м.н., Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов" (Москва),
53. Берген Т. А., д.м.н., Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов" (Новосибирск),
54. Рычина И. Е., к.м.н., Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов" (Москва),
55. Сеницын В. Е., д.м.н., профессор, Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов" (Москва),
56. Юрпольская Л. А., д.м.н., Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов" (Москва).

Конфликт интересов отсутствует.

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-детский кардиолог;
2. Врач-кардиолог;
3. Врач-сердечно-сосудистый хирург;
4. Врач-хирург;
5. Врач ультразвуковой диагностики;
6. Врач функциональной диагностики;
7. Врач-педиатр;
8. Врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению;
9. Врач-рентгенолог.

В ходе разработки клинических рекомендаций использованы международные шкалы УУР и УДД (таблицы 1, 2), а также новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (табл. 3–5), введенная в 2018г ФГБУ ЦЭКМП Минздрава РФ. 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.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	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

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 2

УДД согласно рекомендациям ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 4

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 5

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Сокращение: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (ФЗ № 323 от 21.11.2011).
2. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Приказ Минздрава России № 918н от 15.11.2012).

Технология выполнения трансторакальной ЭхоКГ

Требования:

У новорожденных: датчики с частотой 7,5–12 МГц, у взрослых — 2,5–7 МГц.

Противопоказания: нет.

Ограничения: случаи неудовлетворительного акустического окна.

Важные показатели при анализе и интерпретации полученных изображений:

Проведение трансторакальной ЭхоКГ

Обзорная ЭхоКГ

Для исключения сочетанного ВПС, оценки размеров и сократительной функции сердца, функциональной состоятельности клапанов (митрального и аортального):

- **Конечно-диастолический размер ЛЖ и количественная оценка сократительной функции ЛЖ** определяют в М-режиме из левого парастернального доступа в проекции по длинной оси ЛЖ или короткой оси ЛЖ на уровне конца створок митрального клапана, которые будут служить ориентиром для постановки курсора — перпендикулярно линии смыкания створок митрального клапана. Измерения производят от задней поверхности межжелудочковой перегородки до передней поверхности задней стенки ЛЖ.

- **Визуальная оценка ЛЖ:** из апикальной четырехмерной позиции в сравнении с правыми отделами.

- **ПП** (линейные размеры по сравнению с ЛП в проекции 4-х камер сердца, площадь (в норме менее 11 см²/м²)).

- **Конечно-диастолический размер ПЖ** в проекции по короткой оси ЛЖ или 4-х камер по отношению к конечно-диастолическому размеру ЛЖ (отношение >1 свидетельствует об увеличении). У взрослых конечно-диастолический размер базальный >47 мм (у мужчин) и >43 мм (у женщин), в средней трети >35 мм (у женщин) и >42 мм (у мужчин), продольный размер >87 мм (у мужчин) и >80 мм (у женщин) при апикальном доступе в проекции 4-х камер указывают на увеличение ПЖ.

- **Линейные размеры ПЖ:** измерение выполняют в апикальном доступе в проекции 4 камер, где межжелудочковая перегородка является биссектрисой сектора сканирования и визуализируется правая верхняя легочная вена. Может визуализироваться уплощение межжелудочковой перегородки в диастолу.

- **Оценка систолической функции ПЖ:** систолическая экскурсия трикуспидального кольца (TAPSE, у взрослых TAPSE <17 мм свидетельствует о выраженной дисфункции ПЖ, у детей необходим подсчет Z-баллов), фракция изменения площади ПЖ (норма >35%), скорость систолического смещения трикуспидального клапана в режиме тканевой доплерографии (у взрослых S' в норме >9,5 см/с, S' <9,5 см/с — предиктор фракции выброса ПЖ <40% [9, 48]), маркер глобальной сократимости.

- **Диаметр фиброзного кольца аортального клапана, размеры корня и восходящей аорты:** из левого парастернального доступа по длинной оси.

ДМПП: определяется из субкостального доступа. Используется модификация 4-камерной проекции по длинной оси предсердий, бикавальная проекция с акцентом на НПВ или ВПВ. Проекция по короткой оси на уровне аортального клапана из левого парастернального доступа может быть полезна. Измерение максимального размера (ширины) дефекта производят по двум взаимоперпендикулярным направлениям в режиме ЦДК (отверстие может иметь овальную форму). Необходимы качественные настройки УЗ-аппарата для устранения чрезмерного растекания цвета по ткани МПП, что может приводить к завышению истинного размера дефекта. Малые дефекты — размер <5 мм.

Определение гемодинамической значимости шунтирования:

- С помощью ЦДК определяют наличие, количество и направление шунтирования крови через МПП. Для лучшей визуализации низкоскоростных потоков шунтирования крови на уровне МПП скорость цветовой шкалы может быть снижена (до 25–40 см/с) и скорректирована по цветопередаче (уменьшить усиление цвета, Gain). Режим импульсно-волнового доплера также можно использовать для обнаружения двунаправленного шунтирования в дополнение к ЦДК.

- Оценка отношения легочного кровотока к системному (Qp/Qs). Следует измерить диаметр фиброзных колец аортального и легочного клапанов и интеграл потока в аорту и легочную артерию в режиме импульсно волнового доплера. Полулунные клапаны должны быть без стеноза и выраженной недостаточности. Измерять отношение Qp/Qs не имеет смысла при наличии высокого ЛСС (например, новорожденные) или высокой ЛГ; при умеренной ЛГ четких рекомендаций нет (например, клиническая значимость показателя

Qp/Qs у пациентов с пневмонией, бронхолегочной дисплазией, хроническими обструктивными заболеваниями легких не ясна).

- Оценка расширения ПП и ПЖ, легочного ствола, ускорение кровотока на легочном клапане из-за несоответствия диаметра фиброзного кольца и протекающего через него увеличенного объема крови.

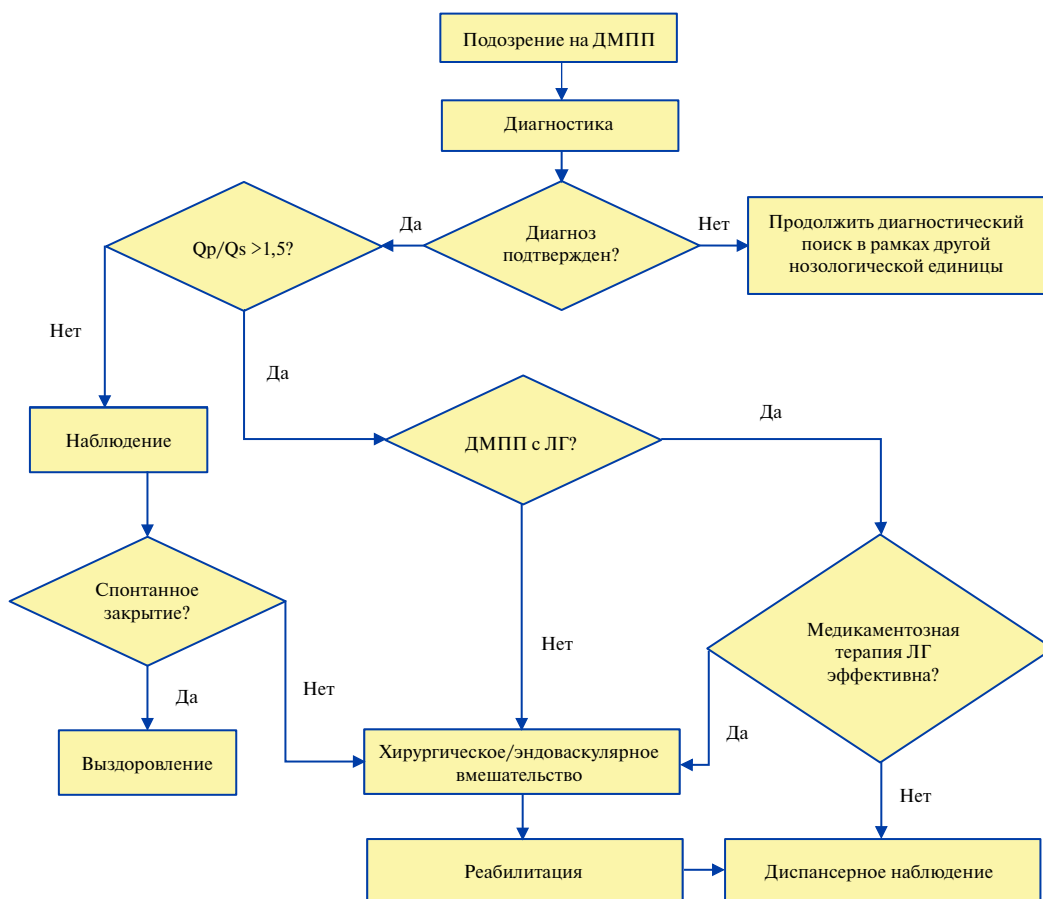
Вторичный ДМПП следует отличать от открытого овального окна. В случае открытого овального окна рядом с дефектом визуализируется лоскут первичной перегородки и сброс крови в режиме ЦДК имеет "косой" ход. Вторичный ДМПП может сочетаться с так называемой *аневризмой МПП*, т.е. выпячивание перегородки вследствие ее истончения или сильного растяжения на глубину более 10 мм. При наличии аневризмы измеряют ее основание и глубину, а также количество и диаметр расположенных в ней ДМПП.

Отбор для эндоваскулярного закрытия: следует определять тип ДМПП — должен быть вторичный, а также нужно измерить края: аортальный (расстояние между краем дефекта и аортой); край до атриовентрикулярного клапана; край до ВПВ и до НПВ (нижнее-задний); задний — между краем дефекта и задней стенкой предсердия; край до верхней правой легочной вены. Длина краев должна быть >5 мм для чрескожного транскатетерного закрытия вторичного ДМПП.

Сеть Хиари представляет собой остаток клапана венозного синуса и проявляется в виде нитевидной структуры в различных местах ПП, в т.ч. вблизи устья НПВ и коронарного синуса. Следует дифференцировать с мембраной ПП, удлинённой Евстахиевой заслонкой. Важно указывать о наличии дополнительных структур в ПП особенно у пациентов, планирующих эндоваскулярное закрытие ДМПП, поскольку они могут мешать прохождению через ПП проводников, катетеров.

ЛГ. У пациентов с ДМПП высокая ЛГ формируется достаточно поздно, после длительной объемной перегрузки и периода относительной компенсации. При этом развитие высокой ЛГ часто сопровождается значительной дилатацией и дисфункцией ПЖ, схожей с идиопатической легочной артериальной гипертензией. Для эхокардиографической диагностики вероятности ЛГ используют методики, описанные в соответствующих руководствах.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Сокращения: ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛГ — легочная гипертензия.

Приложение В. Информация для пациента

ДМПП — второй по частоте ВПС. При этом пороке с рождения имеется отверстие в перегородке, разделяющей ПП и ЛП на две отдельные камеры.

При существовании отверстия в перегородке возникает шунт со сбросом крови слева направо, т.е. из ЛП в ПП, в следствие чего в последнее поступает большой объем крови. В таком случае ПП испытывает нагрузку объемом и со временем в нем повышается давление. Длительное существование большого дефекта между предсердиями приводит к перегрузке малого круга кровообращения и развитию правожелудочковой недостаточности и ЛГ, т.е. наносит вред сердцу и легким. Период новорожденности и грудной возраст у подавляющего большинства детей проходит гладко, дети не нуждаются в назначении медикаментозной терапии и хирургической коррекции порока. Маленькие дефекты могут спонтанно закрываться на первом году жизни или в раннем детском возрасте, не требуют лечения и не влияют на развитие ребенка. Симптомы перегрузки возникают, как правило, при больших дефектах, у детей старше 1 года жизни и проявляются отставанием в физическом развитии у детей, одышкой, тахикардией, снижением толерантности к физическим нагрузкам и частыми бронхолегочными заболеваниями. Возможно также развитие нарушений ритма сердца, в следствие перерастяжения полости ПП. У взрослых при сохранении дефекта между предсердиями могут возникать преходящие нарушения мозгового кровообращения. При наличии варикозного расширения вен нижних конечностей или склонности к тромбообразованию венозная кровь из ПП может сбрасываться в левое и попадать через ЛЖ в аорту, от которой отходят сосуды, питающие головной мозг. Большинство женщин с ДМПП могут выносить беременность, однако при больших дефектах или при наличии таких осложнений, как СН, ЛГ или аритмии, риск осложненного течения беременности резко возрастает. Качество жизни и ее продолжительность, при наличии ДМПП, резко снижаются во взрослом возрасте, как правило, около 30 лет. В редких случаях признаки и симптомы заболевания могут появиться гораздо позже.

Чтобы избежать подобного "естественного" течения порока, рекомендуют отверстие закрывать хирургическим путем. Выбор хирургического вмешательства зависит от расположения ДМПП, сочетания его с другими аномалиями развития сердца и определяется врачом.

Выделяют:

- "вторичный" ДМПП — располагается в центре МПП, имеет края со всех сторон;
- "первичный" ДМПП — располагается в нижней части перегородки, прилегает к атриовентрикулярным клапанам и, как правило, является частью более сложного ВПС;
- дефект венозного синуса — локализуется в верхней части перегородки, встречается редко;
- дефект коронарного синуса — представляет собой дефект между коронарным синусом, который является частью венозной системы сердца, и ЛП.

Возможны несколько видов хирургических вмешательств по устранению ДМПП:

- закрытие дефекта "безоперационным" методом — т.е. доступом через сосуд, без разрезов на теле. При таком методе дефект закрывают специальным устройством в виде зонтика — окклюдером***, который проводят по катетеру в сложенном виде, и раскрывают в предсердии, пройдя через дефект;
- пластика ДМПП в условиях ИК — операция на открытом сердце, в ходе которой дефект закрывается заплатой.

Сегодня оба способа широко применяются с отличными результатами. Выбор способа закрытия дефекта зависит от ряда факторов и определяется совместно кардиологом и кардиохирургом. В любом случае вмешательство не носит экстренный характер, сроки выполнения операции можно заранее спланировать. После успешно выполненной операции симптомы заболевания исчезают, качество жизни не страдает.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются.



Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 2023

Российское кардиологическое общество (РКО)

Рабочая группа: Сумин А. Н.*, д.м.н. (Кемерово) (председатель), Дупляков Д. В., проф., д.м.н. (Самара) (сопредседатель), Белялов Ф. И., проф., д.м.н. (Иркутск) (сопредседатель), Баутин А. Е., проф., д.м.н. (Санкт-Петербург), Безденежных А. В., к.м.н. (Кемерово), Гарькина С. В., к.м.н. (Санкт-Петербург), Гордеев М. Л., проф., д.м.н. (Санкт-Петербург), Затеищников Д. А., проф., д.м.н. (Москва), Иртюга О. Б., к.м.н., доцент (Санкт-Петербург), Корок Е. В., к.м.н. (Кемерово), Кулагина Т. Ю., д.м.н. (Москва), Медведева Е. А., к.м.н. (Санкт-Петербург), Мензоров М. В., проф., д.м.н. (Ульяновск), Напалков Д. А., проф., д.м.н. (Москва), Павлова Т. В., проф., д.м.н. (Самара), Петрунко О. В., к.м.н., доцент (Иркутск), Протасов К. В., проф., д.м.н. (Иркутск), Сибигатуллина Ю. С. (Санкт-Петербург), Черепанова Н. А. (Самара), Чомахидзе П. Ш., проф., д.м.н. (Москва), Шутов А. М., проф., д.м.н. (Ульяновск).

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: несердечные операции, предоперационная оценка сердечного риска, предоперационное кардиологическое тестирование, биомаркеры, предоперационная реваскуляризация коронарных артерий, антитромботическая терапия, периоперационное кардиологическое лечение, предоперационное лечение клапанных пороков, периоперационное повреждение/инфаркт миокарда.

Для цитирования: Сумин А. Н., Дупляков Д. В., Белялов Ф. И., Баутин А. Е., Безденежных А. В., Гарькина С. В., Гордеев М. Л., Затеищников Д. А., Иртюга О. Б., Корок Е. В., Кулагина Т. Ю., Медведева Е. А., Мензоров М. В., Напалков Д. А., Павлова Т. В., Петрунко О. В., Протасов К. В., Сибигатуллина Ю. С., Черепанова Н. А., Чомахидзе П. Ш., Шутов А. М. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5555. doi:10.15829/1560-4071-2023-5555. EDN MQQWMMW

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

an_sumin@mail.ru



Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023

Russian Society of Cardiology (RCS)

Task Force: Sumin A. N.* (Kemerovo) (Chairperson), Duplyakov D. V. (Samara) (Co-chairperson), Belyalov F. I. (Irkutsk) (Co-chairperson), Bautin A. E. (St. Petersburg), Bezdenzhnykh A. V. (Kemerovo), Garkina S. V. (St. Petersburg), Gordeev M. L. (St. Petersburg), Zateishchikov D. A. (Moscow), Irtyuga O. B. (St. Petersburg), Korok E. V. (Kemerovo), Kulagina T. Yu. (Moscow), Medvedeva E. A. (St. Petersburg), Menzorov M. V. (Ulyanovsk), Napalkov D. A. (Moscow), Pavlova T. V. (Samara), Petrunko O. V. (Irkutsk), Protasov K. V. (Irkutsk), Sibagatullina Yu. S. (St. Petersburg), Cherepanova N. A. (Samara), Chomakhidze P. Sh. (Moscow), Shutov A. M. (Ulyanovsk).

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: non-cardiac surgery, preoperative cardiac risk assessment, preoperative cardiac evaluation, biomarkers, preoperative coronary revascularization, antithrombotic therapy, perioperative cardiac management, preoperative management of valvular disease, perioperative myocardial injury/infarction.

rok E. V., Kulagina T. Yu., Medvedeva E. A., Menzorov M. V., Napalkov D. A., Pavlova T. V., Petrunko O. V., Protasov K. V., Sibagatullina Yu. S., Cherepanova N. A., Chomakhidze P. Sh., Shutov A. M. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5555. doi:10.15829/1560-4071-2023-5555. EDN MQQWMMW

*Corresponding author): an_sumin@mail.ru

For citation: Sumin A. N., Duplyakov D. V., Belyalov F. I., Bautin A. E., Bezdenzhnykh A. V., Garkina S. V., Gordeev M. L., Zateishchikov D. A., Irtyuga O. B., Ko-

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	138
1. Методология создания рекомендаций	138
2. Актуальность и распространенность проблемы	139
3. Подготовка к несердечным операциям	139
4. Периперационная оценка сердечно-сосудистых рисков	142
4.1. Оценка сердечно-сосудистого риска хирургического вмешательства	142
4.2. Интегральная оценка периперационного риска	143
4.3. Оценка функционального состояния	145
4.4. Биомаркеры	146
4.4.1. Натрийуретические пептиды	146
4.4.2. Периперационное повреждение миокарда	146
4.5. Электрокардиография и точное мониторирование ЭКГ	148
4.6. Эхокардиография	149
5. Периперационное лечение	149
5.1. Антитромботическая терапия	149
5.2. Оральные антикоагулянты	152
5.2.1. Антагонисты витамина К	154
5.2.2. ПОАК	155
5.2.3. Периперационная тромбопрофилактика	157
5.3. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	158
5.4. Бета-блокаторы	158
5.5. Гиполипидемические препараты	159
5.6. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-типа	161
6. Отдельные заболевания	161
6.1. Ишемическая болезнь сердца	161
6.1.1. Неинвазивная диагностика ИБС	161
6.1.2. Инвазивная коронарная ангиография	163
6.1.3. Реваскуляризация миокарда	164
6.2. Артериальная гипертензия	164
6.3. Сердечная недостаточность	167
6.4. Болезни клапанов сердца	170
6.4.1. Митральная регургитация	170
6.4.2. Аортальная регургитация	172
6.4.3. Аортальный стеноз	172
6.4.4. Митральный стеноз	175
6.4.5. Послеоперационный период	175
6.5. Нарушения ритма сердца	176
6.5.1. Суправентрикулярные аритмии	176
6.5.2. ФП	177
6.5.3. Желудочковые аритмии	178
6.5.4. Брадиаритмии	179
6.5.5. Имплантированные устройства	179
6.6. Легочная гипертензия	181
6.7. Болезни почек	184
6.8. Респираторные болезни	186
6.9. Психические расстройства	189
7. Отдельные операции	190
7.1. Сосудистые операции	190
7.2. Злокачественные новообразования	194
8. Нерешенные проблемы	197
Литература	198
9. Приложения	208

Список сокращений и условных обозначений

AB — атриовентрикулярный	ОР — относительный риск
АГ — артериальная гипертензия	ПЖ — правый желудочек
АД — артериальное давление	ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
ABK — антагонист витамина К	РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II	РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
АСК — ацетилсалициловая кислота	РКС — рентгеноконтрастные средства
ВВП — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	СВТ — суправентрикулярная тахикардия
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения	СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия	СК — стенокардия
ДИ — доверительный интервал	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ЕОК — Европейское общество кардиологов	СН — сердечная недостаточность
ЖТ — желудочковая тахикардия	СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
ЗНО — злокачественные новообразования	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ССР — сердечно-сосудистый риск
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана
ИМ — инфаркт миокарда	ТП — трепетание предсердий
ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	ТШХ — теста с 6-минутной ходьбой
иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	ТЭО — тромбоэмболические осложнения
КГ — коронарография	ФВ — фракция выброса
КПК — концентрат протромбинового комплекса	ФП — фибрилляция предсердий
КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест	ФР — фактор риска
КЭЭ — каротидная эндартэктомия	ХБП — хроническая болезнь почек
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЛГ — легочная гипертензия	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЛЖ — левый желудочек	ЧСС — частота сердечных сокращений
МКС — механический клапан сердца	ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма
МНО — международное нормализованное отношение	ЭКС — электрокардиостимулятор
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография	ЭхоКГ — эхокардиография
МП — миокардиальное повреждение	BNP — мозговой натрийуретический пептид
НМГ — низкомолекулярный гепарин	GLS — глобальная деформация миокарда
НУП — натрийуретический пептид	LQTS — синдром удлиненного интервала QT
НФГ — нефракционированный гепарин	NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ОКС — острый коронарный синдром	PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексина типа 9
ОПП — острое почечное повреждение	

1. Методология создания рекомендаций

Клинические рекомендации разработаны специалистами-экспертами Российского кардиологического общества на основе достижений доказательной медицины, отечественного и зарубежного клинического опыта в ведении кардиологических пациентов при проведении несердечных хирургических вмешательств.

Основой настоящей версии клинических рекомендаций стали рекомендации ВНОК 2011г, ACC/ANA 2014г, ESC/ESA 2022г, результаты опубликованных позднее крупных международных медицинских регистров и рандомизированных исследований, входящие в зарубежные и российские базы научного цитирования.

Ввиду того, что представленные рекомендации невозможно изложить исключительно в формате, представленном методическими рекомендациями ФГБУ ЦЭКМП Минздрава РФ 2018г, в ходе разработки были использованы только шкалы уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств Европейского общества кардиологов (ЕОК) (табл. 1, 2).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врач-кардиолог медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
2. Врач-терапевт медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
3. Врач общей практики (семейный врач).
4. Врач-анестезиолог.
5. Врач-хирург.

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 Комитет по клиническим рекомендациям Российского общества кардиологов на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями.

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	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 2

Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям ЕОК

Уровни достоверности доказательств ЕОК	
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

2. Актуальность и распространенность проблемы

Во всем мире ежегодно проводится >200 млн. не-сердечных операций, и это число постоянно возрастает. Такие операции зачастую сопровождаются нарушениями гемодинамики, гиперкоагуляцией, воспалением, симпатической активацией и кровотечением, что создает предрасположенность к развитию ишемических повреждений миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

По данным исследования VISION периперационное повреждение миокарда было второй по частоте причиной смерти в течение 30 сут. после состоявшегося кровотечения [2]. В другом многоцентровом исследовании среди пациентов, умерших в стационаре, кардиоваскулярные осложнения отмечались в 68% случаев, что было чаще инфекционных (50%) [3]. Среди сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при летальных исходах выявлены остановка сердца (64%), аритмии (52%), отек легких (24%), инфаркт миокарда (ИМ) (18%), инсульт (13%), тромбоэмболия легочной артерии (3,5%).

Данные национального регистра США показали, что периперационный ИМ возникает у 0,9% пациентов, которым проводят большие несердечные операции, и четко связан с риском смерти после операции [4]. За период с 2005г по 2013г в США частота развития периперационных ИМ снизилась с 898 до 729 на 100 тыс. операций преимущественно за счет снижения числа ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Данное снижение могло быть следствием лучшей стратификации риска перед операцией, улучшением медикаментозной и интервенционной стратегии

лечения ишемической болезни сердца (ИБС), а также за счет проведения реваскуляризации миокарда у пациентов высокого риска перед несердечной операцией. Кроме того, возможно, сыграло роль понимание опасности развития тромбоза стента после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и, как следствие, отсрочка проведения несердечной операции после стентирования коронарных артерий [4]. Следует отметить, что уменьшение числа ИМ произошло на фоне увеличения частоты регистрации факторов риска (ФР) и ССЗ: ≥2 ФР выявлено у 40,5 и 48,2% в пациентов, ИБС — у 17,2 и 18,2%, периферического атеросклероза — у 6,3 и 7,4%, инсульта — у 3,5 и 4,7% пациентов в 2008–2009 и 2012–2013гг, соответственно. Также выросло число пациентов с повышенным сердечно-сосудистым периперационным риском (≥3 баллов по шкале RCRI) с 6,6 до 7,7% [5].

Таким образом, необходимость выявления пациентов с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений перед несердечными операциями и разработка оптимальной диагностической и лечебной стратегии остаются актуальными задачами.

3. Подготовка к несердечным операциям

С целью оптимизации ведения пациентов разработан пошаговый алгоритм периперационного ведения для пациентов с ССЗ.

Алгоритм, модифицированный с учетом тяжести заболеваний сердца и прогностических шкал, представлен на рисунке 1 [6–9]. Такой подход позволяет структурировать и унифицировать подготовку и принятие решений по оперативному лечению, хотя сравнительные исследования алгоритмов и обычной

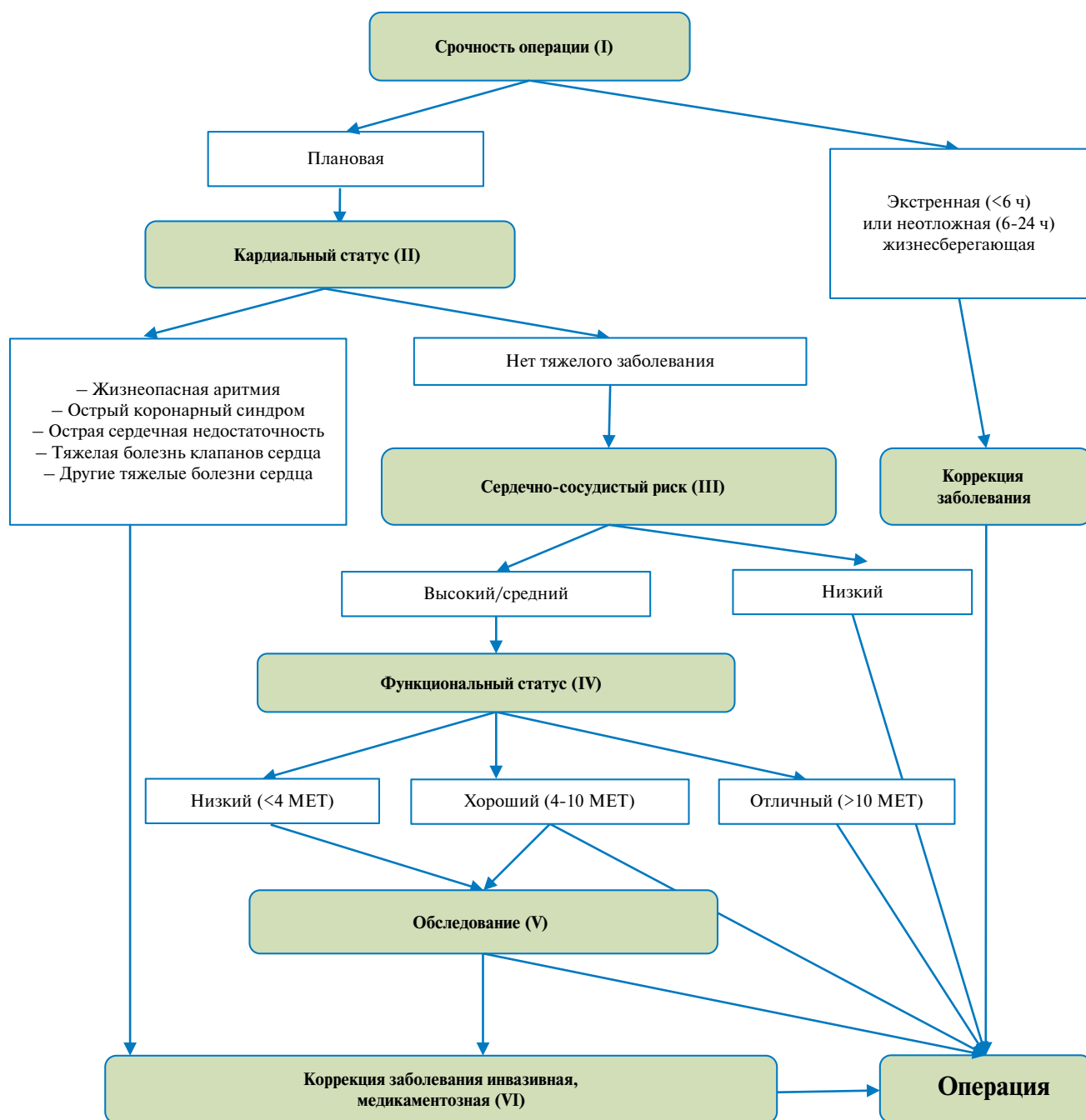


Рис. 1. Алгоритм периоперационного ведения пациентов при несердечных операциях.

практики по влиянию на клинические исходы отсутствуют. Вместе с тем алгоритм не должен восприниматься как обязательный и жестко детерминированный инструмент, поскольку не может учесть разнообразие возможных клинических ситуаций, а должен использоваться как возможный ориентир для обеспечения максимальной безопасности пациента во время хирургического вмешательства. Общие рекомендации по периоперационной тактике ведения пациентов с ССЗ представлены в таблице 3.

I этап. Срочность операции. Экстренная операция должна быть выполнена без отлагательств, как правило, в течение 6 ч. В этом случае жизнеопасная ситуация определяет тактику лечения и не позволяет проводить детальную диагностику или лечение болезни сердца. Консультант-кардиолог дает рекомендации по периоперационному медикаментозному лечению и продолжению назначенной ранее постоянной терапии. При неотложной операции есть некоторое время для клинической оценки — обычно от 6 до 24 ч. При

Таблица 3

**Общие рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями сердца,
которым планируется несердечная операция**

Рекомендации	Класс	Уровень
Обследование и лечение пациентов с нетяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым требуется несердечная операция невысокого риска, проводят кардиолог и анестезиолог.	IIa	C
Обследование и лечение пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или которым требуется несердечная операция высокого риска, осуществляется по решению мультидисциплинарной команды.	IIa	C
Целесообразно оптимизировать лечение сердечно-сосудистых заболеваний перед проведением операции.	I	C
Ведение пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, перед несердечной операцией рекомендуется осуществлять на основе оценок периоперационного риска и этапов алгоритма.	IIa	C

время-зависимых процедурах есть возможность отсрочить их выполнение на 1–6 нед. (например, большинство онкологических операций попадают в эту категорию). Плановые вмешательства в большинстве случаев можно отложить на период до 1 года.

Возможные сроки задержки предполагаемой несердечной операции могут повлиять на выбор той или иной лечебной стратегии (например, выбор метода реваскуляризации или стента). Соответственно, пациенты с известным заболеванием сердца (или высоким риском его развития), подвергающиеся несердечным операциям высокого риска, требуют оценки мультидисциплинарной команды в составе анестезиолога, кардиолога и хирурга. При плановом хирургическом вмешательстве — переход на II этап алгоритма с оценкой кардиального статуса.

II этап. Кардиальный статус. При наличии острых или нестабильных состояний (нестабильная/тяжелая стенокардия (СК), ИМ до 30–60 сут., декомпенсированная сердечная недостаточность (СН), потенциально жизнеопасные нарушения ритма, тяжелое клапанное поражение) рекомендуется отложить плановую хирургическую операцию до улучшения кардиального статуса и стабилизации состояния.

Наличие у пациента факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) может увеличить риск периоперационных осложнений, включая ИМ, однако нет исследований, подтверждающих, что использование и коррекция ФР может улучшить точность прогноза [10].

Возможности лечения пациентов с нестабильными и тяжелыми болезнями сердца, которым планируется операция с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, должны обсуждаться мультидисциплинарной командой, поскольку интервенции могут влиять на анестезиологическую и хирургическую тактику.

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы при наличии или подозрении на заболевание сердца у пациента обычно используют эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой размеров камер по индексам и функции левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мони-

торирование, а также мозговой натрийуретический пептид (BNP) и тропонин.

При отсутствии неотложных кардиальных проблем осуществляется переход на III этап алгоритма с оценкой риска операции.

III этап. Сердечно-сосудистый периоперационный риск. Оценка риска кардиальных осложнений перед операциями проводится с учетом как хирургических (объем и тяжесть оперативного вмешательства), так и клинических факторов (наличие у пациента тех или иных заболеваний).

Упрощенная классификация рисков включает операции с низким (<1%) и повышенным (≥1%) ССР, поскольку тактика обследования при операциях промежуточного и высокого риска не различается.

Такая оценка риска реализована в клинических шкалах, последние версии которых включают как характеристики хирургического вмешательства, так и сведения о клиническом состоянии пациента. Удобно для оценки периоперационного риска при несердечных операциях использовать простые и валидизированные прогностические инструменты, такие как индекс RCRI (Revised Cardiac Risk Index) или более универсальная шкала Gupta MICA (Myocardial Infarction or Cardiac Arrest).

При отнесении операции к вмешательствам низкого риска не требуется дополнительного обследования, операцию можно выполнять. При повышенном риске операции проводится оценка функционального состояния пациента.

IV этап. Функциональное состояние. Наилучший способ оценки функционального состояния — проведение нагрузочных тестов. В то же время исследования не подтверждают, что предоперационные стресстесты могут улучшить прогноз [11, 12]. При невозможности проведения нагрузочных тестов рекомендуют использовать индекс DASI (Duke Activity Status Index), который лучше предсказывал риск смерти или ИМ, чем обычная оценка переносимости нагрузок [13].

При отличном функциональном состоянии (>10 MET) считается возможным проведение операции без дальнейшего обследования. При наличии удовлетворительного функционального состояния

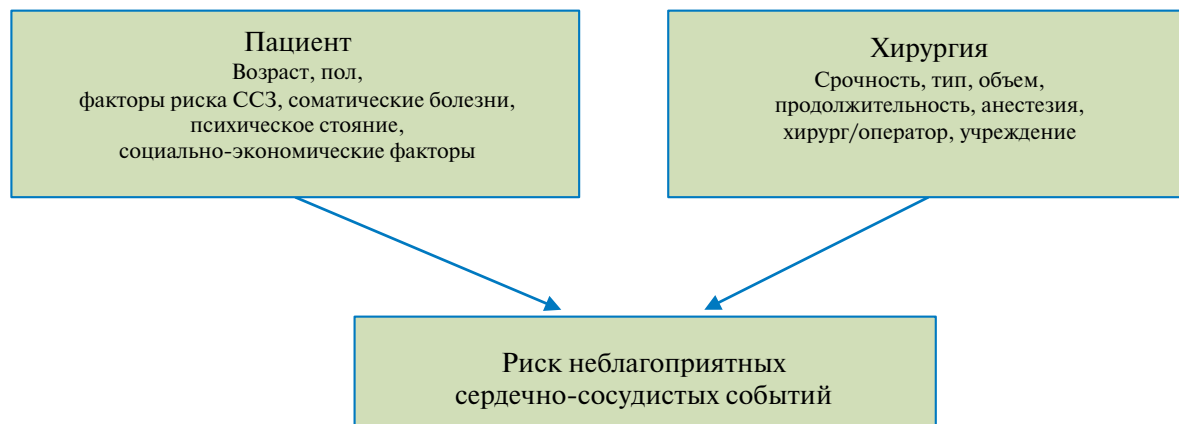


Рис. 2. Факторы, влияющие на риск периоперационных неблагоприятных событий.
Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

(4–10 MET) бессимптомным или стабильным пациентам возможно проведение хирургического вмешательства без дальнейшего обследования с назначением медикаментозной терапии. При низком (<4 MET) или неизвестном функциональном состоянии показан переход на V этап алгоритма.

V этап. Дополнительное обследование. При сниженной функциональной способности для выявления скрытых/латентных заболеваний и уточнения прогноза проводится дополнительное обследование. При подозрении на заболевание коронарных артерий проводят компьютерную томографическую ангиографию и/или визуальный стресс-тест. При отрицательных результатах тестов выполняется хирургическое вмешательство, при положительных — решается вопрос о необходимости и сроках реваскуляризации миокарда.

В случае сниженной функциональной способности пациента целесообразно оценить состояние сердца с помощью BNP и ЭхоКГ, если это не было сделано ранее.

Хотя предоперационная ЭхоКГ в целом не улучшает выживаемость пациентов и риск ССЗ, выявление серьезных аномалий (например, выраженной митральной регургитации) может повлиять на риск ССО у отдельных пациентов [14–17].

VI этап. Профилактическое лечение. Медикаментозное и инвазивное лечение пациентов с заболеваниями сердца проводится с учетом российских и международных рекомендаций и более детально обсуждается в соответствующих разделах.

4. Периоперационная оценка сердечно-сосудистых рисков

Точная оценка возможности развития опасных ССЗ перед плановыми операциями позволяет обсу-

дить с пациентом потенциальные риски и принять оптимальное решение, рационально использовать диагностические и лечебные ресурсы, провести эффективную подготовку к операции, выбрать оптимальный план вмешательства, снизить риски в послеоперационном периоде. При неотложных хирургических вмешательствах оценка ССР способствует проведению своевременных профилактических и лечебных мероприятий.

На вероятность развития неблагоприятных послеоперационных событий могут повлиять многие факторы, включая ассоциированные как с хирургией, так и с пациентом (рис. 2).

4.1. Оценка сердечно-сосудистого риска хирургического вмешательства

На ССР, связанные с хирургическим вмешательством, влияют срочность операции (экстренная, неотложная, время-зависимая, плановая), тип (лапароскопическая, внутрисосудистая, открытая), продолжительность операции, анестезиологическое пособие (вид анестезии, медикаменты).

На основании модели S-MPM, оценивающей общую смертность после несердечной хирургии, экспертной группой ESC/ESA-NCS была разработана 3-уровневая классификация 30-сут. риска сердечно-сосудистой смерти и ИМ [18]. Классификация была валидизирована на данных больших регистров, где частота сердечной смерти и ИМ в группах составила 0,6%, 1,2% и 3,4%, а комбинации смерти от любых причин и ИМ — 1,5%, 4,6% и 14,9% [19]. В последних европейских рекомендациях классификация была уточнена (табл. 4).

Поскольку современные исследования не подтверждают вывода старого рандомизированного исследования CREST о повышении частоты перипро-

Таблица 4

Классификация ССР хирургического вмешательства в зависимости от локализации и вида [6, с изменениями]

Оценка риска хирургического вмешательства в зависимости от локализации и вида операции		
Низкий риск: <1%	Средний риск: 1–5%	Высокий риск: >5%
• Операции на грудной железе • Стоматологические операции • Операции на щитовидной железе • Офтальмологические операции • Малые гинекологические операции • Малые ортопедические операции (менискэктомия) • Реконструктивные операции • Поверхностные операции • Малые урологические операции (трансуретральная резекция простаты) • Малая резекция легких с видеоподдержкой	• Каротидная реваскуляризация • Эндоваскулярная пластика аневризмы аорты • Операции головы и шеи • Абдоминальные операции: спленэктомия, коррекция грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, холецистэктомия • Торакальные небольшие операции • Неврологические или ортопедические большие операции (бедро, позвоночник) • Периферическая артериальная ангиопластика • Трансплантация почек • Большие урологические или гинекологические операции	• Резекция надпочечников • Операции на аорте и крупных сосудах • Дуоденально-панкреатические операции • Резекция печени, хирургия желчных протоков • Эзофагэктомия • Открытая реваскуляризация нижних конечностей или ампутация • Пневмонэктомия • Трансплантация легких или печени • Коррекция перфорации кишечника • Тотальная цистэктомия

Таблица 5

Рекомендации по стратификации ССР с помощью шкал

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
С целью оценки сердечно-сосудистых рисков перед несердечной хирургией рекомендуется использовать специализированные или универсальные шкалы, прошедшие независимую валидизацию.	I	B	[6, 22–29]
Сердечно-сосудистые риски следует оценивать в контексте общей смертности и риска других осложнений.	IIa	C	[22, 30, 31]
Оценку рисков сердечно-сосудистых событий целесообразно использовать в структуре алгоритма периоперационного ведения пациентов.	IIa	C	[6, 8]
Выбор шкал и моделей прогнозирования неблагоприятных событий осуществляется с учетом потенциальных рисков, особенностей оперативного вмешательства, организации лечебного процесса и целей прогноза.	IIa	C	[24, 32–35]
Необходимо обсуждать с пациентами возможные риски оперативного лечения с указанием предполагаемой частоты неблагоприятных событий в группе сходных людей.	I	C	[36, 37]

цедурного инсульта после каротидного стентирования по сравнению с эндартерэктомией, а последняя может увеличить риск ИМ, каротидная реваскуляризация была отнесена в группу среднего риска [20, 21].

Риски, ассоциированные с хирургическими вмешательствами, включаются в шкалы и модели, оценивающие вероятность развития послеоперационных осложнений и смерти.

4.2. Интегральная оценка периоперационного риска

Одним из быстро развивающихся направлений клинической медицины является прогнозирование заболеваний с помощью математических моделей и шкал (табл. 5), которые могут использоваться в качестве основного инструмента или как дополнение к традиционной оценке рисков [22]. Преимуществом прогностических шкал являются унификация принятия решения, отсутствие существенной зависимости от опыта и квалификации врача, количественная оценка состояния и прогноза, возможность контроля решения. Показано, что шкалы точнее прогнозируют исходы операции по сравнению с интуитивными оценками врача [23, 38]. Среди ограничений шкал

следует выделить неопределенность временного интервала, в течение которого действителен прогноз, зависимость от популяции, статический и групповой характер прогноза.

Учитывая последнее, при обсуждении с пациентом его следует информировать о риске операции, например, указать на возможность развития периоперационного ИМ или остановки сердца у 8 из 100 похожих людей, основываясь на показателях шкалы.

Точность разграничения групп риска шкалами определяется по С-статистике и обычно классифицируется как отличная (0,91–1,00), хорошая (0,81–0,90), средняя (0,71–0,80), плохая (0,61–0,70) и очень плохая (<0,61).

Прогностические шкалы для оценки вероятности неблагоприятных событий включают факторы, связанные как с самим вмешательством, так и с пациентом. Поскольку доля ССО в общем периоперационном риске может быть недоминирующей, для хирургов и анестезиологов важно оценивать широкий спектр осложнений и общую смертность с использованием универсальных моделей, таких как ACS NSQIP, POSSUM или простую модель SORT, вклю-

Таблица 6

Индекс rRCRI

Показатель	Характеристика
Состояние	Плановые большие несердечные хирургические вмешательства
Предикторы	Хирургия высокого риска, ИБС, сердечная недостаточность, транзиторная ишемическая атака/инсульт, клиренс креатинина <30 мл/мин
Прогноз	Остановка сердца, ИМ, отек легких, полная атриовентрикулярная блокада
Риск	Низкий (<1 балла), средний (1 балл), высокий (≥2 баллов)
C-статистика	0,79 [25], 0,71 [32]

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

Таблица 7

Шкала Gupta MICA

Показатель	Характеристика
Состояние	Плановые сердечные и несердечные хирургические вмешательства
Предикторы	Тип операции, функциональный статус, креатинин, физический статус пациента согласно классу Американского общества анестезиологов (ASA), возраст
Прогноз	Инфаркт миокарда, остановка сердца
Риск	Низкий (<1%), средний (1–1,9%), высокий (≥2%)
C-статистика	0,87 [42], 0,76 [43]

чающую всего 6 предикторов [24]. Кардиологи могут использовать более простые и доступные специализированные шкалы для оценки ССР.

Один из популярных прогностических инструментов разработан Lee TH, et al., который оценивает периоперационный риск ИМ, отека легких, остановки сердца и полной атриовентрикулярной (АВ) блокады [39]. Реконструированный индекс rRCRI (табл. 6), который не включает инсулинотерапию, а вместо повышенного уровня креатинина использует клиренс креатинина <30 мл/мин, показал близкие прогностические возможности с оригинальным индексом [25].

По результатам большого валидизирующего исследования VISION отмечена плохая способность индекса RCRI выделять группу пациентов с ССО [40]. Однако более корректный анализ с унификацией различающихся исходов (без отека легких и внутрисердечных блокад) в обоих исследованиях показал сопоставимые оценки 0,71 и 0,69 [41]. Дискриминантные возможности шкалы существенно снижаются у пациентов старше 75 лет, а также при сосудистых и торакальных операциях [33].

Для практического использования удобна универсальная и простая модель Gupta MICA (табл. 7), которая позволяет оценить риск интра- и послеоперационного ИМ и остановки сердца в период 30 сут. после сердечных и несердечных вмешательств [42].

Преимуществом модели Gupta MICA перед индексом RCRI является широкий спектр учитываемых несердечных и сердечных операций, большая точность (непрерывная шкала) в оценке риска смерти, ИМ и инсульта [42–45]. Несовпадение между шкалами Gupta MICA и RCRI в плане предсказания низ-

кого риска составляет 21%, а между шкалами Gupta MICA и ACS NSQIP — 15% [24]. В то же время способность индекса RCRI прогнозировать развитие отека легких и полной АВ блокады может быть полезной у ряда пациентов.

Использование шкал RCRI и Gupta MICA перед хирургическими вмешательствами может существенно снизить число неоправданных сердечных тестов у пациентов с низким риском [46].

Заслуживает внимания простой индекс AUB-HAS2, показавший хорошую дискриминацию в независимых исследованиях, в т.ч. у пациентов с сосудистыми операциями [47, 48].

Проверка шкал RCRI и Gupta MICA у пациентов с вмешательствами на сосудах, показала более низкую способность разграничивать группы риска в сравнении с другими типами операций [26, 32]. При проведении рутинной коронарной ангиографии у больных перед сосудистыми операциями при наличии одного ФП по шкале RCRI в 69% случаях выявлялись гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, а в 19% — трехсосудистое поражение и/или стеноз ствола левой коронарной артерии, а при отсутствии ФП — в 59% и 16%, соответственно [49].

Для оценки риска сосудистых операций (каротидная эндартерэктомия (КЭЭ), эндоваскулярное и хирургическое лечение аневризм аорты, шунтирование ниже и выше уровня паховой области) предпочтительнее использовать специализированные шкалы VQI-CRI, VSG-CRI, VSGNE CEA [50–52].

Универсальная модель ACS NSQIP с непрерывной оценкой риска может использоваться как при несердечных хирургических вмешательствах, так

Таблица 8

Рекомендации по оценке функционального состояния

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Оценка функционального состояния рекомендуется у пациентов с промежуточным и высоким риском развития кардиальных осложнений (>1%).	I	B	[53]
Наиболее оптимальным методом оценки функционального состояния является проведение кардиореспираторного нагрузочного теста, а при его невозможности — тест с 6-минутной ходьбой или заполнение опросника DASI.	IIa	B	[54]
Применение субъективной шкалы оценки функционального состояния нецелесообразно из-за ее низкой предсказательной способности.	IIb	B	[53–55]

и в кардиохирургии. Модель ACS NSQIP включает американскую кодировку хирургических операций и 21 показатель для вычисления риска смерти, пневмонии, инфекционных осложнений, легочной эмболии, почечной недостаточности, кардиальных и других осложнений [30]. Большее число используемых предикторов, с одной стороны, повышает точность прогноза, а с другой — усложняет практическое использование шкалы. Платой за универсальность модели является снижение точности прогноза для некоторых операций [34, 35].

Модель ACS NSQIP показала сопоставимые результаты прогнозирования больших сердечно-сосудистых событий со шкалой RCRI [31].

В практической работе удобно использовать программы для мобильных устройств, включающие наборы востребованных шкал. Среди таких программ можно отметить QxMD, MDCalc и КардиоЭксперт.

При определении периоперационного риска следует учитывать тенденцию недооценки риска осложнений (до 30–40%), которая менее выражена у прогностических моделей, чем у врачей-хирургов [36]. При детальном разъяснении пациентам пользы и рисков хирургического вмешательства они чаще выбирают неинвазивное лечение с меньшей выраженностью конфликта принятия решений [37].

4.3. Оценка функционального состояния

Оценка функционального статуса является неотъемлемым этапом по оценке периоперационного риска (табл. 8). Имеются различия в интерпретации результатов такой оценки (в рекомендациях АСС/АНА выделяется не только хорошее, но и отличное функциональное состояние), при этом, хотя предпочтение и отдается нагрузочным тестам, считается возможным проведение приблизительной оценки функционального статуса по уровню физической активности пациента [7]. Исследование METS тем не менее показало, что при сопоставлении с результатами кардиореспираторного нагрузочного теста субъективная оценка выявляла пациентов с максимальным потреблением кислорода <14 мл/кг/мин с чувствительностью 19,2%. Неудивительно, что

субъективная оценка не позволяла предсказать развитие кардиальных осложнений и летальных исходов после операции в отличие от более объективных методов оценки. Так, низкие баллы по опроснику Duke Activity Status Index (DASI) предсказывали 30-дневную смертность или ИМ, повышенная концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — 30-дневную смертность и повреждение миокарда с повышением уровня тропонина, а снижение максимального потребления кислорода — периоперационные осложнения [13, 56, 57]. По-видимому, такие результаты заставили канадских экспертов в своих рекомендациях отказаться от оценки функционального состояния каким-либо способом и ограничиться только определением уровня NT-proBNP [29], но надо признать, что исследований по валидации данного подхода пока не появилось. Также не выделяется оценка функционального статуса пациентов в отдельный этап диагностического алгоритма в бразильских рекомендациях, в них предлагается учитывать его снижение при решении вопроса о проведении неинвазивных тестов при операциях промежуточного риска [58]. Совсем другой подход реализован в Великобритании — в большинстве клиник перед операциями проводятся кардиореспираторные нагрузочные тесты с объективизацией функционального состояния [59]. Такие тесты показаны для обеспечения объективной оценки физической работоспособности до операции и выявления причин ограничения физической нагрузки. Эта информация может быть использована для оказания помощи клиницистам и пациентам в принятии решений о наиболее подходящем хирургическом и нехирургическом лечении в периоперационном периоде.

Показаниями для кардиореспираторных нагрузочных тестов являются:

(1) оценка вероятности периоперационной заболеваемости и смертности и дополнение предоперационной оценки риска (класс B);

(2) получение дополнительной информации при междисциплинарном совместном принятии решений и согласительного мнения (класс C);

Таблица 9

Рекомендации по предоперационной оценке биомаркеров

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Измерение NT-proBNP или BNP перед несердечной операцией для улучшения оценки периоперационного сердечного риска у пациентов в возрасте 65 лет и старше, в возрасте 45–64 лет с наличием сердечно-сосудистого заболевания или с показателем RCRI ≥ 1 .	IIa	B	[57, 61–63]
Рутинное исследование уровней BNP и NT-proBNP при предоперационной оценке не рекомендуется.	III	C	[29, 64]

Сокращения: BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

(3) принятие клинических решений о наиболее подходящем уровне периоперационного наблюдения (палата интенсивной терапии или отделение реанимации; класс B);

(4) проведение дооперационных консультаций/обследований для коррекции сопутствующих заболеваний (класс C);

(5) выявление ранее не известной патологии (класс B);

(6) оценка эффектов вновь назначенной адъювантной терапии рака, включая химиотерапию и лучевую терапию (класс B).

В исследовании Shulman MA, et al. [60] приведены результаты анализа субисследования METS по возможностям использования теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) для оценки пациентов перед несердечными операциями. Результаты ТШХ слабо коррелировали с данными кардиореспираторного теста, однако низкие значения пройденной дистанции при ТШХ были ассоциированы с большей 30-дневной и годичной смертностью. Также результаты ТШХ обладали равной предсказательной ценностью с кардиореспираторным нагрузочным тестом относительно 12-мес. выживания после операции без инвалидизации, немного уступая данным по шкале DASI [60]. Прогностическая способность данного теста нуждается в дальнейших исследованиях, но пока он выглядит вполне разумной альтернативой кардиореспираторным тестам в оценке функционального состояния пациентов.

4.4. Биомаркеры

4.4.1. Натрийуретические пептиды

В настоящее время не вызывает сомнения прогностическое значение уровня натрийуретического пептида (НУП) при несердечных операциях [61, 62]. Определение уровня BNP/NT-proBNP до и непосредственно после операции позволяет существенно улучшить базовую модель оценки риска операции как в течение 30 дней, так и через ≥ 180 дней после вмешательства [61]. В метаанализе 2019г показано, что повышенный уровень BNP повышает риск развития ССО при операциях в 4,5 раза; повышенный уровень NT-proBNP — в 3,48 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях) [62]. Кроме того, в большом когортном исследова-

нии показана связь повышения предоперационного уровня BNP/NT-proBNP при несердечных операциях не только с уровнем 30-дневной сосудистой смерти и миокардиального повреждения (МП), но и с общей 30-дневной смертностью (при NT-proBNP < 100 пг/мл летальный исход развивался в 0,3% случаев; при 100–200 пг/мл — в 0,7%; при 200–1500 пг/мл — в 1,4% и при > 1500 пг/мл — в 4,0% случаев) [57]. В таблице 9 представлены ключевые рекомендации по периоперационной оценке уровня НУП.

Определение уровня BNP и NT-proBNP имеет более высокую дискриминационную способность, чем шкала RCRI [63]. Предлагается включать определение уровней BNP/NT-proBNP в алгоритм предоперационной оценки, а при повышении данных показателей рекомендуется более тщательное периоперационное мониторирование, отслеживание уровня тропонина в течение 72 ч после операции и ведение пациента мультидисциплинарной бригадой (с включением кардиолога) после операции [29] или традиционное предоперационное обследование с проведением неинвазивных тестов [64]. Однако не проводились проспективные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) для оценки влияния тактики ведения пациентов с оценкой уровней BNP/NT-proBNP на число периоперационных осложнений.

4.4.2. Периоперационное повреждение миокарда

МП при несердечных операциях определяется как по крайней мере однократное повышение уровня сердечного тропонина в течение 30 дней после операции (в подавляющем большинстве случаев в течение 48–72 ч) выше 99 перцентиля верхней границы нормы [65]. Понятие МП также включает в себя периоперационный ИМ, для диагностики которого необходимо наличие по крайней мере одного из следующих дополнительных признаков: наличие симптомов ишемии, "новых" ишемических изменений ЭКГ, появления патологического зубца Q, подтвержденное наличие коронарного тромбоза [66]. Периоперационное повреждение миокарда имеет неблагоприятное влияние как на 30-дневный, так и на отдаленный прогноз [67, 73].

Таблица 10

Рекомендации по диагностике и тактике ведения периоперационного МП

Рекомендация	Класс	Уровень	Ссылки
Всем пациентам старше 65 лет и пациентам старше 45 при наличии у них известных сердечно-сосудистых заболеваний следует исследовать уровень тропонина до и в течение 48–72 ч после оперативного вмешательства.	I	B	[65, 66]
Пациентам с повышением уровня тропонина необходимо выявление возможной причины, отличной от ишемического МП, а также исследование его уровня в динамике для дифференциальной диагностики МП с хроническим состоянием.	Ila	C	[65, 67]
Пациентам высокого сердечно-сосудистого риска может быть рекомендован интраоперационный инвазивный мониторинг гемодинамики.	Ila	C	[68]
Пациентам с МП целесообразно назначение АСК для снижения 30-дневной летальности.	Ila	A	[69]
Пациентам с МП, имеющим признаки ИМ в соответствии с 4 универсальным определением целесообразно назначение АСК для снижения 30-дневной летальности.	I	C	[69]
Пациентам с МП целесообразно назначение статинов для снижения 30-дневной летальности.	Ila	C	[70]
Для улучшения прогноза у пациентов с МП необходимо назначение оптимальной медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.	Ila	C	[71]
Пациентам с МП, имеющим критерии периоперационного ИМ, показано проведение коронарной ангиографии.	I	A	[72]
Пациентам с МП рекомендована консультация кардиолога, для выявления скрытой коронарной недостаточности.	I	C	[72]

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, МП — миокардиальное повреждение.

Распространенность МП составляет 8–20%, и выявляемость зависит от принятых в медицинской организации подходов к периоперационному мониторингу, качества применяемых лабораторных наборов [67, 73–75].

Пациентам высокого риска целесообразно проводить исследование концентрации тропонина до операции, далее — в первые 48–72 ч в послеоперационном периоде (табл. 10). При выявлении первой повышенной концентрации должны быть проведены дополнительные исследования для выявления закономерной динамики (снижения или дальнейшего повышения маркера). Периоперационное МП считается острым (т.е. потенциально ишемического происхождения) при выявлении первичного уровня тропонина более 99 перцентиля и при последующей его динамике (снижение или повышение) более чем на 20% [66].

Интраоперационная гипотония связана с органическим повреждением у пациентов, подвергающихся несердечной хирургии. Короткие эпизоды гипотонии приводят к повреждению миокарда, почек и сопровождаются большей смертностью [68]. Для снижения частоты и выраженности эпизодов гипотонии целесообразно использовать непрерывный инвазивный мониторинг. Открытым остается вопрос оптимального подхода к управлению артериальным давлением (АД), количестве и составе инфузионной терапии, применении и выборе вазопрессоров, управлении глубиной анестезии.

В отсутствие иных причин повышение уровня тропонинов следует рассматривать как событие ише-

мического происхождения. Исходя из данных исследований POISE и MANAGE можно предположить положительное влияние антитромботических препаратов (в частности, дабигатрана этексилата) [69, 76, 77] и статинов [70, 77].

Усиление кардиоваскулярной терапии у пациентов с МП было связано с отсутствием на протяжении года больших сердечно-сосудистых событий, что сопоставимо с пациентами без МП, в то время как при отсутствии усиления терапии пациенты имели почти вдвое больший риск развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без МП [71].

Пациенты с МП, которые имеют признаки периоперационного ИМ в соответствии с четвертым универсальным определением, должны получать рекомендованную терапию с учетом возможных рисков и положительных влияний [65, 78].

Уточнение анатомии коронарных артерий целесообразно у пациентов с МП, которые имеют множественные ФР при значительном повышении послеоперационного уровня тропонина или критериях периоперационного ИМ [72]. На данный момент нет информации, может ли быть полезным рутинное инвазивное обследование пациентов с МП, однако пациенты высокого риска должны быть направлены на коронарографию (КГ). Также неопределенным остается оптимальное время проведения КГ. Решение должно приниматься на основании данных конкретного пациента, уровня повышения тропонина, наличия иных симптомов ишемии и соотноситься с риском развития кровотечения после несердечного вмешательства. Коррекция традиционных факторов

Таблица 11

Рекомендации по ЭКГ и суточному мониторингованию ЭКГ перед несердечными операциями

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
ЭКГ показана пациентам (особенно старше 65 лет), имеющим факторы риска ССЗ, при планируемом хирургическом вмешательстве высокого или среднего риска.	I	B	[79]
ЭКГ показана всем пациентам с ухудшением течения ССЗ.	I	B	[79]
ЭКГ показана пациентам, имеющим факторы риска кардиальной патологии, при планируемом хирургическом вмешательстве низкого риска.	Ila	B	[79, 80]
Суточное мониторирование ЭКГ перед несердечными операциями или в послеоперационном периоде проводится в соответствии со стандартными показаниями.	I	C	

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 12

Рекомендации по выполнению ЭхоКГ при планировании несердечных вмешательств

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Целесообразно выполнить ЭхоКГ-исследование при планируемом несердечном вмешательстве высокого риска у пациентов с низкой функциональной способностью, высоким уровнем биомаркеров, систолической дисфункцией, кардиомиопатиями, пороками сердца, впервые выявленными сердечными шумами и подозрением на заболевание сердечно-сосудистой системы.	I	B	[16, 89–92]
Проведение ЭхоКГ-исследования можно рассмотреть при планируемом несердечном вмешательстве промежуточного риска у пациентов с низкой функциональной способностью, высоким уровнем биомаркеров, систолической дисфункцией, кардиомиопатиями, пороками сердца, впервые выявленными сердечными шумами и подозрением на заболевание сердечно-сосудистой системы.	Ila	C	
Рутинное проведение ЭхоКГ для оценки функции ЛЖ перед операцией среднего или низкого кардиального риска не показано.	III	C	

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография.

ССР, таких как курение, масса тела, гипертония, нарушения углеводного обмена, гиподинамия, а также вовлечение пациентов в программы реабилитации, несмотря на отсутствие прямых доказательств для пациентов с МП, представляются весьма желательными.

4.5. Электрокардиография и суточное мониторирование ЭКГ

Проведение ЭКГ в покое в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам, которым планируется выполнение оперативного лечения среднего и высокого кардиального риска, при наличии ФР ССЗ или самой кардиальной патологии, вне зависимости от исходного расчетного риска операции (табл. 11). При этом ЭКГ является доступным скрининговым методом выявления кардиальной патологии и, с учетом высокой доли бессимптомного течения ряда ССЗ, в особенности нарушений ритма и проводимости, должно выполняться даже при отсутствии жалоб, особенностей анамнеза и объективного статуса пациента.

Пациенты с любыми изменениями на ЭКГ покая, отличными от нормы, имеют больший риск смерти от ССО, чем пациенты, имеющие нормальную ЭКГ [81, 82]. С более высоким риском смерти от ССО в периоперационном периоде ассоциированы: наличие рубцовых изменений на ЭКГ, полная бло-

када левой или правой ножки пучка Гиса [39, 83]. Независимыми предикторами периоперационных кардиологических осложнений являются признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (критерий Соколова-Лайона) [84, 85]. Кроме того, периоперационные осложнения чаще развиваются у пациентов с увеличенным корригированным интервалом QT. Увеличение корригированного интервала QT на каждые 10 мсек соответствовало учащению периоперационных ССО на 30% [86].

Противопоказанием для планового несердечного вмешательства с отсрочкой операции на время дообследования следует считать:

- впервые выявленные нарушения сердечного ритма и проводимости;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд./мин в покое;
- ЧСС в покое >100 уд./мин при синусовом ритме и >110 в мин при фибрилляции предсердий (ФП);
- признаки структурных изменений сердца, если ЭхоКГ не была проведена за последние полгода (блокада левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии миокарда, рубцовых изменений миокарда);
- перемежающаяся блокада системы Гиса (чередование полной блокады правой и левой ножек пучка Гиса на серии ЭКГ у одного пациента).

Выявление нарушений сердечного ритма и проводимости (в особенности — АВ или синоатриальная

блокада, ФП, блокада в системе Гиса, брадикардия) должно расцениваться как показание для проведения дообследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, вне зависимости от риска предстоящей операции. В целом мониторирование ЭКГ по Холтеру перед операцией и в послеоперационном периоде следует проводить по стандартным показаниям [87, 88].

4.6. Эхокардиография

Рутинное проведение ЭхоКГ всем пациентам, вне зависимости от их анамнеза и степени риска предстоящей операции, было признано нецелесообразным [93]. Наряду с этим известно, что наличие кардиомиопатии, значительной систолической дисфункции, а также критических пороков сердца, которые требуют кардиохирургического вмешательства, значительно повышают риски несердечной операции и требуют исключения [89]. В связи с этим проведение ЭхоКГ должно быть рекомендовано всем пациентам перед операцией высокого риска при наличии признаков структурной патологии сердца на ЭКГ покоя или измененной аускультативной картины сердца, если исследование ранее не выполнялось (табл. 12).

В ряде исследований было показано, что умеренные клапанные изменения (асимптомный аортальный стеноз умеренной степени, митральная и аортальная недостаточность умеренной степени, трикуспидальная недостаточность 1–2 степени) не влияют на риск несердечной операции [94, 95].

Основным показателем систолической функции миокарда является фракция выброса (ФВ) ЛЖ, определенная по методу Симпсона. ФВ <35% является серьезным предиктором развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде [89, 96]. Чомахидзе П. Ш. и соавт. [97] показали, что снижение ФВ ниже 50% было ассоциировано с почти 3-х кратным ростом различных кардиальных осложнений при несердечных операциях.

Наряду с оценкой ФВ ЛЖ существует возможность оценки дополнительных параметров систолической функции ЛЖ — определение глобальной деформации миокарда (GLS) и линейной скорости кровотока (VTI) в выносящем тракте ЛЖ. Прогностическое значение данных показателей при несердечных операциях изучено пока недостаточно. Снижение показателя GLS ниже 25% является независимым предиктором периоперационных осложнений при выполнении аортокоронарного шунтирования. Кроме того, выживаемость в течение года после операции была выше у пациентов с нормальным показателем GLS [98]. Снижение показателя GLS ЛЖ ниже 19% ассоциировалось с высоким риском ИМ и смерти в периоперационном периоде при несердечных вмешательствах. Также с развитием больших

кардиальных периоперационных осложнений ассоциировано снижение показателя VTI в выходящем тракте ЛЖ <18 см. [97, 99]. У пациентов с хронической СН (ХСН) показатель GLS ЛЖ ниже 17% был достоверным предиктором неблагоприятных событий (инфаркт, госпитализация, смерть от кардиальной причины) в отличие от ФВ ЛЖ, которая не имела достоверной корреляции с наличием осложнений при ХСН [100].

Не менее значимым является наличие диастолической дисфункции миокарда. Предиктором кардиальных периоперационных осложнений следует считать выраженную диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ с повышением отношения $E/E' >15$ или же снижением скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу ниже 7 см/с [99, 101].

Из других показателей ЭхоКГ следует учитывать наличие гипертрофии миокарда. Электрическая неоднородность миокарда и повышенная потребность в кислороде достоверно ассоциировались с развитием больших периоперационных кардиальных осложнений [89, 99].

5. Периоперационное лечение

5.1. Антитромботическая терапия

Алгоритм ведения пациентов, принимающих антитромботические препараты и нуждающихся в выполнении несердечных операций, должен учитывать риск кровотечений и тромбозов, связанных как с самой инвазивной процедурой, так и с основным заболеванием, которое явилось показанием к долгосрочному приему препаратов, контролирующей активность системы гемостаза. Принятие клинических решений у пациентов данного профиля является сложной задачей, поэтому междисциплинарная оценка риска осложнений перед вмешательством имеет решающее значение для успешного выполнения хирургического вмешательства и дальнейшей реабилитации.

Антитромбоцитарные препараты

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики антитромбоцитарных препаратов представлены в таблице 13.

Монотерапия антиагрегантами. У пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) с целью первичной профилактики, риск ишемических событий низкий, поэтому АСК можно отменить перед проведением несердечного хирургического вмешательства. После операции у пациентов с низким и умеренным риском атеросклеротических ССЗ и/или у пациентов с высоким риском кровотечения следует рассмотреть вопрос о полном прекращении лечения [102, 103].

У пациентов с установленным ССЗ АСК играет важную роль в долгосрочной профилактике новых

Таблица 13

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики антитромбоцитарных препаратов [6]

	АСК	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор	Эптифибатид	Тирофибан
Ингибирование	ЦОГ-1 (необратимо)	P2Y ₁₂ (необратимо)	P2Y ₁₂ (необратимо)	P2Y ₁₂ (обратимо)	P2Y ₁₂ (обратимо)	GPIIb/IIIa (обратимо)	GPIIb/IIIa (обратимо)
Применение	перорально	перорально	перорально	перорально	внутривенно	внутривенно	внутривенно
Время достижения максимальной концентрации	30 мин — 1 ч	2 ч (нагрузочная доза 600 мг)	30 мин (нагрузочная доза 60 мг)	30 мин (нагрузочная доза 180 мг)	2 мин	5 мин	5 мин
Пролекарство	нет	да	да	нет	нет	нет	нет
Биодоступность (%)	~50	~50	80	36	100	100	100
Лекарственные взаимодействия	НПВП (особенно ибупрофен + напроксен)	СYP3A4, СYP3A5 или СYP2C19 ингибиторы или индукторы	СYP3A4/A5 и СYP2B6 ингибиторы	СYP3A4 индукторы или ингибиторы	нет	нет	нет
Период полувыведения	20 мин	30 мин — 1 ч (активный метаболит)	30 мин — 1 ч (активный метаболит)	6–12 ч	3–6 мин	2,5–2,8 ч	1,2–2 ч
Продолжительность действия после последней дозы	7–10 дней	3–10 дней	7–10 дней	3–5 дней	1–2 ч	4 ч	8 ч
Почечный клиренс (мл/мин)	не применимо	не применимо	не применимо	не применимо	58	~50	65
Режим дозирования	1 раз/сут.	1 раз/сут.	1 раз/сут.	2 раза/сут.	болюсно, инфузия	болюсно, инфузия	болюсно, инфузия

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ЦОГ — циклооксигеназа.

сердечно-сосудистых событий благодаря доказанному оптимальному соотношению риска и пользы. К настоящему моменту закончено исследование POISE-2, которое является крупнейшим рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, изучавшим периоперационное применение АСК у пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство [104]. В исследование было включено 10010 пациентов с установленным ССЗ или с повышенным ССР, перенесших несердечное хирургическое вмешательство. Пациенты были рандомизированы в группы АСК или плацебо. Кроме того, все больные были стратифицированы в зависимости от того, принимали ли они АСК до рандомизации или нет. Результаты исследования показали, что прием АСК не снижал уровень смертности или не смертельного ИМ через 30 дней (7,0% vs 7,1% в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,86–1,15; $p=0,92$)). Большие кровотечения чаще встречались в группе АСК, чем в группе плацебо (4,6% vs 3,8% (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,01–1,49; $p=0,04$)). Первичные исходы были одинаковыми, независимо от того, принимали ли пациенты АСК до начала исследования, а также у пациентов с сосудистыми заболеваниями и без них.

Следующим этапом исследования POISE-2 был ретроспективный анализ группы пациентов, перенесших ранее ЧКВ (470 человек, <5% от популяции исследования POISE-2) [105]. В данной группе применение АСК было связано со значительным снижением первичной конечной точки — смерти или ИМ (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,26–0,95; $p=0,036$) и вторичной

конечной точки — развитие ИМ (ОР 0,44; 95% ДИ: 0,22–0,87; $p=0,021$), в то время как риск больших или опасных для жизни кровотечений существенно не увеличивался. Несмотря на некоторые ограничения данного анализа, он подтверждает мнение о том, что польза от периоперационного использования АСК у пациентов с предшествующим ЧКВ превышает риск кровотечения. Таким образом, у пациентов с ЧКВ в анамнезе при отсутствии очень высокого риска кровотечения в периоперационном периоде следует продолжать прием низких доз АСК (табл. 14).

Пациентам, перенесшим транскатетерную имплантацию аортального клапана (ТИАК), и не имеющим других показаний к терапии оральными антикоагулянтами, в качестве стандартной терапии рекомендованы низкие дозы АСК [106]. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, оценивавшие отмену или продолжение приема АСК при необходимости выполнения несердечного хирургического вмешательства у пациентов, перенесших TAVI и получающих монотерапию АСК.

В случае, если риск кровотечения превышает потенциальную пользу от приема АСК, его следует отменить. Пациентам с высоким риском периоперационного кровотечения (например, при операциях на позвоночнике или некоторых нейрохирургических или офтальмологических операциях) прием АСК следует прекратить как минимум за 7 дней до вмешательства.

В редких случаях пациенты с хронической ИБС могут получать монотерапию клопидогрелом на основании рекомендаций по лечению острого коронарного

Таблица 14

Рекомендации по использованию антитромбоцитарных препаратов у пациентов, нуждающихся в несердечном хирургическом вмешательстве [6]

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылка
Плановое несердечное хирургическое вмешательство рекомендуется отложить до 6 мес. от момента выполнения планового ЧКВ и до 12 мес. после эпизода ОКС.	I	A	[113]
После планового ЧКВ рекомендовано по возможности отложить несердечное хирургическое вмешательство до тех пор, пока длительность приема ДАТТ не достигнет как минимум 1 мес.	I	B	[114]
Антитромбоцитарная терапия у пациентов с недавним ЧКВ перед несердечным хирургическим вмешательством должна обсуждаться совместно хирургом, анестезиологом-реаниматологом и кардиологом.	I	C	[6]
У пациентов с высоким ишемическим риском, перенесших недавно ЧКВ (например, у пациентов с ИМнСТ или у пациентов с ОКСбпСТ и высоким риском), следует рассмотреть продолжительность ДАТТ не менее 3 мес. перед несердечным хирургическим вмешательством.	Ila	C	[6]
Продолжение терапии			
Пациентам с предшествующим ЧКВ рекомендовано продолжить прием АСК в периоперационном периоде, если позволяет риск кровотечения.	I	B	[105]
Рекомендуемый временной интервал для прерывания приема препарата перед внесердечным хирургическим вмешательством			
Если пациенту показан перерыв в приеме ингибитора P2Y ₁₂ , рекомендуется прекратить прием тикагрелора за 3–5 дней, клопидогрела за 5 дней и прасугрела за 7 дней перед несердечным хирургическим вмешательством.	I	B	[113]
В случае, если операция имеет высокий риск кровотечения (например, внутричерепное, спинальное нейрохирургическое или витреоретинальное вмешательство), рекомендовано прерывать прием АСК не менее чем за 7 дней до операции.	I	C	[6]
У пациентов без анамнеза ЧКВ может быть рассмотрено прекращение приема АСК с целью снижения риска кровотечения по крайней мере за 3 дня до несердечного хирургического вмешательства, если риск кровотечения превышает ишемический риск.	Ilb	B	[104]
Возобновление терапии			
Если перед хирургическим вмешательством антитромбоцитарная терапия была прервана, после операции рекомендовано возобновить ее как можно скорее (в течение 48 ч) в соответствии с междисциплинарной оценкой риска.	I	C	[6]

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST [107]. При необходимости выполнения несердечного хирургического вмешательства у пациентов с высоким риском кровотечения рекомендуется краткосрочный перерыв приема монотерапии ингибитором P2Y₁₂.

Пациентам, получающим монотерапию ингибитором P2Y₁₂ вследствие деэскалации антитромбоцитарного лечения после ЧКВ/ОКС или вследствие недавно перенесенного инсульта, заболеваний периферических артерий или непереносимости АСК, также может потребоваться инвазивное вмешательство. В этом случае необходима тщательная междисциплинарная оценка периоперационного риска кровотечения в сравнении с риском ишемии, а также принятие индивидуального решения в отношении антитромбоцитарного лечения (например, хирургическое вмешательство на фоне монотерапии P2Y₁₂, переход на АСК, короткий перерыв приема препарата), однако к настоящему моменту доказательства эффективности и безопасности этих схем отсутствуют.

Двойная антитромбоцитарная терапия. Ингибиторы P2Y₁₂ в дополнение к АСК рекомендованы для длительного приема пациентам, перенесшим ЧКВ [107, 108]. Частота больших несердечных хирургических вмешательств за первый год после ЧКВ составляет 4%. Чаще всего это ортопедические, абдоминальные и сосудистые вмешательства

[109]. Другие данные свидетельствуют о следующей кумулятивной частоте несердечных хирургических вмешательств после ЧКВ: в течение 30 дней — 1%, 6 мес. — 5%, 1 года — 9% [110]. ФР серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после несердечных хирургических вмешательств являются: время от ЧКВ до операции, с самым высоким риском в первый месяц; первичное ЧКВ при ИМнСТ; прерывание/прекращение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ); характеристики поражения коронарных артерий, включая устьевые и дистальные поражения [110]. Еще одним ФР является срочность выполнения операции. ЕОК разработана шкала для прогнозирования вероятности развития больших ССО в зависимости от типа операции [19] (см. Раздел 4.1).

Данные о предпочтительной тактике ведения пациентов, получающих ДАТТ после ЧКВ, противоречивы. Метаанализ 54 исследований, включавший в целом 50048 пациентов, показал, что прекращение приема клопидогрела как минимум на 5 дней снижает риск повторной операции по поводу массивного кровотечения на 50%, не повышая при этом риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или смерти [111]. Однако опубликованы и другие данные, которые указывают на увеличение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при

коротких перерывах в приеме ДАТТ [112]. Следует подчеркнуть, что прогноз пациентов при тромбозе стента хуже, чем при коронарной окклюзии *de novo* (и зависит от локализации стента), а преждевременное прекращение ДАТТ у пациентов с недавней имплантацией коронарного стента является наиболее значимым предиктором тромбоза стента.

Предпочтительной тактикой ведения пациентов, получающих ДАТТ после ЧКВ, является отсрочка планового несердечного хирургического вмешательства до завершения полного курса ДАТТ (6 мес. после планового ЧКВ и 12 мес. после ОКС) [107, 108]. Тем не менее несколько недавних исследований показали, что сокращение продолжительности ДАТТ до 1–3 мес. после имплантации современных стентов с лекарственным покрытием ассоциируется с приемлемой частотой серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий и тромбозов стентов у пациентов с низким и умеренным риском. Основываясь на этих данных, рекомендуется отложить внесердечное хирургическое вмешательство как минимум на 1 мес. лечения ДАТТ. Пациентам ССЗ высокого риска, например, с ОКС, следует рассмотреть возможность проведения ДАТТ продолжительностью не менее 3 мес. перед проведением хирургической операции [6]. После отмены приема ингибитора P2Y₁₂ оперативное вмешательство следует проводить на фоне монотерапии АСК.

Долгосрочную ДАТТ (>1 года) с клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором в дополнение к АСК следует рассмотреть у пациентов с высоким риском ишемии. Кроме того, ДАТТ может быть рассмотрена у пациентов с умеренным риском ишемии при отсутствии опасных для жизни кровотечений. В случае необходимости выполнения планового несердечного оперативного вмешательства пациенту, принимающему ДАТТ, рекомендуется прекратить прием ингибитора P2Y₁₂ за 3–7 дней (в зависимости от препарата) (табл. 14).

Дезэскалация антитромбоцитарной терапии. У пациентов, недавно перенесших ЧКВ, которым запланировано несердечное хирургическое вмешательство, состав антитромбоцитарной терапии должен быть согласован между хирургом и кардиологом.

В случае, если пациенту, принимающему ДАТТ, требуется неотложное хирургическое вмешательство, рекомендуется дезэскалация ДАТТ или ее укорочение. Это может быть либо переход с более сильнотетствующих ингибиторов P2Y₁₂ прасугрела или тикагрелора на клопидогрел или прекращение приема АСК и использование монотерапии прасугрелом или тикагрелором. Если ни один из этих вариантов не является приемлемым, может быть рассмотрено преждевременное прекращение приема ингибитора P2Y₁₂. Тикагрелор отменяют за 3–5 дней, клопидогрел — за 5 дней, прасугрел — за 7 дней до операции

[113]. По возможности в этой ситуации операцию следует проводить без отмены АСК, но при очень высоком риске кровотечения и сравнительно низком риске ишемии его прием может быть прекращен в качестве крайней меры. Такие хирургические процедуры должны выполняться в лечебных учреждениях, в составе которых есть рентгенхирургические отделения, работающие в режиме 24/7, для немедленного лечения (интракоронарного вмешательства) пациентов в случае возникновения периоперационных ишемических событий.

Пациентам, у которых на фоне приема антитромбоцитарной терапии возникло выраженное или угрожающее жизни периоперационное кровотечение, в качестве экстренной стратегии рекомендуется переливание тромбоцитов.

Контроль функции тромбоцитов в периоперационном периоде. Тестирование функции тромбоцитов имеет несколько теоретических преимуществ в периоперационном периоде: выявление пациентов, у которых на фоне антитромбоцитарной терапии повышен риск кровотечений, связанных с хирургическим вмешательством; определение индивидуального времени выполнения плановой операции после прекращения антитромбоцитарной терапии; управление терапией при возникновении геморрагических осложнений. Однако к настоящему времени ни оптимальные параметры тромбоцитарной функции, ни их пороговые значения, ассоциированные с кровоточивостью, не определены и не изучены у пациентов, перенесших несердечное хирургическое вмешательство [6].

5.2. Оральные антикоагулянты

Длительный прием антикоагулянтов показан при целом ряде заболеваний (ФП, венозные тромбозы, эмболические осложнения (ВТЭО), имплантированные механические клапаны сердца (МКС) и др.). В случае возникновения у таких пациентов необходимости проведения хирургического вмешательства, следует решить вопрос о целесообразности сохранения антикоагулянтной терапии на период процедуры или временной отмены приема антикоагулянта. Согласно статистическим данным, такие ситуации не являются редкостью — результаты проспективного неинтервенционного регистра, включавшего >2100 пациентов, принимавших прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), свидетельствуют, что 27,3% из них в течение 2 лет были вынуждены прервать антикоагулянтное лечение вследствие необходимости выполнения инвазивного вмешательства [115]. В последние годы антикоагулянты все более широко применяются в клинической медицине, соответственно, практические врачи все чаще будут сталкиваться с необходимостью ведения пациентов хирургического профиля, длительно принимающих антикоагулянты.

Таблица 15

Риск кровотечения в зависимости от типа несердечного хирургического вмешательства [6]

Операции с минимальным риском кровотечения	Операции с низким риском кровотечения	Операции с высоким риском кровотечения
- Хирургическое лечение катаракты и глаукомы - Стоматологические процедуры: удаление (1–3 зуба), пародонтальная хирургия, установка имплантов, эндодонтические процедуры (депульпирование), субдесневая чистка - Эндоскопия без биопсии или резекции - Поверхностная хирургия (например, вскрытие абсцесса, небольшие разрезы кожи/биопсия)	- Абдоминальная хирургия: холецистэктомия, грыжесечение, резекция толстой кишки - Грудная хирургия - Сложные стоматологические процедуры (удаление >3 зубов) - Эндоскопия с простой биопсией - Гастроскопия или колоноскопия с простой биопсией - Процедуры с использованием игл большого диаметра (например, биопсия костного мозга или лимфатических узлов) - Офтальмологическая хирургия (за исключением катаракты) - Малая ортопедическая хирургия (артроскопия стопы или кисти)	- Абдоминальная хирургия с биопсией печени, экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией - Обширная хирургия рака (например, поджелудочной железы, печени) - Нейроаксиальная (спинальная или эпидуральная) анестезия - Нейрохирургия (внутричерепная, спинальная) - Обширные ортопедические операции - Процедуры с биопсией васкуляризированных органов (почки или простаты) - Реконструктивная пластическая хирургия - Специфические вмешательства (полипэктомия толстой кишки, люмбальная пункция, эндоваскулярное лечение аневризмы) - Торакальная хирургия, резекция легкого - Урологические вмешательства (простатэктомия, резекция опухоли мочевого пузыря) - Сосудистая хирургия (например, лечение аневризмы брюшной аорты, сосудистое шунтирование)

Таблица 16

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики пероральных антикоагулянтов [6]

	Варфарин	Фенпрокумон	Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
Ингибирование	VKORC1	VKORC1	FXa	FIIa	FXa	FXa
Применение	перорально	перорально	перорально	перорально	перорально	перорально
Время достижения максимальной концентрации	2–6 ч	1,52 ч	3–4 ч	1,25–3 ч	1–2 ч	2–4 ч
Пролекарство	нет	нет	нет	да	нет	нет
Биодоступность (%)	>95	100	50	6,5	62	80–100
Лекарственные взаимодействия	CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4, Витамин К	CYP2C9, CYP2C8, Витамин К	ингибиторы или индукторы CYP3A4, ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина	ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина	ингибиторы Р-гликопротеина	ингибиторы или индукторы CYP3A4, ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина
Период полувыведения	36–48 ч	~100 ч	12 ч	12–14 ч	6–11 ч	7–11 ч (11–13 ч у пожилых)
Продолжительность действия после последней дозы	~5 дней	~7 дней	24 ч	24 ч	24 ч	24 ч
Почечный клиренс (мл/мин)	не применимо	не применимо	27	85	37–50	33
Режим дозирования	скорректировать согласно МНО	скорректировать согласно МНО	2 раза/сут.	2 раза/сут.	1 раз/сут.	1–2 раза/сут.

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, VKORC1 — витамин К эпиксидредуктаза.

Выбор тактики периоперационного ведения пациентов зависит от факторов, связанных с риском кровоточивости хирургического вмешательства (табл. 15) и срочностью его выполнения, от индивидуальных ФР самого пациента, а также от фармакокинетических и фармакодинамических характеристик антикоагулянта (табл. 16), который принимает больной.

Инвазивные процедуры, при которых выполнение механической компрессии невозможно, сопряжены с высоким риском серьезных кровотечений.

Факторы, связанные с пациентом, включают возраст, индивидуальный тромботический риск, анамнез геморрагических осложнений, нарушение функции почек, сопутствующее медикаментозное лечение, коморбидность и т.д. Пациенты, нуждающиеся в применении нейтрализующего препарата, во время периоперационного периода должны находиться под наблюдением с тщательным мониторингом параметров гемостаза и регулярной переоценкой риска развития ВТЭО и кровотечения, т.к. нейтрализация эффекта антикоагулянта может быть недостаточной,

или наоборот, может возникнуть рикошетная гиперкоагуляция [6]. В этом случае следует принять междисциплинарное решение о досрочном возобновлении лечения антикоагулянтами.

5.2.1. Антагонисты витамина К

В Российской Федерации в подавляющем большинстве случаев в качестве антагонистов витамина К (АВК) применяется варфарин.

АВК у пациентов с МКС. Малые хирургические вмешательства и инвазивные процедуры с возможностью хорошего контроля кровотечения могут выполняться без прерывания терапии АВК, при этом уровень международного нормализованного отношения (МНО) следует поддерживать у нижнего уровня терапевтического диапазона. В случае выполнения больших хирургических вмешательств, требующих снижения МНО $\leq 1,5$, следует рассмотреть прекращение приема АВК и использование терапии "моста". Однако свидетельства в поддержку терапии моста ограничены и получены в когортных исследованиях с небольшими группами сравнения или вообще без них [115]. Кроме того, механические аортальные клапаны нового поколения ассоциированы с более низким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в сравнении с предыдущими поколениями [115]. Рандомизированные контролируемые испытания, сравнивавшие терапию "моста" и сохранение терапии базовым антикоагулянтом у пациентов с ФП без МКС, установили более высокий риск кровотечений без преимуществ по частоте ВТЭО в группе терапии "моста" [116, 117].

Недавно были опубликованы результаты исследования PERI-OP, в котором сравнивались исходы терапии "моста" и плацебо у пациентов с МКС, ФП или трепетанием предсердий (ТП), которым требовалось прерывание антикоагулянтной терапии для выполнения хирургического вмешательства. Авторам не удалось установить достоверной эффективности терапии "моста" с далтепарином для профилактики больших ТЭО [118]. Результаты были аналогичными как у пациентов с МКС, так и у больных с ФП. Следовательно, у пациентов с МКС и низким риском ВТЭО (например, механический двустворчатый аортальный клапан у пациентов с синусовым ритмом) терапия моста может быть не нужна. У пациентов с МКС и высоким риском ВТЭО (механический аортальный клапан и любые ФР ВТЭО или механический аортальный клапан первого поколения, или механический митральный или трехстворчатый клапан) терапию "моста" с использованием гепарина следует рассмотреть в периоперационном периоде, когда МНО находится на субтерапевтическом уровне. В каждом конкретном случае риск кровотечения следует сопоставить с пользой профилактики ВТЭО.

Внутривенное введение нефракционированного гепарина (НФГ) является единственной терапевтической тактикой, одобренной для терапии "моста" у пациентов с МКС. Однако подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), хотя и не является одобренным, используется в настоящее время чаще НФГ вследствие меньшей частоты тромбоцитопении, удобства применения и лучшей предсказуемости действия. Результаты метаанализа 9 исследований, включавших в целом 1042 пациента с МКС, не показали достоверных различий между НМГ и НФГ в отношении риска ВТЭО или крупных кровотечений [119].

В случае использования НМГ его следует вводить в терапевтической дозе дважды в сут. с учетом почечной функции. Мониторинг анти-Ха активности с целевыми уровнями от 0,5 до 1,0 ЕД/мл может быть полезным в случаях, когда оптимальную дозу препарата трудно определить (например, у пациентов с почечной дисфункцией или ожирением).

АВК у пациентов с ФП/ВТЭО. У пациентов, использующих АВК для лечения ФП или ВТЭО, инвазивные вмешательства с низким риском кровоточивости могут быть выполнены без прерывания приема АВК [120–122]. Уровень МНО следует поддерживать на нижнем уровне терапевтического диапазона. В исследовании BRIDGE, которое включало 1884 пациента с ФП, прием варфарина был прекращен за 5 сут. до хирургического вмешательства, и пациенты были рандомизированы в группы терапии "моста" или плацебо. Результаты исследования показали, что эффективность обоих подходов была одинакова, при этом частота периоперационных кровотечений статистически значимо повышалась в группе антикоагулянтной терапии [116].

Терапию моста следует рассмотреть у пациентов с высоким тромботическим риском (например, ФП с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} > 6$ баллов, кардиоэмболический инсульт в течение последних 3 мес. или высокий риск рецидива ВТЭО).

Возобновление приема АВК после инвазивных вмешательств. В случае прекращения терапии АВК перед операцией, возобновить его прием следует через 12–24 ч после инвазивного вмешательства в случае адекватного контроля гемостаза и восстановления функции желудочно-кишечного тракта. Стартовая доза должна быть поддерживающей с последующим повышением на 50% через 2 дня. Пациенты, получавшие терапию моста, должны начать лечение НМГ или НФГ вместе с АВК через 24 ч после операции, если гемостаз адекватно контролируется, и продолжать комбинированную антикоагулянтную терапию до тех пор, пока МНО не достигнет терапевтического диапазона. У пациентов, перенесших операцию с высоким риском кровотечения, введение терапевтической дозы НМГ следует отложить на 48–72 ч, до достижения адекватного гемостаза [6].

Нейтрализация действия АВК. В случае необходимости быстрого нивелирования антикоагуляционного эффекта АВК используется введение препаратов витамина К, концентратов протромбинового комплекса (КПК) и плазмы. Витамин К (от 2 до 10 мг в зависимости от значения МНО) можно применять перорально с предсказуемым снижением МНО через 18–24 ч или внутривенно (в 25–50 мл физиологического раствора) для более быстрого снижения МНО (через 4–6 ч). Следует отметить, что, несмотря на нормализацию МНО, активность факторов свертывания крови может оставаться ниже нормы, что повышает риск кровоточивости. У пациентов, нуждающихся в неотложном хирургическом вмешательстве, следует использовать КПК или плазму. Предпочтительно применять КПК, содержащие четыре фактора свертывания крови [123]. Необходимая доза препарата зависит от уровня МНО и массы тела пациента (при МНО 2–4 — по 25 ЕД/кг, при МНО 4–6 — по 35 ЕД/кг, при МНО >6 — по 50 ЕД/кг; максимальная доза 5000 ЕД на 100 кг массы тела). Когда четырехфакторные КПК недоступны, можно использовать трехфакторные КПК или плазму. У пациентов, нуждающихся в нивелировании антикоагуляционного эффекта АВК, необходимо тщательно мониторировать параметры гемостаза и оценивать тромботические и геморрагические риски в периоперационном периоде, т.к. нейтрализация действия антикоагулянта может быть как недостаточной, так и избыточной. В последнем случае следует принять междисциплинарное решение в отношении досрочного возобновления лечения антикоагулянтами.

5.2.2. ПОАК

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ПОАК представлены в таблице 16.

Незапланированное хирургическое вмешательство у пациентов, принимающих ПОАК. При необходимости выполнения неотложного хирургического вмешательства рекомендуется немедленное прекращение терапии ПОАК.

Специфический антагонист дабигатрана этексилата — идаруцизумаб. Его внутривенное введение позволяет быстро нейтрализовать антикоагуляционное действие данного ПОАК и уже через 1,6 ч выполнить хирургическое вмешательство [124].

Андексанет альфа — специфический антагонист антикоагулянтов, блокирующих FXa, был изучен только в популяции пациентов с острыми массивными кровотечениями, но не у пациентов, нуждающихся в неотложном хирургическом вмешательстве [125]. Однако его применение не по прямому назначению может быть рассмотрено в опасных для жизни ситуациях, требующих немедленного вмешательства. В этих случаях необходимо помнить, что андексанет альфа блокирует все ингибиторы FXa,

что может иметь значение при дальнейшем лечении НФГ или НМГ.

В случае, если специфические антидоты недоступны, могут быть использованы КПК, однако к настоящему моменту доказательства их эффективности и безопасности при неотложных процедурах у пациентов, принимающих ПОАК, недостаточны [115, 126].

Выполнение неотложного хирургического вмешательства целесообразно проводить под общей, а не спинальной анестезией, для снижения риска образования эпидуральной гематомы.

Плановые вмешательства у пациентов, принимающих ПОАК. Инвазивные вмешательства с относительно низким риском кровотечения могут выполняться без прекращения терапии ПОАК, или перерыв в их приеме может быть кратковременным. Хирургические вмешательства с высоким риском кровотечения могут потребовать временной отмены терапии ПОАК.

Терапия "моста". У пациентов, принимающих ПОАК, введение НФГ или НМГ в периоперационном периоде было ассоциировано с повышением риска кровотечения без снижения частоты ТЭО [115, 127–129]. Поэтому большинству пациентов терапия "моста" не рекомендуется, за исключением тех, которые имеют высокий риск тромбообразования: пациенты с недавним (в течение 3 мес.) тромбоэмболическим событием (инсульт, системная эмболия или ВТЭО); пациенты, перенесшие ТЭО во время предыдущего перерыва в терапии ПОАК.

Однако тромбопрофилактику в послеоперационном периоде с применением НМГ следует использовать у пациентов, у которых быстрое возобновление терапии ПОАК невозможно. У пациентов, находящихся на терапии "моста" с применением НМГ, может быть рассмотрен мониторинг анти-FXa активности с коррекцией дозы до целевого уровня 0,5–1,0 ЕД/мл.

Рекомендации по специфическим процедурам. Перед вмешательствами, сопряженными с очень высоким риском кровотечения (спинальная или эпидуральная анестезия, анестезия или люмбальная пункция), следует рассмотреть прекращение приема ПОАК на срок до пяти периодов полувыведения (т.е. 3 дня для ингибиторов FXa или 4–5 дней для дабигатрана), прием ПОАК обычно может быть возобновлен через 24 ч после вмешательства [130, 131].

Стоматологические процедуры, как правило, имеют незначительный риск кровотечения, а адекватный локальный гемостаз обеспечивается легко. Поэтому большинство стоматологических процедур могут быть выполнены в амбулаторных условиях без перерыва в приеме ПОАК (или с однократным пропуском дозы), и с применением специфических местных гемостатических средств (окисленная цел-

Таблица 17

Рекомендации по прерыванию и возобновлению приема антикоагулянтов у пациентов, перенесших несердечные хирургические вмешательства [6]

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылка
Прерывание антикоагулянтной терапии			
При необходимости неотложного хирургического вмешательства рекомендуется немедленное прекращение терапии ПОАК.	I	C	[6]
У пациентов, принимающих дабигатран и требующих неотложного хирургического вмешательства, в случае среднего или высокого риска кровотечения следует рассмотреть введение идаруцизумаба.	IIa	B	[124]
У пациентов, принимающих ПОАК, при вмешательствах с низким или высоким риском кровотечения рекомендуется прерывание антикоагулянтной терапии в соответствии со свойствами ПОАК, функцией почек и риском кровоточивости.	I	B	[135, 136]
В случае выполнения вмешательств с очень высоким риском кровотечения (например, спинальная или эпидуральная анестезия) следует рассмотреть прерывание приема ПОАК на срок до пяти периодов полувыведения и возобновление приема через 24 ч после выполнения операции.	IIa	C	[6]
В случае отсутствия специфического нейтрализующего препарата для ингибирования эффекта ПОАК следует рассматривать введение концентрата протромбинового комплекса или активированного концентрата протромбинового комплекса.	IIa	C	[6]
Продолжение терапии			
При выполнении операций с минимальным риском кровотечения, а также вмешательств с возможностью хорошего контроля кровотечения, рекомендуется терапию ОАК не прерывать.	I	B	[120–122, 137]
У пациентов с механическими клапанами сердца и высоким хирургическим риском при терапии моста в качестве альтернативы НФГ рекомендуются НМГ.	I	B	[119]
У пациентов, принимающих ПОАК, выполнение вмешательств с минимальным риском кровотечения рекомендуется в момент минимальной остаточной концентрации (обычно через 12–24 ч после последнего приема, в зависимости от препарата).	I	C	[6]
Пациентам с механическими клапанами сердца, нуждающимся в несердечном хирургическом вмешательстве, следует рассмотреть терапию моста с применением НФГ или НМГ в случае, если необходимо прерывание приема ОАК, и у пациентов есть: механический аортальный клапан и любой фактор риска тромбозии; механический аортальный клапан старого поколения; или механический митральный или трикуспидальный клапан.	IIa	C	[6]
Терапия моста при выполнении несердечных хирургических вмешательств не рекомендуется пациентам с низким/умеренным тромботическим риском.	III	B	[115–117, 127–129, 136]
Начало/возобновление терапии			
В случае, если риск кровотечения при возобновлении приема антикоагулянта в полной дозе перевешивает риск тромботических осложнений, терапия может быть отсрочена до 48–72 ч после процедуры, с использованием послеоперационной тромбопрофилактики до момента, когда возобновление приема антикоагулянта в полной дозе будет безопасным.	IIb	C	[6]
Использование сниженных доз ПОАК в послеоперационном периоде не рекомендуется.	III	C	[6]

Сокращения: НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

люлоза, рассасывающаяся желатиновая губка, швы, жидкость для полоскания рта с транексамовой кислотой или компрессионная марля).

Возобновление приема ПОАК после хирургического вмешательства. Как правило, терапию ПОАК можно возобновить через 6–8 ч после вмешательства, при условии достижения адекватного гемостаза. В случае, если риск кровотечения при приеме полной дозы антикоагулянта превышает риск ВТЭО, возобновление приема препарата можно отложить до >48–72 ч после процедуры, при этом безопасным считается использование профилактической послеоперационной тромбопрофилактики с гепарином до возобновления полной дозы ПОАК [132]. Послеоперационное введение гепарина также следует рассмотреть у пациентов, которые не могут принимать пероральные препараты. Применение сни-

женной дозы ПОАК в послеоперационном периоде не рекомендуется [6].

Комбинированная антитромботическая терапия (антитромбоцитарная и антикоагулянтная). Двойную антитромботическую терапию следует использовать у большинства пациентов с ФП, ЧКВ [133]. Плановое оперативное вмешательство следует отложить до момента, когда антитромбоцитарная терапия может быть безопасно прекращена (6 мес. после планового ЧКВ или через 12 мес. после ЧКВ вследствие ОКС) [132]. Периоперационное применение ПОАК проводится в соответствии с действующими рекомендациями (табл. 17) [6]. В случае неотложного вмешательства с высоким риском кровотечения могут быть использованы хирургические методы по остановке кровотечения и/или отмена антикоагулянтной терапии. У пациентов, получаю-

Таблица 18

Рекомендации по тромбопрофилактике [6]

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылка
Решения о периперационной тромбопрофилактике при несердечных операциях рекомендуется принимать на основе индивидуального связанного с процедурой риска.	I	A	[140]
Если тромбопрофилактика необходима, ее тип и продолжительность (НМГ, ПОАК или фондапаринукс) рекомендуется выбрать в зависимости от типа несердечной операции, длительности последующей иммобилизации и факторов, связанных с пациентом.	I	A	[140]
У пациентов с эндопротезированием коленного или тазобедренного сустава и с низким риском кровотечения следует рассмотреть возможность периперационной тромбопрофилактики продолжительностью до 14 или 35 дней, соответственно.	IIa	A	[6]
ПОАК в дозе, рекомендованной для тромбопрофилактики при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов, могут быть рассмотрены как альтернатива лечению НМГ.	IIb	A	[6, 141]

Сокращения: НМГ — низкомолекулярный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

щих комбинированную терапию по другим показаниям (например, ТИАК и ФП), согласно результатам недавних исследований, антитромбоцитарная терапия может быть безопасно прекращена перед несердечной операцией [134]. У пациентов, получающих низкие дозы ривароксабана в рамках стратегии защиты сосудов, его прием следует приостановить не менее чем за 24 ч до операции и возобновить в зависимости от риска послеоперационного кровотечения.

5.2.3. Периперационная тромбопрофилактика

Развитие периперационных ВТЭО является маркером повышенного риска смерти, поэтому тщательная оценка риска их развития перед хирургическим вмешательством необходима для выявления пациентов, которым может быть полезна периперационная тромбопрофилактика (табл. 18). Выделяют ФР ВТЭО, связанные с операцией (например, тип вмешательства и вероятность послеоперационной иммобилизации), и факторы, связанные с индивидуальными особенностями пациента. Для неортопедических хирургических пациентов с низким риском ВТЭО рекомендуются механические методы профилактики (градуированные компрессионные чулки, прерывистая пневматическая компрессия или венозный ножной насос) вместо фармакологической профилактики или отсутствия профилактики. Пациенты с ССЗ (например, с недавно перенесенным ИМ или ХСН) имеют повышенный риск развития ВТЭО в периперационном периоде [138]. Для стратификации риска была разработана шкала Caprini [139], которая показала свою эффективность у больных хирургического профиля.

Тромбопрофилактику следует рассмотреть в случае, если пациент соответствует среднему (5–8 баллов) и высокому риску (≥9 баллов). Тромбопрофилактику следует начинать в стационаре за 12 ч до несердечной операции и возобновлять после окончания вмешательства в зависимости от индивидуального риска кровотечения. В большинстве

случаев тромбопрофилактику следует продолжать до того момента, когда пациент полностью восстановит свою подвижность, или до момента выписки из стационара (обычно до 10 дней). Продленная фармакологическая профилактика ВТЭО большинству неортопедических хирургических пациентов после выписки не рекомендуется.

Несмотря на то, что данных о тромбопрофилактике после онкологических операций (в частности, обширных абдоминальных и/или тазовых операций) недостаточно, представляется целесообразным увеличение продолжительности лечения с предпочтительным использованием НМГ в течение 3–4 нед. [6]. При решении вопросов о профилактике у лиц, для которых валидность шкалы Caprini не подтверждена (например, ортопедическая хирургия), следует основываться на оценке ФР, связанных с пациентом и процедурой. При этом самым сильным прогностическим ФР является анамнез ВТЭО [140]. Для особых клинических ситуаций и специфических популяций (например, нейрохирургия, пожилой возраст, ожирение) доступны конкретные практические разделы в рекомендациях для соответствующих категорий пациентов.

Крупные исследования 3 и 4 фаз, сравнивавшие ПОАК с НМГ, показали сходные результаты в отношении эффективности и безопасности этих препаратов после обширных ортопедических операций [141]. Обычный период времени для профилактики тромбообразования после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов составляет до 14 и 35 дней, соответственно.

Программа ухода за пациентами после оперативных вмешательств должна быть комплексной и включать послеоперационную мобилизацию, доступность рекомендательных материалов по профилактике (в т.ч. и в электронном виде), обучающие занятия по ежедневному использованию тромбопрофилактики, т.к. они показали свою эффективность в снижении риска послеоперационных ВТЭО [142].

Таблица 19

Рекомендации по периоперационной терапии ингибиторами РААС

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Рассмотреть продолжение терапии ингибиторами РААС при несердечных вмешательствах у стабильных пациентов с сердечной недостаточностью при тщательном мониторинге.	IIb	C	[6, 143]
Временное прекращение терапии иАПФ и АРА в день выполнения несердечного вмешательства может быть рассмотрено у пациентов без сердечной недостаточности.	IIa	B	[6, 143–145]
Если иАПФ/АРА отменялись в предоперационном периоде, рекомендовано возобновление их приема в послеоперационном периоде, исходя из клинической ситуации.	IIa	C	[145, 146]

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

5.3. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Основные рекомендации по тактике периоперационной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) представлены в таблице 19.

В рамках крупного международного проспективного когортного исследования VISION проанализированы исходы пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II (иАПФ/АРА) в периоперационном периоде несердечных хирургических вмешательств по сравнению с пациентами, прекратившими приём препаратов. Среди 4802 пациентов, которые принимали исходно иАПФ/АРА, прекращение их приёма в день операции сопровождалось 18%-ным снижением относительного риска комбинированной конечной точки (смерть, инсульт, периоперационное повреждение миокарда). Прекращение приёма иАПФ/АРА также было сопряжено с 20% относительным снижением риска интраоперационной гипотензии, но не было связано с послеоперационной гипотензией [143].

В систематическом обзоре (Cohrane) 2016г, в котором оценивалось влияние иАПФ/АРА на периоперационные события, из 7 включённых РКИ только 2 исследования были посвящены несердечным вмешательствам (всего 36 пациентов с вмешательством на брюшном отделе аорты). В ходе анализа не было найдено доказательств, подтверждающих, что периоперационное применение иАПФ или АРА при хирургических вмешательствах может предотвратить смертность, заболеваемость и осложнения (гипотензия, периоперационные цереброваскулярные осложнения и почечная недостаточность, связанная с операцией на сердце). Маленький объём выборки не позволил провести анализ подгруппы пациентов с несердечными вмешательствами, авторами обзора констатирована необходимость проведения дополнительных РКИ, посвящённых данной проблеме [147].

По данным метаанализа 2018г, включавшего 5 РКИ и 4 когортных исследования, в общей сложности 6022 пациента, которые постоянно принима-

ли иАПФ/АРА до несердечного вмешательства, прекращение/продолжение терапии не было связано с различиями в смертности или больших сердечно-сосудистых событиях. Однако прекращение терапии было ассоциировано со значительно меньшей интраоперационной гипотензией [144].

Важным свойством блокаторов РААС является нефропротекция. В свою очередь, хирургические вмешательства увеличивают риск почечного повреждения, поэтому влияние указанных лекарственных препаратов на почечную функцию в периоперационном периоде также представляет интерес как для исследователей, так и для клиницистов. Тем не менее по результатам когортного исследования с участием 949 пациентов, перенесших хирургические вмешательства на брюшной полости, иАПФ и АРА не продемонстрировали протективного эффекта в отношении развития послеоперационного острого повреждения почек [148]. Безусловно, для определения эффективности и безопасности этих классов лекарственных препаратов в периоперационном периоде необходимы дальнейшие исследования.

Исследования по оценке периоперационного продолжения/прекращения приёма комплекса валсартан+сакубитрил не проводились. При необходимости их использования в периоперационном периоде у пациентов с СН следует проводить тщательный мониторинг, учитывая гипотензию как наиболее часто наблюдаемое нежелательное явление.

5.4. Бета-блокаторы

По результатам Cochrane обзора с включением 83 РКИ бета-адреноблокаторы не продемонстрировали значимого влияния на общую смертность в первые 30 дней после несердечного вмешательства, однако снижали риск ИМ (меньше на 13 событий на 1000 (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,60–0,87), доказательства с низкой достоверностью) и периоперационной ФП и ТП (на 26 случаев на 1000 (ОР 0,41, 95% ДИ: 0,21–0,79), доказательства с низкой достоверностью) [161].

Пациентам, принимающим длительно бета-блокаторы, следует продолжать терапию в периоперационном периоде, поскольку её прекращение ассоциирова-

Таблица 20

Рекомендации по периоперационной терапии бета-блокаторами

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Рекомендовано продолжить периоперационную терапию бета-блокаторами у пациентов, постоянно принимающих эти препараты.	I	B	[149–154]
Инициация терапии бета-блокаторами перед операцией может быть рассмотрена у пациентов с установленной ИБС или ишемией миокарда.	IIb	B	[8, 155–158]
Инициация терапии бета-блокаторами перед операцией* может быть рассмотрена у пациентов с запланированным хирургическим вмешательством высокого риска, имеющих ≥ 2 клинических факторов риска по шкале RCRI, для снижения частоты периоперационного инфаркта миокарда.	IIb	A	[8, 149, 153, 155, 156]
Терапия бета-блокаторами в послеоперационном периоде назначается в зависимости от клинической ситуации.	IIa	B	[153, 159, 160]
Инициация периоперационной терапии бета-блокаторами без титрации или в течение 24 ч до несердечного вмешательства не рекомендована.	III	B	[153, 161, 162]
Периоперационная рутинная инициация терапии бета-блокаторами не рекомендована.	III	A	[6, 153, 161, 163–165]

Примечание: * — инициация терапии предпочтительна по крайней мере за 1 нед. до операции, начиная с низких доз с последующей титрацией для достижения целевой ЧСС в покое 60–70 уд./мин при систолическом АД >100 мм рт.ст. [155, 159, 163, 166, 167].

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧСС — частота сердечных сокращений.

но с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смерти (табл. 20). Однако необходимо отметить, что данная позиция подтверждена только результатами обсервационных исследований [149–154, 168], и отсутствуют РКИ, оценивающие влияние продолжения или прекращения терапии бета-блокаторами в периоперационном периоде на исходы. При продолжении терапии бета-блокаторами может возникнуть необходимость изменения периоперационных доз или отмены препарата для устранения меняющихся клинических обстоятельств, таких как гипотензия, брадикардия, массивная кровопотеря или других [169].

По данным метаанализа с включением 14 исследований (>10 тыс. пациентов) было показано, что инициация терапии бета-блокаторами в течение 24 ч до несердечного вмешательства связана с повышением риска смерти, нефатального инсульта, гипотонии и брадикардии [162]. Назначение бета-блокаторов перед операцией может быть рассмотрено у отдельных пациентов с ИБС или с множественными ФР, а также при высоком риске периоперационной ишемии или ИМ [155, 156]. При этом ключевым аспектом является временной период инициации бета-блокаторов по отношению к хирургической операции, в обсервационном анализе с включением 940 пациентов, перенесших сосудистую операцию, меньше сердечно-сосудистых событий отмечено при старте терапии более чем за 1 нед. до операции по сравнению с более коротким периодом (15% vs 27%, соответственно; $P<0,001$) [8, 157].

По данным метаанализа [1] и крупного когортного исследования [160] применение различных бета-блокаторов не выявило значимых отличий между ними по влиянию на общую смертность, ИМ, брадикардию и гипотонию. Кроме различных препаратов изучается также роль пути введения для безопасного

применения бета-блокаторов в периоперационном периоде. Например, РКИ с применением трансдермальной формы бисопролола продемонстрировало отсутствие влияния на частоту периоперационной ишемии миокарда и сердечно-сосудистых событий при высокой безопасности, тем не менее субанализ выявил его преимущество по сравнению с плацебо в профилактике периоперационной ФП [164, 170].

Таким образом, целый ряд клинических аспектов требует проведения РКИ и детального анализа, чтобы ответить на вопросы: какие пациенты получают пользу от терапии бета-блокаторов в периоперационном периоде; есть ли классовый эффект или есть предпочтительные препараты с максимальным эффектом; какое оптимальное время инициации терапии в периоперационном периоде; каковы оптимальные дозы и/или гемодинамические цели (включая АД и ЧСС) для терапии бета-блокаторами.

5.5. Гиполипидемические препараты

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы) применяются в лечении пациентов с ИБС (вторичная профилактика), ФР ее развития (первичная профилактика), а также при атеросклеротическом поражении аорты, сонных и периферических артерий с целью вторичной профилактики. Кроме основного гиполипидемического эффекта, данный класс лекарственных препаратов имеет целый ряд плейотропных эффектов: противовоспалительный, антиагрегантный, антиоксидантный и другие. Плейотропные эффекты в совокупности с основным липидснижающим препятствуют дестабилизации атеросклеротических бляшек, за счёт чего реализуется профилактика неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. и в периоперационный период.

Таблица 21

Рекомендации по периоперационной липидснижающей терапии

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
У пациентов, принимающих статины, рекомендовано продолжить терапию в периоперационном периоде.	I	B	[171-176]
Рассмотреть возможность инициации терапии статинами у пациентов перед выполнением сосудистых операций, при этом лечение следует начинать не позднее, чем за 2 нед. до предполагаемой даты операции.	Ila	B	[171, 177-179]
У пациентов при наличии показаний к применению статинов рассмотреть возможность периоперационной инициации статинотерапии.	Ila	C	[6]

В опубликованном в 2015г метаанализе по инициации предоперационной статинотерапии 3 из 16 включённых РКИ (1130 пациентов) были посвящены несердечным вмешательствам [177]. Анализ указанной подгруппы показал значительное снижение показателей смертности (ОР 0,50, 95% ДИ: 0,27–0,91, $p=0,02$) и ИМ (ОР 0,53, 95% ДИ: 0,37–0,77; $p=0,001$) среди пациентов, получавших статины. В то же время данная когорта не имела преимуществ по частоте развития инсульта, ФП и длительности пребывания в стационаре после несердечного вмешательства. В свою очередь, необходимо подчеркнуть, что РКИ, посвящённые несердечным вмешательствам, характеризовались длительной предоперационной статинотерапией ≥ 30 дней с её продолжением в послеоперационном периоде (15–30 дней).

В 2018г был опубликован новый систематический обзор и метаанализ с включением уже 35 РКИ, 10 из которых оценивали периоперационную статинотерапию при несердечных вмешательствах (3502 пациента), в частности, в 8 исследованиях при плановой несердечной хирургии и в 2 исследованиях при экстренной абдоминальной хирургии [171]. В отличие от предыдущего, данный метаанализ включал не только РКИ с инициацией статинотерапии, но и те, в которых пациенты уже находились на длительной статинотерапии. Частота послеоперационного ИМ была достоверно ниже у пациентов, рандомизированных на приём статинов. Метарегрессионный анализ не выявил возможных взаимосвязей между длительностью пред- или послеоперационной статинотерапии и клиническими исходами [171].

Безусловно, необходимо отметить результаты крупных когортных исследований, отражающих результаты применения статинов при несердечных вмешательствах в реальной клинической практике.

Крупное проспективное когортное исследование VISION (Vascular events In non-cardiac Surgery patients cohort evaluation), которое проводилось с 2007 по 2011г в 8 странах (12 центрах) с участием 15478 пациентов, было нацелено на оценку влияния предоперационной терапии статинами на сердечно-сосудистые события в первые 30 дней после несердечного вмешательства [172]. Анализ результатов продемонстрировал, что предоперационное использование статинов ассоциировано с более низким риском первич-

ного исхода (комбинированная точка: смертность от всех причин, повреждение миокарда или инсульт в течение 30 дней после несердечного вмешательства) (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,73–0,95; $p=0,007$).

Ещё в одном крупном когортном исследовании (ретроспективном) оценивалась роль статинов в профилактике ССО при несердечных вмешательствах у пациентов, ранее перенесших стентирование коронарных артерий. В качестве исходов авторами оценивались большие кардиальные и цереброваскулярные события в течение 30 дней после несердечного вмешательства. По результатам исследования были сделаны выводы, что поддержание терапии статинами при несердечных вмешательствах связано со снижением 30-дневной смертности у пациентов, перенесших ЧКВ, которым ранее были назначены как бета-блокаторы, так и статины [173].

В последние годы опубликованы крупные метаанализы и обзоры, свидетельствующие об увеличении доказательной базы в пользу периоперационной статинотерапии при несердечных вмешательствах (табл. 21). Тем не менее очевидна и необходимость дальнейших исследований, прежде всего направленных на риск-стратификацию, определение оптимальных сроков инициации статинотерапии, ее интенсивности и длительности.

В комбинации со статинами эзетимиб продемонстрировал дополнительное снижение числа сердечно-сосудистых событий в когорте пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) (исследование SHARP, Study of the Heart and Renal Protection) [180], аортальным стенозом (исследование SEAS, Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) [181], а также в крупном исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [182] у пациентов, перенесших ОКС. При этом необходимо подчеркнуть подтверждённую безопасность и хорошую переносимость данного препарата. Приведённые данные свидетельствуют о потенциальной эффективности и безопасности применения эзетимиба в периоперационном периоде несердечных вмешательств. В настоящее время отсутствуют крупные РКИ по изучению продолжения терапии или инициации моно- или комбинированной со статинами терапии эзетимибом в периоперационном периоде несердечных вмешательств.

Безопасность инициации терапии эзетимибом перед плановой холецистэктомией продемонстрирована в 1 РКИ с включением 40 пациентов, которые были рандомизированы на 4 группы лечения: симвастатин 80 мг в сут., эзетимиб 10 мг в сут., симвастатин 80 мг+эзетимиб 10 мг в сут. или плацебо. Приём препаратов начинали за 4 нед. (25–30 дней) до операции и заканчивали непосредственно перед хирургическим вмешательством. Симвастатин, эзетимиб и комбинированное лечение снижали связывание липопротеина, содержащего аполипопротеин В, с внеклеточными протеогликанами интимы, что является атеропротективным эффектом и потенциально может объяснить снижение сердечно-сосудистых событий, наблюдаемое в указанных выше РКИ. Нежелательные явления как во время терапии, так и после её завершения зарегистрированы не были [183].

Механизм действия ингибиторов PCSK9 связан со снижением уровня пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) в плазме крови, который становится недоступен для связывания с рецепторами липопротеинов низкой плотности.

Ингибиторы PCSK9 кроме эффективного снижения липопротеинов низкой плотности снижают частоту сердечно-сосудистых событий. Так, метаанализ с включением 13 РКИ продемонстрировал, что алирокумаб значительно уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с контрольной группой и снижает общую смертность [184].

РКИ по применению ингибиторов PCSK9 перед несердечными вмешательствами в настоящее время отсутствуют. По данным обсервационного исследования эволокумаб продемонстрировал безопасность при применении в периоперационном периоде сосудистого вмешательства: эволокумаб назначался пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения, получавшим максимально переносимые дозы статинов, в среднем за 15 дней до стентирования сонной артерии. Многомерный логистический анализ показал, что терапия с эволокумабом была независимым предиктором отсутствия новых ишемических поражений на диффузионно-взвешенных изображениях по данным магнитно-резонансной визуализации ($p=0,029$) [185].

Ввиду увеличения числа пациентов, принимающих комбинированную гиполипидемическую терапию, необходимо проведение дополнительных исследований, которые определяют целевые группы пациентов и тактику периоперационной липидснижающей терапии.

5.6. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ2) представляют собой группу сахароснижающих препаратов, механизм действия кото-

рых заключается в ингибировании реабсорбции глюкозы в проксимальных извитых почечных канальцах и развитии глюкозурии.

В последние годы значительно расширились показания для применения этой группы препаратов за счёт большого числа крупных рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших благоприятное влияние на исходы у пациентов при СН и почечной недостаточности.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендует временно прекращать приём иНГЛТ2 по крайней мере за 3 дня до запланированной операции, что обусловлено возможностью развития эугликемического диабетического кетоацидоза [186–189]. Провоцирующими факторами для развития данного осложнения являются изменение противодиабетической терапии, модификация диеты и интеркуррентные заболевания [190].

6. Отдельные заболевания

6.1. Ишемическая болезнь сердца

6.1.1. Неинвазивная диагностика ИБС

Рекомендации по тактике периоперационной неинвазивной диагностики ИБС суммированы в таблице 22.

В метаанализе при оценке роли дооперационных стресс-тестов при несердечных операциях [11] не выявлено различий в риске 30-дневной смертности при сравнении пациентов с проведением стресс-тестов и без них. Однако эти данные были получены при анализе результатов только 6 рандомизированных исследований из 79 проанализированных, что вызывает сомнение в адекватности отбора источников. Дело в том, что наибольший вклад в пользу нецелесообразности проведения стресс-тестов (по числу включенных пациентов) внесло исследование DECREASE II [198], относительно которого имеется заключение этического комитета о существенных нарушениях при его проведении. Вполне возможно, что без учета данной работы стратегия включения стресс-тестов в предоперационное обследование показала бы положительное влияние на 30-дневный послеоперационный прогноз. Результаты остальных когортных нерандомизированных исследований чрезвычайно гетерогенны, что не позволяет сделать окончательное заключение о том, приводит ли стресс-тестирование к снижению периоперационной смертности [11]. Например, в одноцентровом ретроспективном исследовании при добавлении неинвазивных стресс-тестов к оценке риска с помощью шкалы RCRI и функционального статуса отмечено только незначительное увеличение предсказательного значения развития периоперационных осложнений и 1-годовой смертности [199]. С другой стороны, результаты неинвазивных тестов при выявлении

Таблица 22

Рекомендации по периоперационной неинвазивной диагностике ИБС

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Нагрузочное тестирование с визуализацией миокарда целесообразно перед выполнением операций повышенного риска при сниженном функциональном состоянии (<4 MET), высокой вероятности ИБС (ПТВ >15%) или высоким клиническим риском (RCRI ≥1).	I	B	[191, 192]
МСКТ коронарных артерий следует рассматривать для исключения ИБС в случае ее низкой/средней клинической вероятности или у пациентов, не подходящих для неинвазивного функционального тестирования, подвергающихся операциям промежуточным и высокого риска.	Ila	C	[193–195]
Перед несердечной операцией высокого риска следует рассмотреть проведение МСКТ коронарных артерий пациентам с подозрением на ИБС (низкая-промежуточная вероятность) или ОКС без подъема сегмента ST низкого риска, если невозможно выполнить неинвазивное тестирование.	Ila	C	
Нагрузочное тестирование с визуализацией миокарда целесообразно перед выполнением операций высокого риска у бессимптомных пациентов с плохой функциональной способностью и предшествующим ЧКВ или АКШ.	Ila	C	
Стресс-визуализацию можно рассмотреть перед несердечными операциями промежуточного риска, когда ишемия вызывает беспокойство у пациентов с клиническими факторами риска и плохой функциональной способностью.	IIb	B	
Для пациентов с повышенным риском и функциональной способностью от умеренной до хорошей (от 4 до 10 MET) возможно отказаться от дальнейшего нагрузочного теста с визуализацией сердца и перейти к хирургическому вмешательству.	IIb	B	[13]
Для пациентов с повышенным риском и неизвестной функциональной способностью возможно проведение нагрузочного теста для оценки функциональной способности.	IIb	B	[59, 196]
Рутинное проведение неинвазивного нагрузочного теста или стресс-визуализации в качестве скрининга бесполезно у пациентов с несердечными хирургическими вмешательствами низкого риска.	III	B	[197]

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПТВ — предтестовая вероятность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ишемии миокарда послужили основанием для проведения инвазивной КГ и проведения реваскуляризации миокарда (ЧКВ), что вполне могло снизить частоту периоперационных осложнений и улучшить годовой прогноз [199]. Также в исследовании Valle JA, et al. [200] среди пациентов, подвергающихся несердечным операциям, отмечена существенная вариабельность проведения стресс-тестов. При этом в клиниках с более частым проведением стресс-тестов не отмечено снижения числа послеоперационных кардиоваскулярных осложнений. Однако данный анализ имеет существенные ограничения: во-первых, в исследование были включены только пациенты после проведенной реваскуляризации миокарда (ЧКВ). Во-вторых, нет данных о виде проведенных стресс-тестов, частоте положительных результатов и их корреляции с результатами несердечных операций. В-третьих, нет также сведений о возможных изменениях тактики лечения по результатам проведения стресс-тестов. Все эти ограничения заставляют с осторожностью относиться к возможности применить эти результаты ко всей когорте пациентов перед несердечными операциями.

Действительно, влияние контингента обследованных пациентов хорошо демонстрирует исследование Wijeyesundera DN, et al. [197] в популяционной когорте пациентов, оценивших влияние неинвазивных тестов на смертность в течение года после несердечных операций. Проведение стресс-тестов позволило снизить годовую смертность в целом по группе (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,86–0,99; $p=0,03$). При анализе по под-

группам в зависимости от исходного RCRI индекса оказалось, что проведение тестирования повышало риск смерти у пациентов с низким риском (RCRI 0; ОР 1,35) и снижало при промежуточном (RCRI 1–2; ОР 0,92) и высоком риске кардиальных осложнений (RCRI 3–6 баллов; ОР 0,80) [197].

По-видимому, не стоит у пациентов без явной кардиальной патологии и явлений системного атеросклероза (операции на аорте и артериальных сосудах бассейнах) стремиться проводить полноценную диагностику обструктивных поражений коронарных артерий. Достаточно провести кардиопульмональный тест, чтобы объективизировать возможность выполнения пациентами установленного порога нагрузки. Такой подход широко применяется в Великобритании, где разработаны подробные рекомендации [196] и постоянно возрастает число клиник, использующих такой метод предоперационной оценки.

Другой возможностью неинвазивной оценки пациентов является проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий. Метаанализ 11 исследований показал, что риск периоперационных кардиоваскулярных событий (кардиальная смерть, нефатальный ИМ, застойная СН или гемодинамически значимая желудочковая аритмия или полная АВ блокада) возрастал при нарастании тяжести и распространенности поражения коронарных артерий. При отсутствии поражения коронарных артерий неблагоприятные события развились в 2,0% случаев, при необструк-

Таблица 23

Рекомендации по периперационной инвазивной коронарной ангиографии

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Показания для проведения инвазивной КГ аналогичны таковым у пациентов без планируемых несердечных вмешательств.	I	C	[107, 108]
Проведение инвазивной КГ может быть рассмотрено у пациентов со стабильной ИБС перед проведением плановой каротидной эндоартерэктомии.	IIb	B	[201]
Проведение инвазивной КГ не рекомендовано у пациентов со стабильной ИБС перед выполнением хирургических вмешательств низкого и промежуточного риска.	III	C	
Выполнение рутинной инвазивной КГ не рекомендовано перед плановыми операциями у пациентов с заболеваниями периферических артерий или с абдоминальной аневризмой аорты.	III	C	[6]
Проведение инвазивной КГ после операции следует рассмотреть у пациентов с миокардиальным повреждением с признаками высокого риска (значительное повышение уровня вч-тропонина, наличие ишемических симптомов, стойких электро- и эхокардиографических изменений), ввиду значительного риска смерти и повторной госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.	IIa	C	[4, 65, 202]

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КГ — коронарография.

тивных поражениях — в 4,1%; при однососудистом обструктивном поражении — в 7,1%; при многососудистом — в 23,1%. Также увеличение кальциевого индекса было ассоциировано с повышением частоты периперационных осложнений (при кальциевом индексе ≥ 100 ОП составило 5,1; при ≥ 1000 — ОП 10,4). В исследовании VISION CT-study отмечено существенное завышение риска по данным предоперационной МСКТ коронарных артерий [194]. Это потенциально может приводить либо к отказу от несердечной операции, либо к необоснованному дообследованию пациента (например, проведение инвазивной коронароангиографии). Однако такие результаты могут объясняться включением в исследование пациентов с исходно низким клиническим риском операций (в когорте обследованных $>75\%$ пациентов имели значения RCRI ≤ 1). По-видимому, проведение МСКТ коронарных артерий имеет смысл только у пациентов с промежуточным и высоким риском по шкале RCRI, как предлагают авторы метаанализа [193]. Кроме того, как показало субисследование VISION-CTA, проведение не только МСКТ коронарных артерий, но и стресс-теста со сцинтиграфией миокарда позволило достичь улучшения прогнозирования периперационных осложнений: чувствительность составила 100%, специфичность — 72,7%, положительное предсказательное значение — 50%, а отрицательное — 100% [195].

6.1.2. Инвазивная коронарная ангиография

ИБС может присутствовать у значительного числа пациентов, нуждающихся в несердечных операциях, при этом показания к предоперационной мультиспиральной или инвазивной КГ и реваскуляризации миокарда аналогичны таковым в нехирургических условиях [107, 108, 203]. По данным предоперационного обследования следует выделять группу пациентов, которым проведение инвазивной КГ оправдано, т.к. у них высока вероятность наличия гемодинамически

значимого стеноза коронарных артерий, требующего реваскуляризации (табл. 23). В ином случае проведение инвазивной КГ лишь увеличивает временные и экономические затраты на предоперационное обследование.

Следует учесть, что ОКС в периперационном периоде часто развивается по второму типу — на фоне мало- или неизмененных коронарных артерий. При наличии умеренного коронарного атеросклероза и подбора антиангинального лечения со стабилизацией пациента на уровне средней или высокой толерантности к нагрузке реваскуляризация не показана [204].

Сложным и до конца не решённым остаётся вопрос выполнения коронарной ангиографии в послеоперационном периоде несердечных вмешательств при развитии МП. Рутинная инвазивная коронарная ангиография при МП вряд ли принесет пользу, но у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий является необходимой. Оптимальные сроки КГ в послеоперационном периоде не определены и обсуждаются мультидисциплинарной командой специалистов с учетом клинического контекста, пика вч-тропонина, наличия продолжающейся ишемии и риска кровотечения [65].

Проведение инвазивной КГ перед несердечным хирургическим вмешательством считается целесообразным:

- при высоком риске развития ССО в ходе хирургического вмешательства, на основании предшествующих неинвазивных тестов;
- рефрактерной или нестабильной СК;
- сомнительных результатах предшествующих нагрузочных тестов перед оперативным вмешательством высокого и промежуточного риска;
- перед проведением экстренных и срочных хирургических вмешательств у пациентов в первые 30 дней от развития ИМ;
- развитии ИМ в ходе хирургического вмешательства.

6.1.3. Реваскуляризация миокарда

Несмотря на то, что вопрос о целесообразности проведения превентивной реваскуляризации миокарда стоит в конце цепочки оценки и коррекции риска, но именно от ответа на него — показана ли реваскуляризация миокарда перед несердечными операциями — зависит весь алгоритм предоперационной оценки. Если сделать вывод о том, что она неэффективна (независимо от степени тяжести поражения коронарного русла), то необходимости проводить обследование на выявление скрытой ишемии миокарда нет.

Эксперты ЕОК отмечают, что затруднительно дать однозначные рекомендации по поводу профилактической реваскуляризации миокарда у пациентов с бессимптомно протекающей или стабильной ИБС, т.к. большая часть данных получена из ретроспективных исследований и регистров [18]. Из нескольких рандомизированных исследований за основу приняты результаты исследования CARP [207], в котором сравнивали оптимальную медикаментозную терапию с реваскуляризацией (АКШ или ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС перед обширными сосудистыми вмешательствами. В течение 2,7 лет после начала исследований различий в смертности или периоперационном ИМ не наблюдалось. Хотя, казалось бы, результаты исследования CARP говорят в пользу того, что систематическая профилактическая реваскуляризация миокарда перед сосудистыми вмешательствами не улучшает исход для стабильных пациентов, у данного исследования имеются существенные ограничения (включение пациентов низкого риска, исключение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии) [208].

В то же время опубликованы результаты более поздних проспективных рандомизированных исследований [201, 205], в которых у пациентов перед выполнением сосудистых операций было показано преимущество стратегии с рутинным проведением КГ и при необходимости — последующей реваскуляризации миокарда. При такой стратегии прослеживалось снижение частоты серьезных периоперационных госпитальных осложнений и улучшение долгосрочных исходов, что отмечено и в отечественных исследованиях [206, 209].

При анализе результатов двух клиник с разными стратегиями снижения риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях отмечено, что в клинике с проведением рутинной коронароангиографии и при необходимости превентивной реваскуляризации миокарда меньше был уровень периоперационной летальности и число периоперационных ИМ по сравнению с клиникой, где предоперационное обследование ограничивалось записью ЭКГ, осмотром терапевта (или кардиолога) и продолжением получаемой пациентом стандартной терапии [209].

В исследовании Алеяна Б. Г. и соавт. [206] было показано, что у 79,9% пациентов с атеросклерозом аорты и периферических артерий выявляется поражение как минимум одной коронарной артерии >50%, при этом 368 (66,4%) из них не имели клинических проявлений. У 316 (57,0%) пациентов по решению мультидисциплинарной Сердечной команды были выполнены операции реваскуляризации миокарда: у 21 (6,7%) — коронарное шунтирование, а у 295 (50,3%) — ЧКВ. В результате выполненных 923 (564 эндоваскулярных и 359 хирургических) операций ИМ на госпитальном этапе не был выявлен ни у одного из пациентов.

Несмотря на эти результаты, эксперты считают, что убедительных научных данных в пользу превентивной реваскуляризации миокарда пока недостаточно [210]. У пациентов с доказанной ИБС (наличие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий), подвергающихся несердечным операциям высокого риска, решение о необходимости и сроках проведения превентивной реваскуляризации миокарда целесообразно принимать в рамках мультидисциплинарного консилиума в составе анестезиолога, кардиолога и хирурга. При необходимости состав этого консилиума может быть расширен с включением специалистов других специальностей (терапевт, пульмонолог, геронтолог и т.д.). Такой подход является эффективной и безопасной стратегией лечения пациентов с патологией аорты и периферических артерий атеросклеротического генеза и сопутствующей ИБС. Суммированные на основе доказательности рекомендации по реваскуляризации миокарда при планировании несердечной операции представлены в таблице 24.

6.2. Артериальная гипертензия

В общей популяции установлена линейная взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и ССР, однако эти данные полностью не экстраполируются на периоперационный период. Авторы систематического обзора и метаанализа 30 наблюдательных исследований, в которых проводилась оценка влияния АГ на риск ССО в течение первых 30 дней после вмешательства, пришли к выводу, что АД при поступлении <180/110 мм рт.ст. не ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [217]. Таким образом, при 1 и 2 степени АГ польза от отсрочки или отмены вмешательства практически отсутствует, в то же время при уровне АД >180/110 мм рт.ст. целесообразно отложить оперативное вмешательство за исключением экстренных ситуаций. В свою очередь, периоперационная антигипертензивная терапия представляет особый интерес не только в контексте эффективности и безопасности для пациента, но и главным образом в оценке влияния на прогноз после вмешательства (табл. 25).

Таблица 24

Рекомендации по реваскуляризации миокарда при планировании несердечной операции

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Выполнение реваскуляризации миокарда рекомендуется в соответствии с действующими рекомендациями по лечению стабильной ИБС.	I	B	[108]
Реваскуляризацию миокарда после успешной несердечной операции следует рассмотреть, в соответствии с рекомендациями МЗ РФ по стабильной ИБС.	I	C	
Профилактическая реваскуляризация миокарда целесообразна перед сосудистыми операциями.	IIa	B	[201, 205, 206]
Профилактическая реваскуляризация миокарда перед операциями высокого риска может рассматриваться, в зависимости от степени стресс-индуцированного дефекта перфузии (ишемии миокарда), наличия рефрактерных симптомов и результатов коронарографии (как в случае поражения ствола левой коронарной артерии).	IIb	B	[207]
Рутинная профилактическая реваскуляризация миокарда перед операциями с низким риском у пациентов с доказанной ИБС не рекомендуется.	III	B	[207]

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 25

Рекомендации по периоперационному ведению пациентов с АГ

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
При впервые выявленной АГ перед плановым хирургическим вмешательством рекомендуется провести обследование с целью оценки сердечно-сосудистого риска и выявления поражений органов-мишеней.	I	C	[211, 212]
Рекомендуется избегать существенных периоперационных колебаний АД, особенно гипотензии в периоперационном периоде.	I	A	[145, 213, 214]
У пациентов с АГ 1-й или 2-й степеней (САД <180 мм рт.ст., ДАД <110 мм рт.ст.) можно не откладывать несердечное вмешательство.	IIb	C	[211, 212, 215]
Пациентам, длительно получающим бета-блокаторы, следует продолжить эту терапию в периоперационном периоде.	I	B	[150, 153, 154, 160, 216]
Внезапная отмена бета-блокаторов и препаратов центрального действия (например, клонидина) потенциально опасна и не рекомендуется.	III	B	[145, 211]
Целесообразно рассмотреть временную отмену блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы перед несердечным вмешательством у пациентов с АГ.	IIa	C	[143, 145, 147]

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

Какой же уровень АД является оптимальным в периоперационном периоде? Достаточной доказательной базы для однозначного ответа в настоящее время не получено.

В 2019г опубликован консенсус "Perioperative Quality Initiative consensus statement on postoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery", в котором экспертами сформулированы следующие практические рекомендации по контролю АД в периоперационном периоде [218]:

1. Целевой диапазон послеоперационного уровня АД должен определяться индивидуально на основе его базового уровня в предоперационном периоде и клинического статуса.

2. Клиническая оценка должна проводиться как при высоком, так и при низком уровнях послеоперационного АД. Триггерные значения АД должны индуцировать своевременную оценку в случаях, когда АД имеет тенденцию к снижению или повышению.

Поддержание систолического АД >90 и <160 мм рт.ст. рассматривается как разумная терапевтическая цель для широкого круга пациентов в после-

операционном периоде с нормальным исходным уровнем АД. Эти цели должны быть адаптированы для пациентов с исходно изменёнными значениями (например, систолическое давление >140 или <100 мм рт.ст.), данные наблюдений предполагают, что интраоперационное систолическое АД >70% от базового предоперационного уровня ассоциировано с меньшим риском. Другие цели могут быть выбраны в зависимости от сопутствующих заболеваний и клинического статуса, например, после сосудистых и нейрохирургических вмешательств.

Экспертами предложены следующие триггерные значения для оценки АД: уровень систолического АД <100 мм рт.ст. (или <75% от базового уровня) или >160 мм рт.ст. (или >140% от исходного уровня, в зависимости от того, что ниже). Эти триггерные значения могут быть дополнительно адаптированы к клинической ситуации.

3. Частота контроля уровня АД определяется состоянием пациента и клиническим статусом. Стандартная практика для большинства пациентов предполагает периодическое измерение жизненно важных функций каждые 4–6 ч.

4. Прицельный прикроватный мониторинг следует проводить в ответ на послеоперационную гипотензию/гипертензию для того, чтобы определить этиологию, выбрать соответствующее лечение и определить тактику.

В то же время представляется актуальной оценка кардиологом периоперационного риска, ассоциированного как с типом несердечного вмешательства (низкого, среднего или высокого риска развития кардиальных осложнений), так и с клиническими ФР (модифицируемый индекс кардиального риска — RCRI). Действительно, гетерогенность популяции пациентов, разнородность выполняемых несердечных вмешательств затрудняет определение единого целевого уровня как в интра-, так и послеоперационном периодах. У пациентов, подвергшихся абдоминальным хирургическим вмешательствам, было продемонстрировано преимущество стратегии интраоперационной терапии с поддержанием АД в пределах 10-процентной разницы с предоперационным уровнем офисного систолического АД. Данный подход сопровождался снижением риска послеоперационной дисфункции органов, при этом не было получено значимых доказательств преимущества того или иного класса антигипертензивных препаратов [213].

Тем не менее целый ряд исследований посвящен оценке пользы и риска применения разных классов антигипертензивных препаратов в периоперационном периоде несердечных вмешательств. По ряду литературных данных, использование иАПФ или АРА связано с повышенным риском послеоперационной острой почечной недостаточности. Предполагалось, что для уменьшения риска необходимо приостанавливать прием этих классов препаратов в периоперационном периоде. Для оценки влияния терапии иАПФ и сартанами на частоту развития острой почечной недостаточности было проведено проспективное когортное исследование с включением 949 пациентов, подвергшихся большим вмешательствам на желудочно-кишечном тракте и/или печени, из 160 центров Великобритании и Ирландии. Из этой популяции 573 (60,4%) пациента получали иАПФ или АРА в периоперационном периоде. По результатам не было выявлено различий в распространенности острой почечной недостаточности между пациентами, получавшими иАПФ/сартаны и без данной терапии. иАПФ и АРА не продемонстрировали протективного эффекта в отношении развития послеоперационного острого почечного повреждения (ОПП) [148].

Кроме того, предоперационное прекращение приема блокаторов РААС было поддержано результатами недавнего проспективного когортного исследования в гетерогенной группе пациентов: отмена иАПФ/сартанов за 24 ч до вмешательства была

ассоциирована со значимым снижением сердечно-сосудистых событий и смертности в течение 30 дней после вмешательства, что нашло свое отражение в рекомендациях [143, 147].

Периоперационное применение другого класса антигипертензивных препаратов — бета-блокаторов было предметом многочисленных исследований и научных дискуссий в течение последних 7–10 лет. По результатам Cochrane обзора с включением 83 РКИ бета-адреноблокаторы не продемонстрировали значимого влияния на общую смертность в первые 30-днев после несердечного вмешательства, однако снижали риск ИМ и периоперационной ФП и ТП [161].

В то же время установлено, что интраоперационная гипотензия на 30% повышает риск развития 30-дневной смертности, на 60% других неблагоприятных событий, особенно МП (67%) и острой дисфункции почек (39%) [219].

Таким образом, пациентам не рекомендуется инициация терапии бета-блокаторами в день операции из-за риска развития гипотензии. В то же время пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, абсолютно показано продолжение терапии, т.к. отмена приводит к выраженным колебаниям АД и может провоцировать нарушения сердечного ритма [220].

Возможность инициации терапии бета-блокаторами в периоперационном периоде рассматривается по показаниям и требует подбора эффективной и безопасной дозы. Кроме того, в последние годы обсуждается целесообразность инициации терапии бета-блокаторами с учетом модифицируемого индекса риска: с низким риском (низкий RCRI или неосложненная АГ) бета-блокаторы не рекомендованы, у пациентов с промежуточным риском (средний RCRI, комбинированные ФР или изолированная ИБС) терапия может рассматриваться, в то время как для пациентов с высоким риском (высокий RCRI или СН) бета-блокаторы имеют значимое преимущество по снижению смертности [220].

Инициация терапии другими классами антигипертензивных лекарственных препаратов (альфа-блокаторы, антагонисты кальция) не рекомендована для профилактики ССО. Крупное международное исследование с участием 10010 пациентов продемонстрировало, что периоперационное назначение клонидина сопровождалось увеличением риска клинически значимой гипотензии и брадикардии [221].

Таким образом, целый ряд исследований подтверждает, что периоперационная гипотензия ассоциирована с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. В случае наличия показаний для назначения иАПФ, бета-блокаторов (ИБС, ХСН) необходима титрация дозы с оценкой эффективности и безопасности.

Таблица 26

Рекомендации по тактике ведения пациентов с СН при выполнении несердечных вмешательств

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
У пациентов с установленной или вероятной СН, которым планируется выполнение несердечного хирургического вмешательства, рекомендована оценка функции ЛЖ с помощью трансторакальной ЭхоКГ и/или определения уровня НУП, если недавно подобное обследование не проводилось.	I	A	[61, 222–224]
Пациенты с устройствами механической поддержки кровообращения, которым необходимо выполнение несердечного хирургического вмешательства, должны в периоперационном периоде наблюдаться мультидисциплинарной командой, включая специалистов по устройствам механической поддержки желудочков.	I	C	[6, 225]
У пациентов с СН, подвергшихся несердечному вмешательству, рекомендуется регулярно оценивать волеимический статус и признаки органной перфузии.	I	C	[6]
Пациентам с установленной СН, которым планируется выполнение несердечного хирургического вмешательства, рекомендовано назначение оптимальной медикаментозной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению СН.	I	A	[226, 227]
Терапию бета-блокаторами у пациентов с СН рекомендовано продолжать непрерывно в периоперационном периоде, в то время как прием дозы иАПФ/АРА/АРНИ утром в день операции может быть пропущен, принимая во внимание уровень АД пациента. Если же иАПФ/АРА/АРНИ принимались непрерывно, необходим тщательный мониторинг показателей гемодинамики пациента и, при необходимости, адекватное возмещение объема жидкости.	I	C	[143, 160]
При отсутствии достаточного времени для титрации дозы в предоперационном периоде назначение высоких доз бета-блокаторов непосредственно перед несердечным хирургическим вмешательством у пациентов с СН не рекомендовано.	III	B	[228]
В послеоперационном периоде препараты для лечения СН (иАПФ/АРА/АРНИ), если они отменялись, должны быть назначены в максимально ранние сроки с учётом клинического состояния пациента.	IIa	C	[7]
Пациентам с СН, принимающим иНГЛТ2, следует их временно отменить перед плановым хирургическим вмешательством по крайней мере за 3 дня до операции.	I	C	[186–188, 206]

Сокращения: АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Периоперационная антигипертензивная терапия — сложная проблема, требующая взвешенной оценки пользы и риска. Безусловно, необходимы дополнительные исследования и мультидисциплинарный подход, предполагающий обсуждение тактики кардиологами, хирургами, анестезиологами и другими специалистами, вовлеченными в процесс лечения конкретного пациента.

6.3. Сердечная недостаточность

Наличие у пациента с планирующимся несердечным хирургическим вмешательством проявлений ХСН требует от клинициста оценки риска с необходимым диагностическим алгоритмом, определения прогноза и лечебной тактики, направленной на компенсацию ХСН и профилактику периоперационных осложнений (табл. 26). У пациентов с декомпенсированной СН не рекомендовано выполнение плановых несердечных операций [214].

Исследование крупной базы данных США по госпитализации (n=21560996) выявило СН у 4,9% (n=1063405) госпитализированных по поводу несердечных хирургических вмешательств. Внутрибольничная периоперационная летальность была чаще среди пациентов с любым диагнозом СН по сравнению с лицами без СН — 4,8% vs 0,78% (P<0,001), а связь между СН и смертностью была наибольшей в небольших больницах. Смертность при острой СН без ХСН составила 8,0%. Среди па-

циентов с ХСН в периоперационном периоде смертность была выше у пациентов с острой декомпенсацией по сравнению со стабильной ХСН (7,8% vs 3,9%, P<0,001). Кроме того, было установлено, что СН ассоциировалась с периоперационной смертностью при всех основных типах хирургических вмешательств, самые высокие показатели смертности отмечались в ортопедической хирургии [229, 230].

Канадское когортное исследование, включавшее 38047 пациентов, перенесших несердечные вмешательства, использовало 3 базы данных, поддерживаемые министерством здравоохранения провинции Альберта. В результате сформированы 4 группы сравнения: 1 — пациенты с неишемической этиологией ХСН (n=7700); 2 — с ишемической этиологией ХСН (n=12249), 3 — ИБС без ХСН (n=13786) и 4 — ФП без ХСН (n=4312). Анализ продемонстрировал достоверно более высокую 30-дневную послеоперационную летальность в группах 1, 2, 4 по сравнению с 3 (p=0,0001) [61]. Также в группах ХСН ишемической и неишемической этиологии достоверно чаще отмечались повторные госпитализации в сравнении с группой ИБС без ХСН (1 группа vs 3, p=0,0001; 2 группа vs 3, p=0,001). Во всех 4 когортах послеоперационная 30-дневная летальность после экстренных и срочных операций была достоверно выше, чем после плановых и амбулаторных. Кроме того, продемонстрировано значение сроков выполнения операции относительно постановки диагноза ССЗ.

Для обеих групп пациентов с ХСН вмешательство в течение 4 нед. после постановки диагноза ассоциировалось с более высоким уровнем летальности по сравнению с операциями, выполненными в сроки >4 нед. после диагностики ХСН (13,2% vs 7,0% для неишемической ХСН ($p=0,0001$); 13,9% vs 7,2% для ХСН ишемической этиологии ($p=0,0001$)). Среди пациентов, перенесших операцию в течение 4 нед. от постановки диагноза ССЗ, в обеих группах с ХСН послеоперационная летальность была в 2 раза выше, чем у пациентов с ИБС [231].

Сходные результаты были ранее опубликованы и по данным крупного американского регистра пациентов старше 65 лет, подвергшихся несердечным вмешательствам. Из 159327 пациентов 29356 были включены в группу ХСН, которая характеризовалась увеличением риска периоперационной летальности на 51% и риска повторной госпитализации на 30% по сравнению с группой ИБС [232].

Таким образом, СН является важным предиктором развития периоперационных осложнений и повышает риск повторных госпитализаций. Особый интерес представляет влияние систолической и диастолической дисфункции ЛЖ на прогноз при выполнении несердечных вмешательств, в свою очередь, имеющиеся по этой проблеме данные противоречивы и дискутабельны.

Так, в ретроспективном исследовании, включавшем 174 пациента с ХСН, которые были стратифицированы по ФВ на 4 группы: >50%, 40–50%, 30–40% и <30%, определялось влияние ФВ на ранние и отдалённые исходы. Выявлены следующие факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами в первые 30 дней после несердечного вмешательства: пожилой возраст (>80 лет), сахарный диабет и значительное снижение ФВ (<30%) [224]. В другом ретроспективном исследовании ($n=557$) оценивались ранние и отдалённые исходы после несердечных вмешательств у пациентов с ФВ >40% и ≤40%: показатели летальности достоверно не отличались. В свою очередь, коэффициент смертности за 1 год составил 1,71 (95% ДИ: 1,5–2,0) для всей когорты, 2,1 (95% ДИ: 1,7–2,6) у пациентов с ФВ ≤40% и 1,4 (95% ДИ: 1,2–1,8) в группе с ФВ >40% ($p<0,01$ для всех 3 сравнений) [233].

По результатам систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2016г и включавшего 13 исследований ($n=3876$), периоперационная диастолическая дисфункция была ассоциирована с отёком лёгких/застойной СН (3 исследования; 996 пациентов), ИМ (3 исследования; 717 пациентов), а также с совокупным исходом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (4 исследования; 1814 пациентов) [234].

В последние годы активно изучаются периоперационные риски в когортах пациентов с ХСН и им-

плантированными устройствами. В 2015г опубликован систематический обзор, целью которого была оценка исходов при выполнении несердечных хирургических вмешательств стабильным пациентам с имплантированными устройствами вспомогательного кровообращения ЛЖ. В обзор включены 7 исследований ($n=161$), размер когорты колебался от 8 до 47 пациентов. 30-дневная послеоперационная летальность варьировала от 6,4 до 16,7%, хотя в 4 исследованиях не сообщалось о смертельных случаях. Формальный количественный метаанализ не был выполнен ввиду небольшой выборки и различных оценочных показателей в результатах исследований. Таким образом, несердечные хирургические вмешательства у пациентов с имплантированными устройствами вспомогательного кровообращения представляются относительно безопасными и выполнимыми у ряда пациентов, однако не вызывает сомнения необходимость дополнительных спланированных исследований со стандартным дизайном и параметрами оценки результативности и безопасности выполнения плановых несердечных вмешательств среди данной группы пациентов ХСН [225].

Диагностический алгоритм обследования пациентов с установленной или подозреваемой СН перед несердечными вмешательствами чётко сформулирован экспертами и включает оценку функции ЛЖ с помощью трансторакальной ЭхоКГ и/или определение уровня НУП [6, 61, 222–224]. Целесообразность применения кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ) для оценки общей функциональной способности у пациентов с ХСН перед несердечным вмешательством не определена и продолжает активно исследоваться [235, 236].

Тактика терапии определяется действующими рекомендациями по лечению пациентов с СН [6, 225]. Оптимальная медикаментозная терапия рекомендована для всех пациентов перед несердечными вмешательствами, также перед вмешательством рассматривается вопрос об имплантации устройств кардиоресинхронизирующей терапии или имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) при наличии показаний.

Особое внимание следует уделять балансу жидкости, поскольку часто требуется инфузия большого объема в периоперационном периоде. Инвазивный мониторинг АД с целью получения дополнительных данных во время несердечного вмешательства часто требуется при выполнении операций промежуточного и высокого риска пациентам с СН. Кроме того, динамические переменные, полученные по кривой АД, полезны для проведения целенаправленной управляемой терапии. Использование более инвазивных инструментов, таких как катетеризация правых отделов сердца или чреспищеводная ЭхоКГ, может рассматриваться в индивидуальном порядке [6].

Таблица 27

Рекомендации по ведению пациентов с болезнями клапанов сердца при выполнении несердечных операций

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Проведение клинического и эхокардиографического обследования рекомендовано у всех пациентов с известным или подозреваемым клапанным пороком сердца, которым предстоит плановое несердечное хирургическое вмешательство среднего или высокого риска.	I	C	[2, 14, 45, 237–239, 240, 241]
У пациентов с впервые выявленным шумом, предполагающим наличие клинически значимой патологии, рекомендовано проведение трансторакальной ЭхоКГ перед несердечным хирургическим вмешательством высокого риска.	I	C	[6, 242]
У пациентов с впервые выявленным шумом, но без других признаков или симптомов сердечно-сосудистой патологии, должна быть обсуждена возможность проведения трансторакальной ЭхоКГ перед несердечным вмешательством умеренного и высокого риска.	IIa	C	[6, 242]
Протезирование аортального клапана рекомендовано у симптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом перед плановой несердечной операцией среднего или высокого риска в том случае, если они не имеют высокого риска неблагоприятных событий во время кардиохирургического вмешательства.	I	B	[6, 92, 94, 237, 238]
Протезирование аортального клапана (ПАК или ТИАК) должно быть рассмотрено у бессимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом перед плановой несердечной операцией высокого риска в том случае, если согласно заключению Сердечной команды (Heart Team), они не имеют высокого риска неблагоприятных событий во время кардиохирургического вмешательства.	IIa	C	[6, 92, 237–239, 243]
Выполнение плановой несердечной хирургической операции низкого или среднего риска должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом без предварительного оперативного лечения аортального стеноза.	IIa	C	[6, 237–239]
Возможность предварительного выполнения ТИАК должна быть оценена консилиумом специалистов для симптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом, которым предстоит выполнение планового несердечного хирургического вмешательства, и которые имеют высокий риск неблагоприятного исхода при стандартном ПАК.	IIa	C	[6, 237, 244, 245]
У пациентов с тяжелым симптомным аортальным стенозом, которым в короткие сроки требуется несердечная операция или кому ТИАК или ПАК выполнить невозможно, баллонная вальвулопластика аортального клапана может быть рассмотрена как "мост" перед несердечной операцией и последующей коррекцией аортального клапана.	IIb	C	[6, 237, 244, 245]
Выполнение плановой несердечной хирургической операции первым этапом должно быть рассмотрено у пациентов с тяжелой аортальной или митральной регургитацией и не имеющих выраженную сердечную недостаточность или дисфункцию ЛЖ.	IIa	C	[6, 237]
У пациентов с симптомной тяжелой или бессимптомной тяжелой аортальной регургитацией и КСР ЛЖ >50 мм или индексированным КСР ЛЖ (КСР ЛЖ/ППТ) >25 мм/м ² (у пациентов с небольшими размерами тела) или ФВ ЛЖ в покое ≤50%, показано оперативное вмешательство на клапане перед плановым несердечным хирургическим вмешательством промежуточного или высокого риска.	I	C	[6, 237]
У пациентов с симптомной тяжелой первичной митральной регургитацией или бессимптомной тяжелой первичной митральной регургитацией при сочетании с дисфункцией ЛЖ (КСР ЛЖ ≥40 мм и/или ФВ ЛЖ ≤60%), клапанное вмешательство (хирургическое или транскатетерное) должно обсуждаться до проведения несердечного хирургического вмешательства промежуточного или высокого риска, если позволяет время.	IIa	C	[6, 237, 246]
У пациентов с тяжелой вторичной митральной регургитацией, с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию (включая сердечную ресинхронизирующую терапию, если она показана), клапанное вмешательство (транскатетерное или хирургическое) должно быть обсуждено перед несердечным вмешательством.	IIa	C	[6, 237, 246]
Чрескожную митральную комиссуротомию или протезирование рекомендовано выполнить пациентам с тяжелым или умеренным симптомным ревматическим митральным стенозом и расчетным СДЛА >50 мм рт.ст. перед плановым несердечным хирургическим вмешательством среднего или высокого риска.	I	C	[6, 237, 247]
При развитии острых тяжелых продолжительных нарушений гемодинамики в случае соответствующего технического обеспечения и наличия подготовленного персонала в периоперационном периоде некардиохирургических вмешательств рекомендуется выполнение чреспищеводной ЭхоКГ.	I	C	[6, 248, 249]
Мониторирование параметров с помощью чреспищеводной ЭхоКГ может рассматриваться у пациентов с повышенным риском развития значительных нарушений гемодинамики во время и после выполнения операций высокого риска.	IIb	C	[6, 248, 249]
Мониторирование параметров с помощью чреспищеводной ЭхоКГ может рассматриваться у пациентов с тяжелыми клапанными пороками сердца во время операций высокого риска, сопровождающихся существенными гемодинамическими изменениями.	IIb	C	[6, 248, 249]

Сокращения: КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ПАК — протезирование аортального клапана, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Особенности терапии ингибиторами АПФ и бета-блокаторами в периоперационном периоде подробно изложены в соответствующем Разделе 6.2 "Артериальная гипертензия". Необходимо подчеркнуть важность мониторинга показателей гемодинамики на фоне продолжения терапии бета-блокаторами и блокаторами РААС. В послеоперационном периоде прием препаратов для лечения СН должен быть возобновлен в максимально короткие сроки с учётом клинического состояния.

6.4. Болезни клапанов сердца

Тяжелые заболевания клапанного аппарата сердца являются клиническим предиктором повышенного риска периоперационных кардиальных осложнений для пациентов во время и после несердечных хирургических вмешательств [250].

Основные этапы ведения пациентов с клапанной патологией перед несердечными хирургическими вмешательствами/несердечными операциями:

1. Определиться с экстренностью несердечной операции.
2. Определиться со степенью тяжести порока, его компенсированностью.
3. Выявить наличие осложнений (ХСН, нарушения ритма, тромбоэмболии, легочная гипертензия (ЛГ)).
4. Рассчитать риск несердечной операции.
5. Определиться с необходимостью оперативной коррекции клапанного порока сердца.
6. При наличии показаний к коррекции клапанного порока сердца рассчитать риск кардиохирургического вмешательства.
7. Определиться с очередностью оперативного вмешательства.
8. Составить предоперационный план профилактики инфекционного эндокардита, профилактики ТЭО и профилактики интраоперационных кровотечений, связанных с приемом АВК, антиагрегантов.

Соблюдение поэтапного ведения пациентов с клапанной патологией перед несердечным хирургическим вмешательством позволит выявить факторы, определяющие риск развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде, к которым относятся вид порока клапана и его тяжесть, выраженность ассоциированных нарушений в работе сердечно-сосудистой системы и связанных с ними повреждений внутренних органов [6, 83, 237, 251]. Совокупность указанных факторов указывает на то, что решение вопроса об оперативном лечении должно быть согласовано мультидисциплинарной группой, в которую входят кардиолог (терапевт), анестезиолог и лечащий врач [237, 238]. Основываясь на полученных при обследовании данных, группа определяет предоперационную тактику, включающую необходимое обследование, медикаментозную подго-

товку, выбор адекватного метода анестезии и интраоперационного мониторинга (табл. 27).

Диагноз заболевания клапанного аппарата сердца должен быть установлен ранее или во время предоперационного обследования. Если заболевание сердца заподозрено на основании симптомов или сердечных шумов, выслушанных при физикальном обследовании, то эхокардиографическое исследование является обязательным методом, который необходимо выполнить больному перед операцией. Если о приобретенном пороке сердца известно, но при этом давность эхокардиографического исследования более года либо меньше, но за этот период времени с момента последней оценки ЭхоКГ произошло значимое изменение клинического статуса или физикального обследования, также необходимо повторить исследование перед несердечным вмешательством.

Периоперационные осложнения включают в себя развитие [6, 83, 92, 237]:

- ИМ;
- гипотонии;
- СН;
- аритмий;
- летального исхода.

Предикторами повышенного риска несердечной хирургии у пациентов с клапанной патологией являются [6, 92, 237]:

- сниженная ФВ ЛЖ;
- размеры ЛЖ;
- сопутствующие заболевания (т.е. ИБС, сахарный диабет, почечная недостаточность);
- отсутствие периоперационного лечения;
- нарушения ритма (ФП, желудочковая тахикардия (ЖТ) и т.д.);
- экстренное несердечное вмешательство.

У пациентов с клапанной патологией до планового несердечного хирургического вмешательства необходимо **оценить вероятность наличия ИБС в следующих случаях** [237, 252, 253]:

- наличие болей в грудной клетке или эквивалентов СК;
- наличие симптомов СН, которые ранее отсутствовали, или снижение ФВ ЛЖ;
- ОКС в анамнезе;
- мужчинам старше 40 лет и женщинам в менопаузе перед оперативным лечением клапанного порока необходимо выполнять КГ.

У пациентов, нуждающихся в срочной или экстренной операции, оценка вероятности ИБС не должна задерживать необходимую несердечную операцию [253, 254].

6.4.1. Митральная регургитация

Периоперационный риск

Риск несердечного хирургического вмешательства у пациентов с хронической недостаточностью ми-

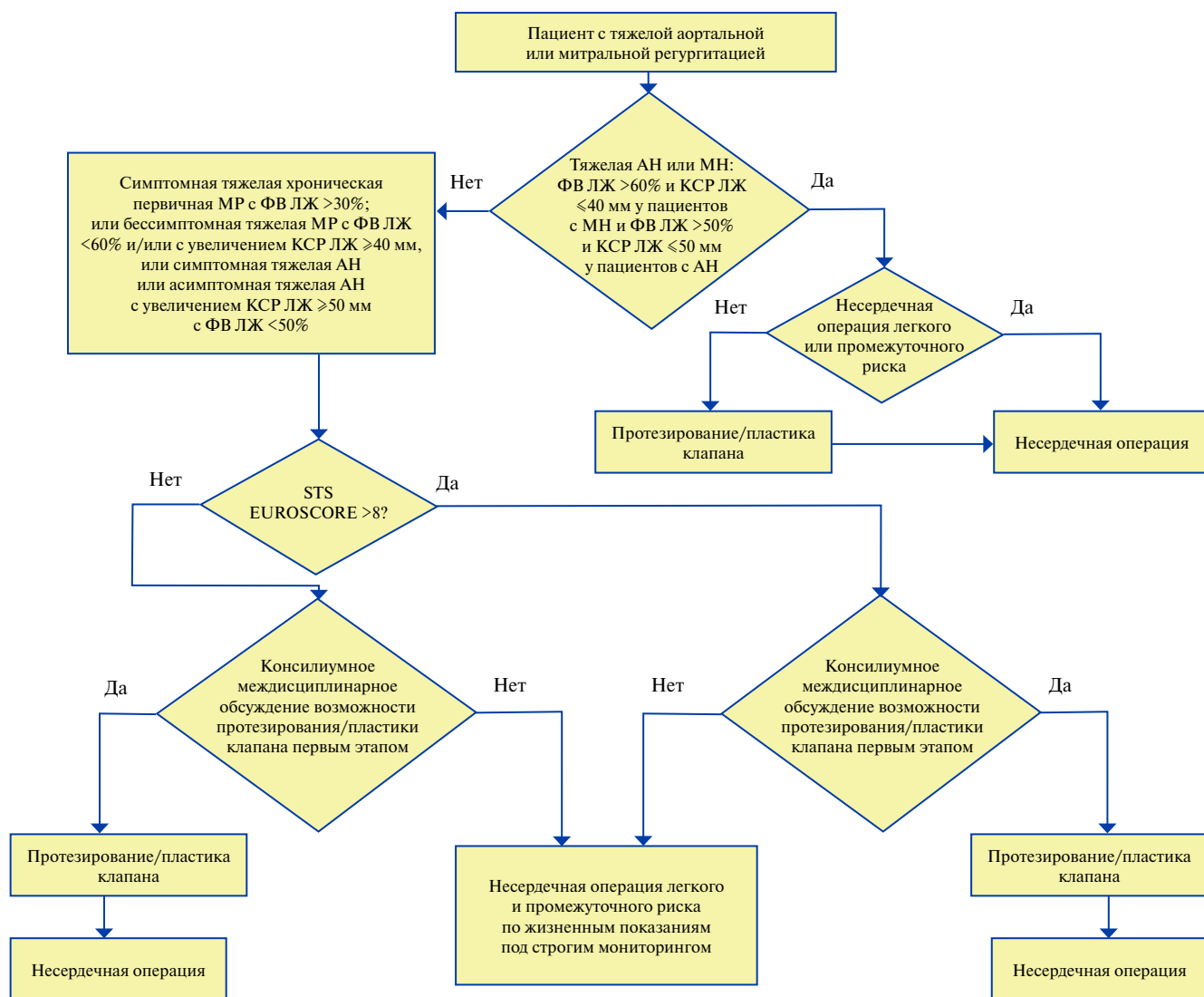


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с тяжелой аортальной и митральной недостаточностью, нуждающихся в несердечной хирургии (Иртюга О.Б. и др. 2021), с модификацией рекомендаций ESC 2021 по клапанной патологии [237, 238].

Сокращения: АН — аортальная недостаточность, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МН — митральная недостаточность, МР — митральная регургитация, ФВ — фракция выброса.

трального клапана зависит от этиологии и тяжести митральной регургитации, а также от выраженности нарушения гемодинамики и клинической компенсации больного.

Ведение пациентов с митральной регургитацией

В связи с тем, что пациенты с митральной регургитацией тяжелой степени имеют высокий риск неблагоприятных периоперационных исходов, этим пациентам должна быть выполнена индивидуальная оценка риска по шкалам EUROSCORE II или STS [45, 94, 237, 255, 256]. Также должна быть проведена оценка типа поражения клапана (первичная или вторичная митральная регургитация) и функции ЛЖ. По результатам междисциплинарной командой должен быть решен вопрос о возможности и необходимости

оперативной коррекции порока перед несердечным хирургическим вмешательством. У пациентов с недостаточностью митрального клапана на риск несердечных хирургических вмешательств также влияют другие заболевания сердца, например, ИБС, в связи с этим желательно выполнение КГ [6, 7, 237, 247].

Хирургическая коррекция недостаточности митрального клапана (пластика или протезирование) показана предпочтительно до плановой несердечной операции промежуточного или высокого риска в следующих ситуациях (табл. 27, рис. 3):

- симптомная тяжелая хроническая первичная митральная регургитация с ФВ >30%;
- бессимптомная тяжелая митральная регургитация с нарушенной систолической функци-

ей ЛЖ (ФВ <60%) и/или увеличением конечно-систолического размера ЛЖ ≥ 45 мм [6, 237];

- при наличии симптомной вторичной митральной регургитации от умеренной до тяжелой и при соответствии критериям оценки сердечно-сосудистых исходов чрескожной имплантации MitralClip у пациентов с СН с функциональной митральной регургитацией (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation), должно быть обсуждено выполнение транскатетерного хирургического лечения перед несердечным хирургическим вмешательством [237, 246].

Тем не менее операция на митральном клапане до несердечной хирургии у этих пациентов не всегда выполнима, т.к. некоторым пациентам показана срочная или экстренная несердечная процедура, у ряда пациентов риск операции на митральном клапане может считаться неприемлемым, кроме того, пациент может отказаться от операции на митральном клапане.

Большинству пациентов с бессимптомным течением тяжелой митральной недостаточности может быть выполнена срочная или плановая несердечная операция с приемлемым риском с адекватным интраоперационным и послеоперационным лечением [237, 248, 257, 258]. Особое внимание необходимо уделять контролю постнагрузки на ЛЖ и балансу жидкости, т.к. эти факторы могут влиять на тяжесть митральной регургитации (особенно функциональной).

Для пациентов с первичной недостаточностью митрального клапана следует предварительно поддерживать или уменьшать преднагрузку на ЛЖ, поддерживать внутрисосудистый объем, избегая при этом перегрузки жидкостью, следует избегать чрезмерной системной постнагрузки. У пациентов с митральной регургитацией следует избегать заметного повышения АД, т.к. они могут увеличить регургитацию на клапане. При наличии СН требуется тщательный подбор дозы диуретиков и снижение постнагрузки для улучшения гемодинамического статуса во время операции [248, 258, 259].

6.4.2. Аортальная регургитация

Периоперационный риск

Риск несердечной хирургии у пациентов с хронической аортальной недостаточностью зависит от тяжести и этиологии порока, степени гемодинамической и клинической компенсации, а также от уровня риска процедуры.

Ведение пациентов с аортальной регургитацией

В связи с тем, что пациенты с аортальной недостаточностью тяжелой степени имеют высокий риск несердечной хирургии, они должны быть выявлены до операции. Этим пациентам должно быть проведено соответствующее лечение, а также выполнена ин-

дивидуальная оценка риска перед несердечной операцией. У пациентов с недостаточностью аортального клапана на риск несердечной хирургии также влияют другие заболевания сердца, такие как ИБС [6, 7, 237, 247].

Протезирование или пластика аортального клапана показаны предпочтительно до плановой несердечной операции со средним или высоким риском в следующих ситуациях (рис. 3):

- симптомная тяжелая хроническая аортальная регургитация;
- бессимптомная хроническая аортальная регургитация с ФВ ЛЖ <50% и/или с увеличением конечно-систолического размера ЛЖ ≥ 50 мм.

В случае расширения корня аорты или восходящего отдела аорты по данным ЭхоКГ, пациентам должна быть выполнена МСКТ грудного и брюшного отделов аорты с контрастированием и ЭКГ синхронизацией.

Тем не менее операция на аортальном клапане до несердечной хирургии у этих пациентов не всегда выполнима, т.к. некоторым пациентам показана срочная или экстренная несердечная процедура, у ряда пациентов риск операции на аортальном клапане может считаться неприемлемым, кроме того, пациент может отказаться от операции на аортальном клапане.

Большинству пациентов с бессимптомным течением тяжелой аортальной недостаточности может быть выполнена срочная или плановая несердечная операция с приемлемым риском, с адекватным интраоперационным и послеоперационным лечением.

Во время несердечной операции пациенту необходимо поддерживать ЧСС, поскольку увеличение общего диастолического времени, связанное с брадикардией, может резко увеличить регургитацию на аортальном клапане, что может вызвать декомпенсацию СН; постнагрузка должна контролироваться; и преднагрузка должна поддерживаться или уменьшаться по мере необходимости для поддержания адекватного внутрисосудистого объема без ускорения перегрузки жидкостью, принимая во внимание увеличенные объемы ЛЖ и его комплаенс. У пациентов с прогрессирующей аортальной регургитацией следует избегать заметного повышения системного АД, поскольку это может привести к уменьшению сердечного выброса. Пациенты с СН и аортальной регургитацией нуждаются в диуретиках и снижении постнагрузки, для оптимизации объема жидкости в организме перед операцией на сердце [258].

6.4.3. Аортальный стеноз

Периоперационный риск

Риск несердечной хирургии у пациентов с аортальным стенозом зависит от тяжести стеноза, наличия симптомов заболевания и сопутствующих ФР

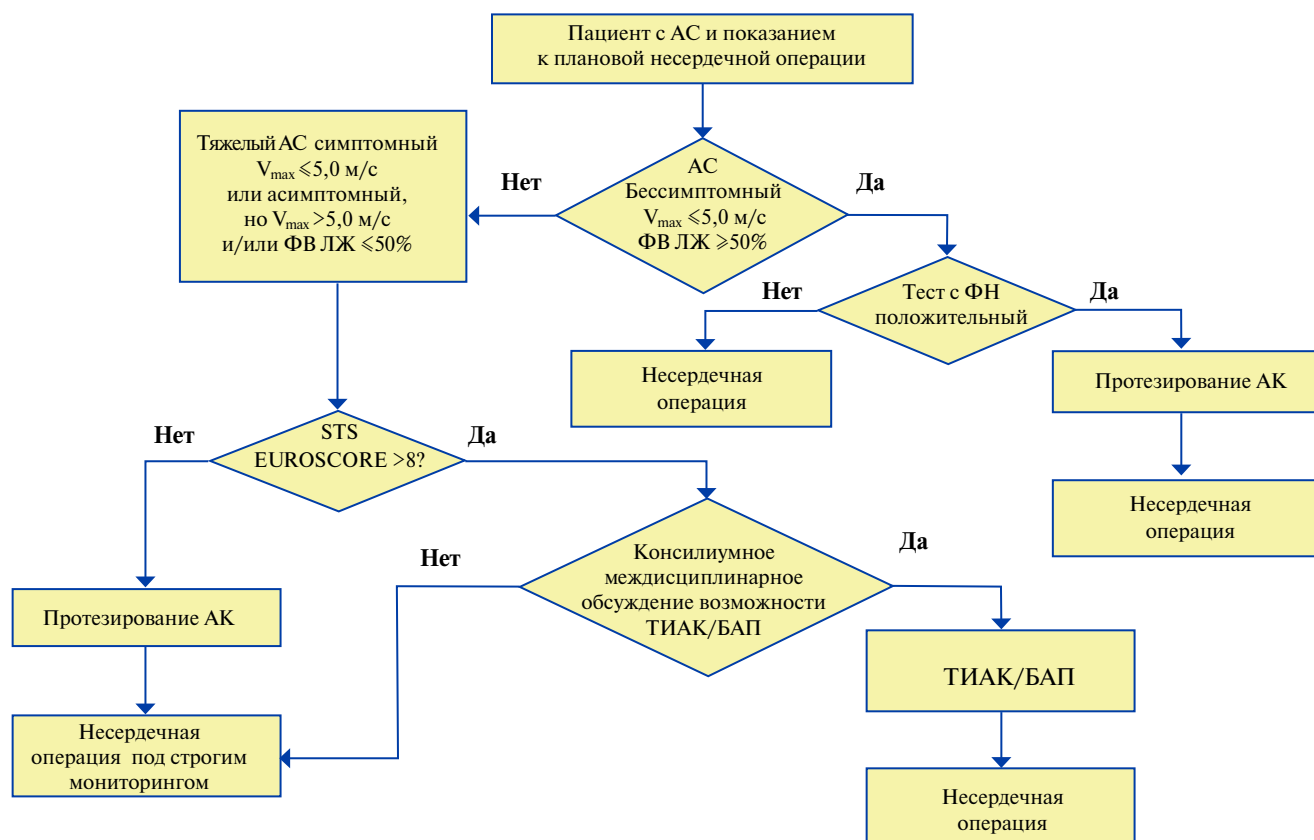


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с тяжелым аортальным стенозом, нуждающихся в плановой несердечной хирургии (Иртюга О. Б. и др. 2021), с модификацией рекомендаций ESC 2021 по клапанной патологии [237, 238].

Сокращения: АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, БАП — баллонная ангиопластика, ЛЖ — левый желудочек, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, V_{max} — максимальная скорость на аортальном клапане.

(ИБС, сопутствующая митральная недостаточность, ЛГ) [94, 239]. Риск также зависит от вида самой несердечной операции. Небольшие операции под местной анестезией имеют меньший риск [95].

Риск кардиальных осложнений у пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших несердечную хирургию, составляет 10–30%. Тяжелый симптомный аортальный стеноз является значительным ФР развития послеоперационного ИМ или СН, а также предиктором 30-дневной и долгосрочной смертности после несердечных хирургических вмешательств [260].

Пациенты с аортальным стенозом умеренной или тяжелой степени имеют склонность к кровотечениям из-за приобретенного синдрома фон Виллебранда, который может увеличить риск, связанный с несердечной хирургией. В некоторых случаях требуется стресс-ЭхоКГ или радионуклидное стресс-тестирование бессимптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом для уточнения его выраженности.

Предоперационное ведение

Плановые хирургические вмешательства умеренного риска с соответствующим интраоперационным

мониторингом и послеоперационным гемодинамическим мониторингом (манометрия правых отделов сердца и/или интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ) возможно выполнить пациентам с бессимптомным тяжелым аортальным стенозом с приемлемым риском осложнений [6, 7, 92, 94, 237].

Пациентам с наличием показаний к протезированию аортального клапана по поводу стеноза рекомендовано отложить плановую несердечную операцию [94, 237]. Замена аортального клапана ассоциируется со снижением внутрибольничной и 30-дневной смертности среди пациентов с аортальным стенозом, подлежащих несердечным хирургическим вмешательствам среднего и высокого риска [261]. В случае несердечного вмешательства высокого риска может быть рассмотрено выполнение баллонной вальвулопластики перед несердечным вмешательством [94].

Тем не менее операция на аортальном клапане до несердечной хирургии у этих пациентов не всегда выполнима, т.к. некоторым пациентам показана срочная или экстренная несердечная процедура, у ряда пациентов риск операции на аортальном клапане может считаться неприемлемым, кроме того,

кардии следует избегать, учитывая риск ишемии миокарда, СН и аритмий. Таким образом, методы анестезии должны быть адаптированы для поддержания адекватного системного сосудистого сопротивления.

Эти принципы применяются до и во время хирургического вмешательства, а также в течение 48–72 ч послеоперационного периода, когда могут произойти значительные сдвиги внутрисосудистого объема в зависимости от типа хирургической процедуры.

6.4.4. Митральный стеноз

Предоперационная оценка риска

Бессимптомные пациенты с легким (площадь отверстия $>1,5 \text{ см}^2$) митральным стенозом и митральным стенозом от умеренного до тяжелого (площадь отверстия $\leq 1,5 \text{ см}^2$) при отсутствии ЛГ (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) $<50 \text{ мм рт.ст.}$) и/или ФП не имеют повышенного риска при выполнении несердечных операций [6]. В то же время симптомные пациенты с митральным стенозом при отсутствии адекватного лечения имеют значительный риск осложнений при выполнении несердечных операций.

Бессимптомным пациентам с тяжелой степенью стеноза митрального клапана перед несердечной операцией рекомендовано (рис. 5) [6, 237, 247]:

- выполнение чрескожной баллонной митральной комиссуротомии при благоприятной анатомии перед проведением плановой несердечной операции среднего или высокого риска;
- пациентам, которым невозможно выполнить чрескожную баллонную митральную комиссуротомию, возможно проведение плановой несердечной операции с соответствующим интраоперационным и послеоперационным гемодинамическим мониторингом и лечением.

Симптомным пациентам с тяжелым митральным стенозом или пациентам с СДЛА $>50 \text{ мм рт.ст.}$ рекомендовано выполнение коррекции порока митрального клапана перед плановой несердечной операцией при высоком риске несердечного вмешательства [237].

Периоперационное ведение

Пациентам с некорригированным тяжелым стенозом митрального клапана при проведении несердечной операции необходимо соблюдать следующие рекомендации [6, 237, 247]:

- адекватный контроль сердечного ритма — следует не допускать развития тахикардии, поскольку это может привести к снижению сердечного выброса, увеличению трансмитрального градиента и, возможно, застойным явлениям в легких. У пациентов с ФП частота сокращений желудочков должна хорошо контролироваться до плановой операции;
- тщательный контроль за объемом циркулирующей крови. Необходимо контролировать и поддер-

живать легочное венозное давление (т.е. давление заклинивания легочной артерии) — необходимое для поддержания адекватного сердечного выброса, но достаточно низкое во избежание развития отека легких. Мониторинг давления в правых отделах сердца имеет важное значение для управления состоянием объема крови;

- поддержание системного сосудистого сопротивления, поскольку внезапное, вызванное лекарственными средствами, снижение системного сосудистого сопротивления может привести к гипотонии;
- избегать выраженных изменений легочного сосудистого сопротивления, т.к. нарастание ЛГ (например, из-за артериальной гипоксемии) может привести к декомпенсации правого желудочка (ПЖ);
- избегать использования эпидуральной и спинальной анестезии, поскольку в условиях низкого сердечного выброса, имеющего фиксированный митральным стенозом характер, вазоплегия может привести к фатальной артериальной гипотонии.

6.4.5. Послеоперационный период

Необходимо выделить следующие ключевые положения в обеспечении раннего послеоперационного периода несердечных вмешательств у пациентов с пороками клапанного аппарата сердца:

- адекватный состоянию больного мониторинг;
- поддержание стабильной гемодинамики, при необходимости продолжение интенсивной терапии синдрома малого сердечного выброса и кардиогенного отека легких;
- предупреждение гиперволемии и перегрузки сердца преднагрузкой;
- достижение эффективной анальгезии;
- предупреждение развития гипотермии.

У пациентов с тяжелыми пороками клапанного аппарата сердца после несердечных вмешательств промежуточного и высокого риска кардиальных осложнений желательно продолжать мониторинг гемодинамики в течение 24 ч после вмешательства. Крайне важно понимать, что вследствие комплексного характера нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, при оценке состояния у этих пациентов недостаточно опираться только на клинические показатели и уровень АД. Интегральными маркерами адекватности гемодинамики в данных случаях служат показатели доставки и потребления кислорода. Об ухудшении состояния свидетельствует снижение сатурации венозной крови $<65\%$, а у пациентов с выраженной дооперационной ХСН — менее исходных значений. В пользу декомпенсации гемодинамики будет говорить уровень лактата $>2 \text{ ммоль/л}$ и дальнейшее повышение этого показателя. В случае развития декомпенсации должна быть выполнена трансторакальная ЭхоКГ для контроля состояния клапанного аппарата,

СДЛА, адекватности преднагрузки, сократимости ЛЖ [226].

При тяжелых пороках клапанного аппарата с высоким риском развития кардиогенного отека легких — митральном стенозе, митральной недостаточности, стенозе аортального клапана и аортальной недостаточности особое внимание следует уделять предупреждению гипervолемии и объемной перегрузки сердца и малого круга. О развитии такой неблагоприятной ситуации будет свидетельствовать появление признаков интерстициального застоя на рентгенограмме легких и ЭхоКГ-признаки, такие как рост давления в легочной артерии, увеличение степени регургитации на трехстворчатом и митральном клапанах, увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ. В послеоперационном периоде необходимо не только стремиться к поддержанию нулевого жидкостного баланса, но и попытаться компенсировать гипervолемию, допущенную на этапе вмешательства. Для решения этой задачи можно использовать постоянную инфузию фуросемида в дозе 1–5 мг/ч.

Метаанализ, выполненный на основе базы данных Cochrane, показал возможность значимого снижения частоты развития ИМ в послеоперационном периоде при использовании эпидуральной анальгезии в сравнении с внутривенно вводимыми опиоидами.

6.5. Нарушения ритма сердца

Наличие сопутствующих нарушений ритма сердца может повлиять на течение периоперационного периода и особенности реабилитации пациентов, в т.ч. учитывая психологический фактор стресса и возможный вегетативный дисбаланс на фоне хирургического вмешательства.

В плановых ситуациях, когда в ходе предоперационной подготовки выявляются нарушения ритма, не сопровождающиеся нарушением гемодинамики, как правило, хирургическое вмешательство выполняется в установленные сроки. В периоперационном периоде также нередко выявляются бессимптомные аритмии, также, в большинстве случаев, не требующие отмены запланированного хирургического вмешательства. Выявление жизнеугрожающих нарушений ритма требует незамедлительной реакции и быстрого купирования с помощью медикаментозной терапии или электрической кардиоверсии, при этом начало оперативного вмешательства возможно только после устранения аритмии.

Всем пациентам при наличии аритмического анамнеза следует проводить тщательную клиническую оценку жалоб/симптомов, регистрацию ЭКГ, определение уровня электролитов, а при необходимости и других диагностических методов. Прием антиаритмических препаратов обычно не прекращается.

6.5.1. Суправентрикулярные аритмии

Суправентрикулярная экстрасистолия, как правило, не требует терапевтических вмешательств. Из суправентрикулярных тахикардий (СВТ) наиболее важное клиническое значение имеют АВ-узловая тахикардия и АВ тахикардия при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ). Данные нарушения ритма встречаются в 0,9–3% случаев в общей популяции [262]. Как правило, если подобные симптомные СВТ рецидивируют часто и выявляются до плановой операции, хирургическое вмешательство рекомендуется отложить, и пациенты в большинстве случаев направляются на радиочастотную катетерную абляцию, которая позволяет достичь устойчивого эффекта и прекращения приступов аритмии. Если дебют СВТ происходит в периоперационном периоде, необходимо устранить все возможные факторы, усугубляющие аритмию, такие как дыхательная недостаточность, нарушение электролитного и кислотно-щелочного баланса. Для купирования тахикардии в отдельных случаях может использоваться маневр Вальсальвы и другие вагусные пробы, или внутривенное введение аденозина [263].

В случае часто рецидивирующей СВТ в периоперационном периоде могут быть использованы бета-блокаторы, антагонисты кальция или амиодарон, но с учетом профиля безопасности данных препаратов. При выборе средств для анестезии у пациентов с синдромом ВПУ и высоким риском развития ФП необходимо также учитывать возможность быстрого антеградного АВ проведения с участием дополнительного пути, что может сопровождаться развитием жизнеопасных нарушений ритма, включая фибрилляцию желудочков. Рекомендовано избегать факторов, увеличивающих уровень симпатической активности, таких как тревога и стресс перед операцией, неконтролируемый болевой синдром, стрессовый ответ в ходе интубации и последствия гиповолемии [264]. Из антиаритмических средств следует исключить дигоксин и верапамил и, кроме того, минимизировать назначение вазопрессоров, если это возможно, чтобы избежать ускорения проведения по дополнительному пути и инициации ре-энтри тахикардии. Преимущество имеет плановая эпидуральная анестезия с сегментарной блокадой на различных уровнях, что позволяет достичь стабилизации гемодинамики и адекватного уровня послеоперационной анальгезии [265]. При обеспечении общей анестезии тиопентан безопасен, но предпочтительнее использовать пропофол, т.к. он не влияет на рефрактерный период дополнительного пути проведения у пациентов с синдромом ВПУ. Атропин, гликопирролат и кетамин вызывают тахикардию, поэтому их следует избегать. Изофлуран и севофлуран не влияют на проводимость АВ-узла и обеспечивают оптимальный гемодинамический статус. Фентанил также

Таблица 28

**Рекомендации по ведению пациентов с суправентрикулярными нарушениями ритма
с запланированными несердечными хирургическими вмешательствами [6]**

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Наджелудочковые аритмии			
Пациентам, получающим антиаритмическую терапию по поводу СВТ, рекомендовано продолжить прием препаратов в периоперационном периоде.	I	C	[273–275]
Абляцию следует рассматривать у симптомных пациентов с рецидивирующими или персистирующими СВТ (на фоне оптимальной медикаментозной терапии) перед несердечными хирургическими вмешательствами высокого риска.	Ila	B	
Гемодинамически значимая ФП			
У пациентов с ФП, имеющих острое или прогрессивно ухудшающееся нарушение гемодинамики перед предстоящей несердечной операцией, рекомендована неотложная электрическая кардиоверсия.	I	B	
У пациентов с ФП и нестабильной гемодинамикой для неотложной медикаментозной кардиоверсии можно рассмотреть введение амиодарона.	Ilb	B	

Сокращения: СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий.

обладает достаточным профилем безопасности и не нарушает стабильность гемодинамики. Векуроний и рокуроний являются кардиостабильными миорелаксантами, которые предпочтительнее панкурония и атракурия [265, 266]. Неостигмин замедляет АВ проводимость, может способствовать ускорению проведения по дополнительному пути и тем самым спровоцировать ФП с высокой частотой желудочкового ответа. В подобной ситуации перспективно применение новых миорелаксантов, таких как цисатракуриум, мивакуриум, которые имеют лучший профиль безопасности [266]. При нестабильной гемодинамике у пациентов с ФП и быстрым желудочковым ответом с участием дополнительного пути проведения показана немедленная кардиоверсия с мощностью 150–200 Дж (двухфазный дефибриллятор). Необходимо помнить, что в периоперационном периоде даже у бессимптомного пациента с анамнезом синдрома ВПВ могут развиваться аритмии, поэтому необходим тщательный контроль клинического статуса и длительный мониторинг [267–270].

6.5.2. ФП

ФП ассоциируется с повышением риска неблагоприятных исходов, главным образом за счет риска тромбоэмболий. Ведение пациентов осуществляется в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [271]. Тем не менее достоверно оценить влияние ФП на развитие осложнений в периоперационном периоде не представляется возможным. Пациентам с ФП рекомендовано продолжать ранее назначенную антиаритмическую терапию, с ранним возобновлением ее в послеоперационном периоде [264]. У пациентов с частыми симптомными пароксизмами ФП предпочтительно отсрочить плановое оперативное вмешательство и рассмотреть выполнение радиочастотной абляции ФП с последующим направлением на хирургическое вмешательство через 2–3 мес. В случае выполнения экстренных

операций рекомендован контроль ритма и ЧСС с помощью медикаментозной терапии либо выполнение электрической кардиоверсии при условии нестабильной гемодинамики (табл. 28).

Развитие ФП впервые в послеоперационном периоде наиболее часто происходит после выполнения оперативных вмешательств на легких, пищеводе и средостении (12–44%) [272]. В подобных ситуациях есть вероятность более тяжелого течения послеоперационного периода и увеличения длительности госпитализации, в т.ч. пребывания в отделении интенсивной терапии. Профилактическая терапия бета-блокаторами, амиодароном или блокаторами кальциевых каналов может быть рекомендована в отдельных случаях (только у пациентов высокого риска), с предварительной оценкой соотношения "риск/польза", учитывая профиль безопасности и потенциальное лекарственное взаимодействие при назначении антиаритмической терапии. Рекомендации по контролю ритма у пациентов с ФП в послеоперационном периоде не отличаются от общепринятой тактики, когда кардиоверсия выполняется в случае дестабилизации гемодинамики. Кроме того, предпочтение электрической кардиоверсии следует отдавать и в случаях, когда наблюдается плохая переносимость медикаментозной антиаритмической терапии или симптомы ФП сохраняются свыше 48 ч. Тем не менее, согласно данным большинства клинических наблюдений, наиболее часто послеоперационная ФП купируется самостоятельно или на фоне фармакотерапии в течение первых двух суток от начала симптомов.

Ведение пациентов с ТП в периоперационном периоде не отличается от принципов терапии ФП, но нужно помнить, что эффективность катетерной абляции значительно выше и достигает 95–96% при типичном ТП, поэтому предпочтительно устранить аритмию до направления на плановую операцию. В случае экстренных вмешательств кардиоверсия

может также потребоваться для купирования устойчивого гемодинамически значимого ТП с последующим контролем ритма с помощью бета-блокаторов и амиодарона. Антикоагулянтная поддержка и сроки ее инициации в периоперационном периоде определяются с учетом индивидуального тромбоэмболического риска (Раздел 5.2).

6.5.3. Желудочковые аритмии

Нет данных, свидетельствующих о том, что наличие изолированных желудочковых экстрасистол или неустойчивой мономорфной ЖТ существенно влияет на исход при выполнении несердечных хирургических вмешательств. Вместе с тем частая желудочковая экстрасистолия (>10–20% от общего числа сокращений) может неблагоприятно влиять на прогноз даже в отсутствии заболеваний сердца [276–278]. Хотя подобных исследований у пациентов, которым предстоит несердечные операции, не существует. В целом лечение желудочковых нарушений ритма должно проводиться по существующим рекомендациям [279].

Клинические проявления желудочковых тахикардий могут существенно различаться — от отсутствия жалоб до чувства сердцебиения, дискомфорта в груди, загрудинной боли, удушья, головокружения, пресинкопальных и синкопальных состояний, полной остановки кровообращения. Учащенное сердцебиение, предобморочное состояние/обмороки и семейный анамнез внезапной смерти — три наиболее важных признака, которые требуют тщательного сбора анамнеза и дополнительного обследования.

Рутинное обследование пациентов с подозрением на желудочковые нарушения ритма, помимо стандартного объективного осмотра, аускультации и оценки пульса, включает выполнение ЭКГ в 12-ти отведениях, ЭхоКГ и нагрузочные тесты по показаниям. Кроме того, необходима оценка лабораторных данных с целью исключения обратимых причин нарушений ритма (анемический синдром, дисбаланс электролитов, расстройства тиреоидного обмена и т.д.). Магнитно-резонансную томографию сердца или компьютерную томографию следует рассматривать в качестве диагностического метода у пациентов с желудочковыми аритмиями, если ЭхоКГ не позволяет точно оценить функцию ЛЖ и ПЖ и/или структурные изменения.

Основные принципы назначения медикаментозной антиаритмической терапии при желудочковой эктопии у пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ регламентируются действующими клиническими рекомендациями МЗ РФ [279].

Отдельно рассматривается лечение устойчивой ЖТ в различных клинических ситуациях:

Устойчивая мономорфная ЖТ. Вне зависимости от причины, устойчивая мономорфная ЖТ, сопро-

вождающаяся нарушениями гемодинамики, должна быть незамедлительно купирована с помощью электрической кардиоверсии. В случае стабильной гемодинамики может быть рассмотрено внутривенное введение амиодарона. Амиодарон используется также, если при ЖТ с нарушениями гемодинамики электрическая кардиоверсия была неэффективна или не может быть выполнена по каким-либо причинам.

Устойчивая полиморфная ЖТ. При нарушениях гемодинамики устойчивая полиморфная ЖТ должна быть купирована с помощью электрической кардиоверсии. У пациентов с рецидивирующей полиморфной ЖТ для лечения и предупреждения повторных эпизодов должны быть использованы бета-адреноблокаторы, особенно если возможной причиной ЖТ является ишемия миокарда. При отсутствии синдрома удлиненного QT для лечения также может использоваться внутривенное введение амиодарона.

Синдром удлиненного интервала QT. Удлинение интервала QT может быть врожденным (генетическим) или приобретенным. Наиболее грозными проявлениями синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) являются полиморфная ЖТ (torsades de pointes), внезапная аритмическая смерть, развитие синкопальных состояний. Наличие на ЭКГ LQTS значительно осложняет периоперационное ведение пациента [280].

Периоперационное ведение пациентов с *приобретенным LQTS* основывается на устранении возможных триггеров, включая влияние фармакотерапии или немедикаментозных факторов, потенциально способных увеличивать продолжительность QT интервала [280]. Следует корректировать электролитные нарушения в периоперационном периоде, особенно гипокалиемию (рекомендовано поддерживать концентрацию на уровне >4,5 ммоль/л) [281]. Возможно назначение магния сульфата (2 г в/в) с целью укорочения QT интервала и стабилизации мембраны кардиомиоцитов, а также уменьшения риска развития ранней желудочковой экстрасистолии, способной провоцировать Torsades de Pointes у данной группы пациентов. При развитии полиморфной ЖТ необходима экстренная электрическая кардиоверсия. В случае брадиказисной ЖТ у пациентов с LQTS может быть полезна временная кардиостимуляция и применение техники "overdrive pacing" (с частотой стимуляции 90 в мин) [282]. С подобной целью также может быть рекомендована инфузия изопроterenоло, оказывающего эффект ускорения.

Важным условием является адекватный послеоперационный уход за пациентами, включая контроль болевого синдрома и предотвращение воздействия триггеров аритмии (особенно громких звуков). На протяжении всего периоперационного периода рекомендовано проводить мониторинг QT интервала

Таблица 29

Рекомендации по периоперационному ведению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
У пациентов с рецидивирующей симптомной мономорфной устойчивой субстрат-ассоциированной ЖТ (несмотря на оптимальную медикаментозную терапию) рекомендована катетерная абляция перед проведением планового несердечного хирургического вмешательства.	I	B	[284–286]
Инициация антиаритмической терапии у бессимптомных пациентов с мономорфной желудочковой экстрасистолей в периоперационном периоде не рекомендована.	III	A	

Сокращение: ЖТ — желудочковая тахикардия.

на ЭКГ, а при наличии имплантированного ИКД следует выполнить внеплановое программирование устройства с целью оценки записей статистики и контроля основных параметров после операции, а также для восстановления исходных настроек электротерапии [283].

Тактика ведения пациентов с желудочковыми нарушениями ритма в периоперационном периоде представлена в таблице 29 [6].

6.5.4. Брадиаритмии

Если в ходе обследования перед плановым хирургическим вмешательством у пациента выявляются тяжелые симптомные брадиаритмии за счет остановки синусового узла или далеко зашедшей блокады АВ-проведения при отсутствии потенциально корригируемых причин, рекомендовано выполнение плановой имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) с последующим решением вопроса о сроках переноса несердечной операции.

Брадиаритмии и блокады проведения, впервые развившиеся в периоперационном периоде, обычно возможно корректировать с помощью медикаментозной терапии, но может возникнуть необходимость в проведении временной кардиостимуляции [287, 288]. Временная кардиостимуляция в периоперационном периоде должна быть ограничена пациентами, которым требуется неотложное хирургическое вмешательство на фоне гемодинамически значимой брадикардии (несмотря на внутривенное введение хронотропных медикаментов) или при наличии замещающих эпизодов желудочковых тахикардий во время продолжительных пауз ритма [6]. Профилактическое использование кардиостимуляции перед несердечным хирургическим вмешательством не рекомендовано. Следует избегать медикаментов, увеличивающих риск брадикардии и замедляющих АВ проведение (к примеру, бета-блокаторы, дигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин, амиодарон).

Во всех случаях развития брадикардии и блокады проведения рекомендовано мониторинговое наблюдение на протяжении всего периоперационного периода.

Периоперационные сложности ведения общей анестезии у пациентов с брадиаритмиями могут быть

обусловлены несколькими причинами: ингаляционные анестетики и опиаты способствуют усугублению брадикардии и замедлению АВ проводимости, кроме того, хирургическая травма может сопровождаться повышением парасимпатического тонуса и снижением активности работы синусового узла. Хотя брадиаритмии, вызванные как лекарственными средствами, так и особенностями хирургического вмешательства, обычно корригируются медикаментозно применением холинолитических средств (атропин, гликопирролат) или симпатомиметиками (адреналин, изопроterenол), проведение временной трансвенозной кардиостимуляции является более надежным и должно применяться при наличии показаний. Также в ряде случаев лекарственные препараты могут вызывать чрезмерную тахикардию и обладать проаритмогенным действием, учитывая, что их эффект не всегда является быстро обратимым. Если АВ-проведение не нарушено и доступна чреспищеводная стимуляция, данный метод предпочтительнее, чем медикаменты для лечения синусовой брадикардии и узлового ритма. Лекарственно-устойчивые клинически значимые брадиаритмии всегда следует лечить с помощью внешней (чреспищеводной или чрескожной) или внутренней (трансовенозной или эпикардиальной) стимуляции с целью стабилизации гемодинамики.

6.5.5. Имплантированные устройства

Пациенты с имплантированными постоянным ЭКС, ресинхронизирующим устройством (СРТ), ИКД имеют потенциальные периоперационные риски. Во всех случаях перед планированием несердечного хирургического вмешательства у пациентов с имплантированными электронными устройствами требуется взаимодействие команды, включая оперирующего хирурга, кардиолога и специалиста, осуществляющего контроль работы ЭКС/СРТ/ИКД с целью оптимизации предоперационной подготовки и согласования дальнейшей тактики ведения [283, 289]. Необходима предоперационная оценка параметров работы устройства и контрольное программирование как минимум в течение 12 мес. до хирургического вмешательства для пациентов с ЭКС или в пределах последних 6 мес. для пациентов с ИКД,

если нет подозрения на нарушение работы устройства (в т.ч. с помощью удаленного мониторинга работы имплантированных устройств) [6]. Во всех случаях перед хирургическим вмешательством при проведении контрольного программирования имплантированного устройства необходимо определение следующих параметров:

1. Тип устройства;
2. Производитель и модель;
3. Зависимость пациента от устройства;
4. Срок службы батареи;
5. Общее количество трансвенозных и внутрисердечных электродов, в т.ч. после предыдущих имплантаций;
6. Режим стимуляции;
7. Базовая частота стимуляции;
8. Определение параметров сенсинга, импеданса электрода и порога стимуляции;
9. Анализ программ детекции тахикардий и электроотерапии в ИКД/СРТ.

При использовании в ходе оперативного вмешательства электрокоагуляции возможны следующие ситуации:

- а) ингибирование кардиостимуляции у ЭКС-зависимых пациентов;
- б) немотивированные срабатывания устройства у пациентов с ИКД;
- в) риск прямого механического воздействия с повреждением аппарата и/или электродов [290].

Наибольшее значение имеют следующие факторы [291]:

1. Объем и область оперативного вмешательства.

Вероятность электромагнитной интерференции намного выше для процедур, проводимых на расстоянии <15 см от места локализации имплантированного устройства. Операции на нижних отделах брюшной полости и конечностях практически не имеют подобного риска.

2. Основной сердечный ритм.

Только часть пациентов с кардиостимуляторами полностью жизненно зависят от антибрадикардической стимуляции (на фоне желудочковой асистолии). В большинстве случаев свой собственный ритм сохранен в некоторой степени, поэтому риски/последствия возможной ингибиции работы устройства являются менее выраженными.

3. Тип устройства и параметры программирования.

Так, имплантированные устройства с униполярными электродами или униполярным режимом стимуляции имеют более высокую вероятность возникновения помех по сравнению с биполярным режимом. Необоснованное увеличение частоты стимуляции может регистрироваться в устройствах, которые имеют датчики активности. Имплантируемые устройства, у которых есть минутные датчики вентри-

ляции (некоторые ЭКС и ИКД, производимые Sorin и Boston Scientific), имеют возможность увеличивать ЧСС, отслеживая увеличение минутного объема. В то же время в ходе искусственной вентилиации легких на операции существует риск значительного увеличения частоты стимуляции, что может ошибочно расцениваться как ЖТ. Применение магнита исключает эту опцию в случае кардиостимуляторов, тогда как в аппаратах ИКД (производства Sorin и Boston Scientific) необходимо предварительно провести коррекцию программируемых параметров.

4. Тип используемого электрокаутера в хирургии.

Электромагнитные помехи более часто встречаются при использовании униполярной электрокоагуляции, поэтому для таких пациентов предпочтительнее использовать биполярные каутеры. В случае применения униполярной электрокоагуляции индифферентный электрод следует размещать как можно дальше от имплантированного устройства (как правило, на поверхности бедра). Рекомендуется использовать короткие (<5 секунд) аппликации с 5-секундными перерывами между воздействиями [291, 292].

Для нивелирования влияний электромагнитной интерференции перед выполнением хирургического вмешательства с применением электрохирургической техники рекомендуется перевод ЭКС в асинхронный режим стимуляции [293]. Для большинства моделей ЭКС данной цели можно достичь путем размещения магнита над корпусом устройства [281]. У пациентов с ИКД и СРТ необходимо отключить алгоритмы детекции и лечения тахикардии с целью избегания необоснованных шоков. Кроме этого, рекомендовано отключить функцию частотной адаптации, повысить чувствительность, амплитуду (до заводских установок), увеличить длительность импульса (до 1,0 мс). Все современные модели ИКД реагируют на аппликацию магнита путем ингибирования антитахикардической терапии, в то время как кардиостимуляция остается интактной. Другой способ деактивации электроотерапии ИКД посредством программирования требует телеметрии и обеспечения оборудования для неотложной кардиоверсии на весь период, пока не будет осуществлена повторная активация устройства [6]. В дальнейшем, при проведении хирургического вмешательства, рекомендовано постоянно мониторировать ЭКГ, а также проводить повторный опрос устройства до и после операции с целью контроля его работы. Восстановление прежних настроек стимуляции и электроотерапии должно происходить перед переводом пациента в отделение реанимации.

Наружная кардиоверсия/дефибрилляция в ходе оперативного вмешательства может приводить к нарушению алгоритмов стимуляции сердца и, как результат, к автоматическому переводу устройства с за-

Таблица 30

Рекомендации по ведению пациентов с брадиаритмиями и имплантированными электронными устройствами

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с брадиаритмиями и наличием показаний для имплантации ЭКС следует отложить выполнение несердечного вмешательства и рассмотреть ее проведение.	Ila	C
У пациентов с временно деактивированными ИКД рекомендован ЭКГ мониторинг на протяжении всего хода несердечной операции, а также наблюдение квалифицированными специалистами в периоперационном периоде с целью раннего выявления нарушений ритма и своевременной их коррекции. У пациентов высокого риска (ЭКС-зависимых или имеющих имплантированный ИКД) или при возможном затруднении доступа к грудной клетке в ходе хирургической операции, во всех случаях рекомендовано размещение накожных электродов ЭКС/дефибриллятора перед началом внесердечного вмешательства.	I	C
Всем пациентам с имплантированными электронными устройствами, которым проводилось программирование перед началом хирургической операции, рекомендовано контрольное программирование и оценка статуса устройства как можно раньше в послеоперационном периоде.	I	C
У пациентов высокого риска (ЭКС-зависимых или имеющих имплантированный ИКД) перед несердечным вмешательством с использованием электрохирургической техники с высокой вероятностью электромагнитной интерференции (к примеру, в умбиликальной зоне), рекомендовано контрольное программирование устройства с внесением необходимых коррекций непосредственно перед началом операции.	Ila	C

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор.

программированных индивидуальных параметров работы на стандартные параметры (заводские установки). Кроме этого, зарегистрированы случаи повреждения корпуса и/или коннектора устройства. При проведении кардиоверсии/дефибрилляции рекомендуется накладывать наружные электроды как можно дальше от корпуса устройства и не использовать переднезаднее положение электродов.

Радиотерапия, чрескожная электрическая стимуляция нервов, стимуляция спинного мозга, проведение пластических процедур также могут вызвать нарушения работы устройств. Их проведение необходимо минимизировать у пейсмекер-зависимых пациентов и лиц с имплантированными ИКД и СРТ. Проведение вышеописанных процедур должно осуществляться прерывистым способом, с минимально возможной мощностью, в биполярном режиме, под постоянным мониторингом ЭКГ. Кроме того, проведение лучевой терапии требует предварительного экранирования корпуса ЭКС.

Трансуретральная резекция при аденоме простаты, гастро- и колоноскопия, бронхиальная эндоскопия, электромиелография, литотрипсия, ионофорез, фотодинамическая терапия и дентальные процедуры, как правило, не вызывают нарушения работы имплантированных устройств. Тем не менее необходимо проводить непрерывное мониторинг ЭКГ в процессе процедуры. При проведении литотрипсии расстояние от фокуса направленного луча аппарата до корпуса устройства должно быть не меньше 15 см.

При наличии имплантированных регистраторов ритма (особенно если они не имеют функции удаленного мониторинга и не отправляют периодически события на интернет-сервер) следует в дооперационном периоде выгрузить статистику из памяти устройства перед началом операции (имеющей риск электромагнитной интерференции или при располо-

жении операционного поля близко к корпусу устройства), чтобы избежать ложной диагностики аритмий или регистрации шумов и помех, а также предупреждения переполнения памяти [6].

Основные принципы и рекомендации по периоперационному ведению пациентов с имплантированными устройствами изложены в таблице 30 [6].

6.6. Легочная гипертензия

ЛГ гемодинамически определяется как среднее давление в легочной артерии по данным катетеризации правых отделов сердца ≥ 20 мм рт.ст. [294]. Классификация ЛГ включает пациентов с легочной АГ (ЛАГ) (группа I), пациентов с ЛГ вследствие болезни левого сердца (группа II), пациентов с ЛГ вследствие хронического заболевания легких и/или гипоксии (группа III), пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ (группа IV) и пациентов с ЛГ с многофакторными механизмами (группа V) [294, 295]. Основные рекомендации по периоперационной тактике ведения пациентов с ЛАГ представлены в таблице 31.

Летальность при несердечных операциях среди пациентов с ЛАГ стабильно высока и составляет от 3,5% до 7% [299–301]. Смерть чаще всего вызвана развитием правожелудочковой СН и обычно наступает в течение 48 ч после процедуры (Price LC, 2010). Основные периоперационные осложнения включают дыхательную недостаточность, правожелудочковую СН и/или перегрузку объемом, развитие нарушений ритма сердца, нестабильность гемодинамики, острое повреждение почек и ишемию миокарда [296].

При оценке периоперационного риска у пациентов с ЛАГ следует учитывать факторы, связанные с пациентом и хирургическим вмешательством (табл. 32) [297].

Таблица 31

Рекомендации для пациентов с ЛАГ при несердечных операциях (адаптировано из [6])

Рекомендация	Класс	Уровень	Ссылка
Рекомендуется продолжить базовую терапию ЛАГ в периоперационном периоде.	I	C	[294, 295]
Рекомендуется послеоперационный мониторинг гемодинамики у пациентов с тяжелой ЛАГ не менее 24 ч.	I	C	[296, 297]
В случае прогрессирования правожелудочковой СН в послеоперационном периоде у пациентов с ЛАГ рекомендуется оптимизировать дозу диуретика и, при необходимости, начать внутривенное введение аналогов простагличина под руководством врача, имеющего опыт в лечении ЛАГ.	I	C	[296, 297]
В соответствии с гемодинамическим статусом пациента следует рассматривать сосудорасширяющие препараты (добутамин, милринон, левосимендан), которые увеличивают сердечный выброс и снижают легочное сосудистое сопротивление.	Ila	C	[294, 297, 298]

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, СН — сердечная недостаточность.

Таблица 32

Факторы, связанные с пациентом и хирургическим вмешательством, которые следует учитывать при оценке периоперационного риска у пациентов с ЛАГ

Факторы, связанные с пациентом	Факторы, связанные с оперативным вмешательством
— 2 функциональный класс — уменьшение расстояния в тесте 6-минутной ходьбы — ишемическая болезнь сердца — перенесенная ТЭЛА — хроническая почечная недостаточность — тяжелая дисфункция ПЖ	— экстренное хирургическое вмешательство — длительность анестезии >3 ч — интраоперационная потребность в вазопрессорах

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Предоперационная подготовка

Предлагаются некоторые общие рекомендации по предоперационному обследованию пациентов с ЛГ [6, 298, 302, 303]:

— минимальное предоперационное обследование включает:

- лабораторную диагностику (обязательна оценка уровня гемоглобина, почечной функции, уровня НУП);
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- при необходимости катетеризацию правых отделов сердца;

— пациентам с ЛАГ необходимо оптимизировать терапию до операции. Базовая терапия ЛАГ-специфическими препаратами (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, простаноиды) не прекращается и проводится в соответствии с рекомендациями по лечению ЛГ [294, 295];

— всесторонняя оценка междисциплинарной командой с привлечением специалиста по ЛГ;

— предусмотреть возможность перевода пациента в периоперационном периоде на ингаляционную или парентеральную терапию простаноидами, т.к. резкое прекращение приема пероральных легочных вазодилататоров может вызвать декомпенсацию ЛГ вплоть до летального исхода;

— заранее спланировать хирургическое вмешательство и обсудить минимизацию времени опера-

ции. Предпочтительнее оперативное вмешательство делать в учреждении, имеющем опыт оказания помощи пациентам с ЛГ;

— до оперативного вмешательства следует решить вопрос, является ли пациент кандидатом на экстракорпоральную мембранную оксигенацию. В некоторых случаях оно может использоваться в качестве моста к восстановлению (или трансплантации) в условиях периоперационного гемодинамического коллапса;

— определить особые обстоятельства, которые следует принимать во внимание (например, акушерская помощь), необходимость привлечения профильных специалистов в данной области.

Интраоперационное ведение

Базовый интраоперационный мониторинг (ЭКГ, сатурация, мониторинг АД и т.п.) можно считать достаточным для небольших оперативных вмешательств при 2 функциональном классе; в остальных случаях и при 3 функциональном классе следует рассмотреть возможность расширенного мониторинга (инвазивный мониторинг давления в легочной артерии, чреспищеводная ЭхоКГ) [304].

Убедительных доказательств, подтверждающих преимущества каких-либо конкретных методов анестезии, на настоящий момент не существует [298]. Однако евразийские рекомендации кардиологов при проведении хирургических вмешательств у пациентов с ЛАГ рекомендуют эпидуральную анестезию в качестве первого выбора (класс IIa, уровень C) [295]. Использование местной или регио-

Таблица 33

Рекомендации по оценке функции почек, оценке риска и профилактике ОПП у пациентов перед несердечными операциями

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
ОПП			
Определить функциональное состояние почек, рассчитав рСКФ по формуле СКD-EPI, если пациент в стабильном состоянии.	I	B	[307]
Если пациент в нестабильном состоянии, ориентироваться на уровень креатинина сыворотки крови в динамике.	I	B	[308, 309]
Если в инструкции к препарату рекомендуется дозу корректировать по СКФ, то коррекцию дозы препарата проводить по формуле СКD-EPI, если по клиренсу креатинина, то использовать формулу Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault).	I	C	[307, 310]
Для оценки сердечно-сосудистого и "почечного" риска в дополнение к рСКФ необходимо оценить наличие и выраженность альбуминурии (протеинурии).	IIa	B	[311–315]
До оперативного вмешательства оценить состояние гидратации, объем циркулирующей плазмы и восполнить ее, для чего в отсутствии геморрагического шока предпочтительно использовать изотонические растворы кристаллоидов, не допуская перегрузки объемом.	I	C	[316–318]
До оперативного вмешательства оценить лекарственную терапию, обратив внимание на потенциально нефротоксичные препараты.	I	C	[308, 315, 319]
У пациентов с высоким риском развития ОПП не использовать диуретики для стимуляции диуреза, при развившемся ОПП эффективность петлевых диуретиков сомнительна, за исключением экстренных случаев лечения отека легких.	I	B	[320–324]
У пациентов с высоким риском развития или развившимся ОПП не использовать допамин для стимуляции диуреза.	I	A	[321, 325]
Контраст-индуцированная ОПП			
Для диагностики контраст-индуцированной ОПП целесообразно использовать систему классификации ОПП (KDIGO, 2012).	I	C	[326–330]
Перед процедурой с использованием рентген-контрастных средств рекомендуется оценить риск развития контраст-индуцированной ОПП и провести обследование функции почек. Риск значительно увеличивается при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² .	I	C	[331–333]
У пациентов с факторами риска развития контраст-индуцированной ОПП рекомендуется использовать изо-осмолярные или низко-осмолярные йодсодержащие рентген-контрастные средства*.	I	A	[332, 333]

Примечание: * — Клинические рекомендации научного общества нефрологов России по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии размещены на сайте (nogl.ru).

Сокращения: ОПП — острое почечное повреждение, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

нарной анестезии может устранить необходимость в искусственной вентиляции легких.

Крайне важно поддерживать функцию ПЖ и избегать провоцирующих событий, которые могли бы вызвать легочную вазоконстрикцию (увеличение постнагрузки ПЖ) или системную гипотензию (снижение перфузии ПЖ) [303].

Периоперационные факторы, повышающие легочное сосудистое сопротивление [298]: гипоксия и гиперкапния (вследствие седации, анальгезии, задержки интубации), ацидоз (вторичный по отношению к гиповолемии, инфекции, снижению сердечного выброса), гипотермия (вызванная холодными внутривенными жидкостями или низкой температурой окружающей среды), ателектаз и гиперинфляция (дыхательный объем, положительное давление конца выхода), выброс катехоламинов (боль, неадекватная анестезия, тревога), использование ряда лекарственных препаратов (альфа-адреномиметики).

Следует избегать введения больших объемов жидкости (особенно холодной), поскольку повышенная преднагрузка ухудшает потребление кислорода ПЖ [296].

Ингаляционный оксид азота (или ингаляционные простаноиды) могут быть использованы для быстрого снижения постнагрузки ПЖ у пациентов с тяжелой ЛГ и острой декомпенсацией [305].

В абдоминальной хирургии открытые вмешательства предпочтительнее лапароскопических, учитывая негативное влияние высокого внутрибрюшного давления на легочное сосудистое сопротивление (через изменение механики дыхания и гиперкапнию) и нагрузку на ПЖ [296].

Послеоперационный период

Наиболее частыми причинами смерти в послеоперационном периоде являются развитие дыхательной недостаточности (60%) и ПЖ недостаточности (50%) [298].

Предпочтительным местом послеоперационного лечения пациентов с ЛГ является отделение интенсивной терапии [306]. Необходимо обеспечить пациенту адекватное обезболивание, включая региональную анестезию и неопиоидные препараты [296].

Поддержание системного давления с помощью вазопрессоров и инотропов имеет первостепенное

Таблица 34

Стадии ОПП [326, 327]

Стадия	Уровень креатинина сыворотки крови	Объем выделенной мочи
1	повышение креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л или в 1,5–1,9 раза выше исходного	$<0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч
2	в 2–2,9 раза выше исходного	$<0,5$ мл/кг/ч за ≥ 12 ч
3	в 3 раза и выше исходного или повышение $>353,6$ мкмоль/л, или начало заместительной почечной терапии, или у пациентов моложе 18 лет снижение СКФ <35 мл/мин/1,73 м ²	$<0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 35

Стадии ХБП [339, 340]

Стадия	Характеристика функции почек	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3a	Умеренно сниженная	45–59
C3b	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 36

Градация альбуминурии [340]

A1	A2	A3	A4
Оптимальная или повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10 –29 мг/сут.	30–299 мг/сут.	300–1999* мг/сут.	$\geq 2000^{**}$ мг/сут.

Примечание: * — соответствует суточной протеинурии $\geq 0,5$ г; ** — соответствует суточной протеинурии $\geq 3,5$ г.

значение. Необходимо избегать введения больших объемов жидкости [302, 303, 305].

Терапия легочными вазодилататорами должна быть продолжена и постепенно возвращена к дооперационному режиму пациента [305].

Развитие в послеоперационном периоде предсердных тахикардий является неблагоприятным маркером правожелудочковой недостаточности и ФР летального исхода. Препаратом выбора в таких ситуациях является амиодарон. Использование бета-блокаторов следует избегать, поскольку они плохо переносятся этими пациентами. Если синусовый ритм не удастся восстановить, для контроля ЧСС следует рассмотреть использование дигоксина [298]. Послеоперационные осложнения, такие как кровотечение и инфекция, должны быстро контролироваться и лечиться.

6.7. Болезни почек

Наличие патологии почек как при сниженной, так и при сохранной функции почек повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [334–336]. Сформулирована концепция кардиоренального синдрома [337], которая получила развитие в консенсусе по кардиоренальному синдрому

Американской ассоциации сердца (Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association) (2019) [338]. По данным крупных регистров, ОПП развивается примерно у 1% пациентов, подвергнутых несердечным операциям, при этом риск смерти возрастает в 8 раз [308, 319]. В этой связи оценка состояния почек необходима перед выполнением хирургического вмешательства (табл. 33).

ОПП определяется как [326, 327]:

- увеличение креатинина сыворотки $\geq 26,5$ мкмоль/л на протяжении 48 ч;
- увеличение креатинина сыворотки $\geq 1,5$ раз от базального на протяжении 7 сут.;
- диурез $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч.

Деление ОПП на стадии представлено в таблице 34.

Острая болезнь почек определяется как увеличение креатинина сыворотки $\geq 1,5$ раз от базального в промежутке от >7 сут. до 3 мес. или маркеров повреждения почек (протеинурия, гематурия и др.) на протяжении <3 мес. [309, 326].

ХБП определяется как нарушения структуры или функции почек продолжительностью >3 мес., влияющие на здоровье [339, 340]. Помимо нарушения

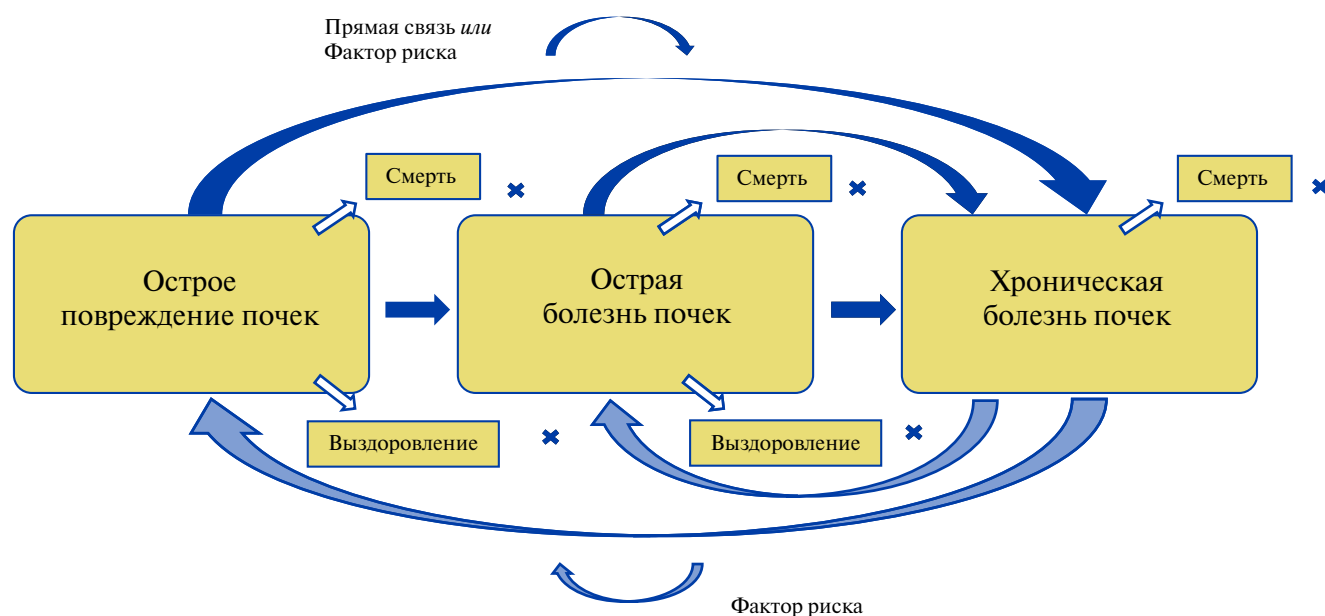


Рис. 6. Почечный континуум.

Примечание: континуум может начинаться с острой болезни почек. Шутов А. М. и соавт. Архив внутренней медицины. 2021;2:94-7.

структуры учитывается наличие маркеров повреждения почек (протеинурия, гематурия). Деление ХБП на стадии по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) представлено в таблице 35, индексация по уровню альбуминурии в таблице 36.

Возможно развитие острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек (ОПП на ХБП). Согласно современным представлениям ОПП, острая болезнь почек и ХБП взаимно связаны между собой и являются частями "почечного континуума" (рис. 6).

Целью оценки состояния почек перед несердечными оперативными вмешательствами являются:

1. Принятие решения о возможности выполнения оперативного вмешательства, его объеме и прогнозирование возможных осложнений при наличии у пациента патологии почек.
2. Предотвращение развития ОПП, острой болезни почек и, следовательно, в перспективе ХБП.
3. Коррекция дозы или отмена лекарственных препаратов с учетом функционального состояния почек.
4. Возможность использования заместительной почечной терапии, если в послеоперационном периоде разовьется ОПП.

При стабильном состоянии пациента для оценки функционального состояния почек целесообразно использовать формулу Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [307]. Для подбора дозы препаратов у пациента с ХБП следует руководствоваться инструкцией к лекарственному препарату, если в инструкции речь идет о клиренсе креатинина, то используется формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) [310]. Если го-

ворится о СКФ, то формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [307] или ранее использовавшаяся в клинических исследованиях формула Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [341]. Все указанные формулы доступны как приложения (калькуляторы) к электронным устройствам на сайтах KDIGO (kdigo.org) и РКО (scardio.ru).

Изменение функционального состояния почек в послеоперационном периоде необходимо оценивать по динамике креатинина сыворотки крови, частота и сроки определения должны определяться индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Для диагностики ОПП необходимо исследование уровня креатинина перед операцией, далее как минимум через 48 ч и на 7 сут. после оперативного вмешательства. У госпитализированных пациентов с высоким риском ОПП требуется измерять креатинин ежедневно, а у пациентов в критическом состоянии кроме того мониторировать объем выделяемой мочи (почасовой диурез) [327, 328]. При отсутствии показаний для катетеризации мочевого пузыря сбор мочи и подсчет почасового диуреза затруднен, тем не менее эксперты ERA-EDTA считают, что почасовой диурез может быть рассчитан на основании измерения объема мочи, выделенного за определенный промежуток времени [329].

Развитие острого повреждения почек возможно как *de novo*, так и на фоне ХБП, которая предрасполагает к развитию острого повреждения почек ("ОПП на ХБП"). Следует иметь в виду возможность госпитализации пациента с ОПП, развившимся на догоспитальном этапе.

При неизвестном до операции уровне креатинина допускается использование расчетного креатинина (базального), соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м² [326, 342], однако такой подход не позволяет при отсутствии анамнеза дифференцировать ОПП от ХБП.

Вероятность развития ОПП у пациентов возможно оценить до проведения хирургического вмешательства, при этом модифицируемые ФР можно устранить, а планируемые вмешательства, если позволяет клиническая ситуация, — отложить, отменить или изменить объем и характер вмешательства, чтобы снизить риск развития ОПП.

К предикторам развития ОПП после несердечных хирургических вмешательств относят: возраст >56 лет, мужской пол, застойную СН, асцит, АГ, неотложные вмешательства и вмешательства на органах брюшной полости, предоперационное повышение креатинина, сахарный диабет. Разработан индекс риска развития ОПП у пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству, на основании данных American College of Surgeons — National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP). Индекс основан на результатах лечения 150 тыс. пациентов [308]. Однако указанная шкала не получила широкого клинического распространения в связи с исключением пациентов, подвергавшихся акушерским, офтальмологическим, урологическим, ортопедическим и сосудистым вмешательствам, более того она не была валидирована в крупных клинических исследованиях.

Цель ранней диагностики ОПП на 1 стадии — предотвратить развитие 2 и 3 стадий ОПП. Чем тяжелей ОПП, тем выше внутригоспитальная летальность и выше риск формирования ХБП, а следовательно, выше в отдаленном периоде риск сердечно-сосудистой и общей смертности. Возможности профилактики заключаются в исключении потенциально нефротоксичных препаратов и обеспечении адекватной гидратации.

Роль биомаркеров повреждения почек в последние годы активно обсуждается, но пока недостаточно убедительных данных для включения их в повседневную клиническую практику [343].

Все более широкое распространение получают диагностические и лечебные методы с использованием рентгеноконтрастных средств (РКС), применение которых может вести к развитию контраст-индуцированной ОПП (КИ-ОПП) [388]. Эксперты KDIGO, ERA-EDTA предлагают использовать для диагностики КИ-ОПП стандартные критерии острого повреждения почек ("контраст индуцированное ОПП" вместо "контраст-индуцированная нефропатия") [309, 329]. В 2020г Американским колледжем радиологии и Национальным фондом почек было выпущено совместное Положение по использованию РКС, в котором предложено отказаться от тра-

диционного термина контраст-индуцированная нефропатия, поскольку он вводит в заблуждение относительно роли контраста, который часто является "свидетелем", но не "виновником" развития ОПП. Предложено использовать термин контраст-ассоциированное ОПП, который используют в случаях, когда предполагается связь с введением контраста, но нельзя исключить другие причины ОПП. Термин контраст-индуцированная ОПП предлагается применять, когда все другие причины ОПП кроме РКС исключены [344].

Для прогнозирования развития контраст-индуцированной ОПП необходимо оценивать ФР (возраст >75 лет, заболевание почек в анамнезе, сахарный диабет, известное или подозреваемое ОПП, гиповолемия, дегидратация, нестабильная гемодинамика, гипотензия, шок, тяжелая ХСН (NYHA класс 3–4), низкая ФВ ЛЖ, ИМ (<24 ч), множественная миелома, анемия, применение нефротоксических препаратов) и факторы, обусловленные особенностями процедуры (большой объем оперативного вмешательства, внутриаартериальное введение контраста, повторное использование РКС в течение 24 ч, применение высоко-осмолярных РКС, осложнения при предыдущем применении РКС) [328, 330].

Для профилактики развития КИ-ОПП предложен ряд стратегий: минимизация объема РКС, использование гипо- и изоосмолярных РКС, гидратация пациента физиологическим раствором или бикарбонатом натрия. Доказательства использования с профилактической целью N-ацетилцистеина остаются неубедительными [344].

Для оценки риска развития ОПП при несердечных оперативных вмешательствах возможно использование несложной шкалы SPARK (табл. 37) (Simple postoperative AKI risk) [315].

Наличие ХБП или ОПП свидетельствует о повышении ССР. Знание функционального состояния почек позволит в предоперационном периоде определиться с дозами лекарственных препаратов, исключив, по возможности, потенциально нефротоксичные препараты, оценить состояние гидратации, исключив гиповолемию, определиться с тактикой оперативного вмешательства и ведения больного в послеоперационном периоде, что позволит снизить риск развития ОПП, которое предрасполагает к кардиальным осложнениям при несердечных хирургических вмешательствах.

6.8. Респираторные болезни

Респираторные осложнения являются одними из самых частых при несердечной хирургии и выявляются почти у 5% пациентов [360]. Появление таких осложнений повышает раннюю послеоперационную смертность, частоту переводов в палату интенсивной терапии и длительность госпитализации [368].

Таблица 37

Шкала SPARK (Simple postoperative AKI risk)

Факторы риска	Баллы
Возраст (годы)	
<40	0
≥40 и <60	6
≥60 и <80	9
≥80	13
рСКФ (мл/мин/1,73 м²)	
≥60	0
≥45 и <60	8
≥30 и <45	15
≥15 и <30	22
Альбуминурия (тест полоски ≥1+)	6
Пол	
Женщина	0
Мужчина	8
Предполагаемая продолжительность хирургического вмешательства (часы)	х5
Экстренная операция	7
Сахарный диабет	4
Прием блокаторов РААС	6
Гипоальбуминемия (<3,5 г/дл)	8
Анемия (<12 г/дл у женщин, <13 г/дл у мужчин)	4
Гипонатриемия (<135 ммоль/л)	3
Класс А: <20 баллов, риск ОПП <2%, риск критического ОПП* <2%	
Класс В: 20–39 баллов, риск ОПП ≥2%, риск критического ОПП* <2%	
Класс С: 40–59 баллов, риск ОПП ≥10%, риск критического ОПП* ≥2%	
Класс D: ≥60 баллов, риск ОПП ≥20%, риск критического ОПП* ≥10%	

Примечание: * — критическое ОПП: ОПП ≥2 стадии, или смерть при развитии ОПП, или начало заместительной почечной терапии на протяжении 90 дней.

Сокращения: ОПП — острое почечное повреждение, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 38

Рекомендации по подготовке к несердечной операции у пациентов с респираторными болезнями

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Респираторные болезни могут увеличить риски сердечно-сосудистых заболеваний, включая периоперационный период.	Ila	B	[345–350]
Перед хирургическим вмешательством необходимо провести адекватное лечение респираторных и сердечных заболеваний с учетом коморбидности и рисков, связанных с приемом медикаментов.	I	C	[347, 351–356]
Для оценки риска периоперационных респираторных осложнений можно использовать специализированные шкалы.	Ila	B	[357–359]
У асимптомных пациентов проведение рутинной спирометрии и рентгенографии легких нецелесообразно.	III	B	[360, 361]
Использование реабилитационных программ, профилактического приема муколитиков, респираторной физиотерапии, эпидуральной анестезии, гемодинамической терапии позволяет снизить частоту респираторных осложнений.	I	B	[360]
При положительном результате на вирус SARS-CoV-2 рекомендуется отложить плановую операцию до исчезновения признаков инфекции и не менее чем до 4–8 нед.	I	B	[348, 362–364]
После вакцинации против COVID-19 рекомендуется отложить плановую операцию на 2 нед.	Ilb	B	[365]
Лечение обструктивного апноэ сна с помощью CPAP-терапии может снизить частоту респираторных и сердечно-сосудистых событий, сократить длительность госпитализации.	I	B	[346, 361, 366, 367]

Среди респираторных осложнений чаще встречаются дыхательная недостаточность, плевральный выпот, ателектазы и заметно реже бронхиальная обструкция, пневмоторакс, аспирационный пневмонит, респираторный дистресс-синдром [368, 369]. Обычно осложнения развиваются на 2–6 сут. после операции

и ассоциируются со значительным повышением риска госпитальной смертности. Почти в каждом четвертом случае респираторные осложнения сочетаются с сердечными. Рекомендации по периоперационной тактике ведения пациентов с респираторными заболеваниями представлены в таблице 38.

Для оценки риска постоперационных респираторных осложнений разработана специализированная шкала ARISCAT, которая лучше разграничивала группы риска респираторных осложнений (С-статистика 0,71) в сравнительном исследовании 29 моделей [358, 370].

У пациентов с заболеваниями легких респираторные осложнения преобладают, частота которых составляет 6–8% [369, 371]. Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких, обструктивное апноэ сна увеличивают риск периоперационных осложнений, длительность госпитализации и смертность при несердечных вмешательствах, особенно при торакальных и абдоминальных [345, 357, 371].

В то же время не доказано, что рутинное использование спирометрии и рентгенографии легких у асимптомных пациентов влияет на риски периоперационных осложнений [360, 361].

Заболевания легких могут быть связаны с увеличением частоты ССЗ и, соответственно, периоперационных рисков. Например, среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких помимо легочного сердца значительно повышен риск заболеваний сердца, в т.ч. СК в 8,2 раза, ИМ в 2,7 раза, СН в 2,6 раза, аритмий в 1,9 раза [346]. Кроме того, сочетание сердечно-сосудистых и респираторных болезней повышает общую смертность [370].

Существует дефицит исследований по оценке влияния респираторных болезней на периоперационные ССР у пациентов с несердечными операциями.

Поскольку дисфункция легких, дыхательная недостаточность и гипоксемия способны негативно повлиять на течение болезней сердца, целесообразно провести адекватное лечение респираторных заболеваний с учетом коморбидности [347].

Бактериальную инфекцию устраняют с помощью антибиотиков по крайней мере за 10 сут. до операции. Следует учитывать, что макролиды, фторхинолоны (особенно моксифлоксацин и левофлоксацин) вызывают удлинение интервала QT, особенно при наличии других ФР (заболевания сердца, прием ряда лекарственных препаратов, электролитные нарушения, гипоксемия, гипогликемия), с развитием жизнеопасной желудочковой аритмии [351–353].

Лечение бронхиальной обструкции с помощью бета₂-агонистов и холинолитиков, особенно в больших дозах, повышает риск тахикардий, особенно ФП, у предрасположенных пациентов [354–356].

С другой стороны, препараты с бета-блокирующим эффектом (бета-блокаторы, карведилол, пропафенон) способны негативно повлиять на лабильную бронхиальную обструкцию у пациентов с астмой или синдромом "бронхиальная астма-хроническая обструктивная болезнь легких".

Нестероидные противовоспалительные препараты, используемые для контроля боли, могут спровоцировать обострение астмы у предрасположенных пациентов, наряду с повышенными рисками гастроинтестинальных повреждений и внутрисосудистых тромбозов.

Наличие заболеваний респираторной системы требует повышенного внимания при использовании наркотических анальгетиков и седативных препаратов, контроля обеспечения кислородом.

Показано снижение риска респираторных осложнений почти на 25% при использовании реабилитационных программ, профилактического приема муколитиков, послеоперационной длительной вентиляции с положительным давлением, респираторной физиотерапии, эпидуральной анестезии, гемодинамической терапии [360].

Коронавирусная инфекция COVID-19 повышает риск периоперационных осложнений (дыхательная недостаточность, пневмония, легочная эмболия, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис/шок, острое повреждение почек, остановка сердца) и смертность в 7 и 9 раз, соответственно [348]. В исследовании COVIDSurg у половины пациентов с периоперационной коронавирусной инфекцией после операции регистрировались легочные осложнения с высокой смертностью [362].

Поэтому в период коронавирусной пандемии всем пациентам, независимо от наличия симптомов, проводят тест на определение антигена с помощью полимеразной цепной реакции и при положительном результате рекомендуют отложить плановую операцию, чтобы избежать периоперационных осложнений и риска инфицирования медицинского персонала [362, 372].

Повышенный риск постоперационных осложнений может сохраняться в течение 7–8 нед. после перенесенной инфекции COVID-19, особенно в первые 4 нед. [362, 373, 374]. В исследовании COVIDSurg 30-суточная послеоперационная смертность составила 4,1, 3,9, 3,6 и 1,5% в период 0–2, 3–4, 5–6 и ≥7 нед. после диагноза коронавирусной инфекции [362]. Наблюдение за пациентами после коронавирусной инфекции показало, что риск больших сердечно-сосудистых событий, развившихся у 12% пациентов в течение 30 сут. после операции, снижался с увеличением времени с момента установления диагноза COVID-19 в период 1–7 мес. [374].

Серьезную проблему представляет повышение почти в 2 раза венозных тромбозов у пациентов с недавней коронавирусной инфекцией [375].

В редких случаях инфекции COVID-19 и после вакцинации аденовирусными и РНК вакцинами возможно появление миокардита, обычно нетяжелого [376]. С учетом времени возникновения осложнений вакцинации хирургическое вмешательство

Таблица 39

Рекомендации по подготовке к несердечной операции у пациентов с психическими расстройствами

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Психические факторы риска ассоциируются с возрастанием частоты и повышением тяжести сердечно-сосудистых болезней.	Ila	B	[377–381]
Психические расстройства могут негативно повлиять на боль, делирий, длительность и стоимость оперативного лечения, удовлетворенность лечением и качество жизни.	Ila	B	[382, 384–386]
Для скрининга тревоги и депрессии в предоперационном периоде рекомендуется использовать валидизированные шкалы.	Ila	B	[27, 387]
Пациентам с предшествующим или появившимся в периоперационном периоде психическим расстройством рекомендуется консультация психиатра для выработки оптимальной лечебной программы.	I	C	[27, 387, 388]
У пациентов с персистирующими психическими расстройствами целесообразно продолжить лечение психотропными препаратами, если имеется приемлемое соотношение польза/риск, а в случаях высокого риска неблагоприятных лекарственных реакций рассмотреть возможность отмены/замены потенциально опасных психотропных препаратов.	I	B	[387–391]
Необходимо оценить риск кровотечений и пользу/риск продолжения терапии у пациентов, принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, вальпроевую кислоту.	I	B	[392, 393]
Целесообразно оценить риск синдрома удлиненного интервала QT и опасных аритмий, пользу/риск продолжения терапии у пациентов, принимающих циталопрам, эсциталопрам, трициклические антидепрессанты, антипсихотики, литий и гидроксизин.	I	B	[394, 395]
Следует отказаться от алкоголя за 4–8 нед. до оперативного вмешательства у лиц с избыточным потреблением.	Ila	B	[396]
Отказ от курения перед операцией чаще достигается с помощью многокомпонентной программы и позволяет снизить частоту периоперационных осложнений, особенно при раннем отказе (более чем за 4 нед.).	I	B	[397–400]

целесообразно проводить не ранее 2 нед. после вакцинации [365].

Обструктивное апноэ сна повышает риск послеоперационной гипоксемии, респираторных и сердечных осложнений, непланируемых переводов в палату интенсивной терапии [345, 349, 350]. При подозрении на обструктивное апноэ во время сна показан скрининг с помощью шкалы STOP-Bang, разработанной и валидизированной для хирургических пациентов [359]. Заслуживает внимания простая шкала NoSAS, показавшая лучшую дискриминацию групп риска. Лечение с помощью неинвазивной вентиляции лёгких — CPAP-терапии (терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях) позволяет снизить частоту апноэ и гипопноэ, улучшить оксигенацию, уменьшить частоту механической вентиляции и ССО [366–368].

6.9. Психические расстройства

Многочисленные наблюдательные исследования показали связь психических факторов (депрессия, тревога, стресс, тип личности D) с ССЗ, включая негативное влияние на тяжесть, риск осложнений, смертность, качество жизни, затраты на лечение, инвалидность и другие составляющие лечебного процесса [377–381].

Чаще всего в периоперационном периоде регистрируется тревога, реже депрессия и другие психические симптомы и состояния. Тревога у пациентов, ожидающих операции, может быть обусловлена ожиданием хирургического вмешательства, страхом не проснуться после анестезии, зависимостью от компетентности врачей, сомнениями в уровне медицин-

ского оборудования и наличии современных лекарственных препаратов, что увеличивает потребность в анестетиках и анальгетиках [382]. Наличие депрессии уменьшает порог боли, повышает риск послеоперационного делирия, длительность госпитализации и функционального восстановления, снижает качество жизни и удовлетворенность результатами лечения [383–386].

Исследования показали связь депрессии и психоэмоционального стресса с тяжестью заболевания, риском ИМ и других сердечно-сосудистых событий, смертностью у пациентов с имеющейся ИБС [401–404].

Также наличие других психических расстройств, особенно тяжелых, может негативно повлиять на боль, делирий, длительность и стоимость госпитального лечения, исходы операции, повторные госпитализации [405–407].

Психологическая подготовка к оперативному лечению (информация о процедуре, поведенческие инструкции, когнитивная терапия, релаксация) способна уменьшить боль и длительность госпитализации, оптимизировать поведение пациентов [408].

В то же время существует дефицит исследований по влиянию психических факторов и их коррекции на периоперационные ССР у пациентов с несердечными операциями. Основные рекомендации по периоперационной тактике у пациентов с психическими расстройствами представлены в таблице 39.

Диагностика психических расстройств и симптомов проводится с помощью опроса на основе разработанных критериев заболеваний. Вспомогательную роль играют шкалы для скрининга симптомов и расстройств, например, шкала HADS. Также для оценки

генерализованной тревоги используют шкалу GAD, а для депрессии — шкалу PHQ, которые хорошо валидизированы. С целью быстрой оценки тревоги и депрессии риска разработаны варианты шкал с двумя критериями: GAD-2 (нервозность, беспокойство или ощущение на грани срыва; неспособность успокоиться или контролировать волнение) и PHQ-2 (снижение интереса или чувства удовольствия; плохое настроение, подавленность или чувство безысходности).

Хотя транквилизаторы используются для контроля предоперационной тревоги, прием препаратов ассоциируется с повышением послеоперационной заболеваемости [389]. Уменьшить тревогу и избежать приема транквилизаторов может помочь разъяснение особенностей предстоящей операции и анестезии [409].

Несмотря на проблемы, может быть целесообразным продолжение приема антидепрессантов при персистирующей депрессии и тревоге (с отменой в день операции), поскольку возможно усиление психических симптомов [390].

Вместе с тем нужно учитывать возможные негативные эффекты психотропных препаратов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, вальпроевая кислота способны снизить агрегацию тромбоцитов и увеличить риск периперационных кровотечений, вызвать гипонатриемию [392, 393]. Если риск кровотечения во время операции высок, особенно в случае приема противотромботических препаратов, лучше эти препараты отменить с учетом периода полувыведения препаратов [410].

Риск гипонатриемии, встречающейся у 9% пожилых пациентов и ассоциирующейся с повышением смертности у пациентов с СН, принимающих антидепрессанты, значительно возрастает при использовании диуретиков [411, 412].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам), трициклические антидепрессанты, многие антипсихотики, литий и гидроксизин удлиняют интервал QT, что может увеличить риск опасных желудочковых аритмий, особенно при исходно увеличенном интервале QT или сочетании с другими препаратами аналогичного действия (соталол, амиодарон, ранолазин, макролиды, фторхинолоны) [394].

Концентрация и побочные эффекты лития, используемого для контроля биполярного расстройства, могут существенно возрасти при нестабильной гемодинамике и снижении функции почек, приеме диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, поэтому препарат рекомендуют отменить за 72 ч до операции.

В случаях отказа от психотропного лечения следует учитывать возможность обострения психиче-

ских расстройств и нередко встречающийся синдром отмены.

Курение и злоупотребление алкоголем, особенно сочетанное, повышают риски осложнений, повторных госпитализаций и операций [395].

Для скрининга расстройств потребления алкоголя можно использовать краткий опросник AUDIT-C, который характеризует употребление алкогольных напитков в последний год. Отказ от алкоголя за 4–8 нед. до оперативного вмешательства у лиц с избыточным потреблением может снизить риск периперационных осложнений [396].

Курение рекомендуют прекратить по крайней мере за 4–8 нед. до вмешательства, поскольку повышается риск ТЭО, инфекций, замедляется заживление ран, увеличивается эффективная доза анестетиков и миорелаксантов [397–399]. Кроме того, отказ от курения перед операцией может быть продолжен и после хирургического вмешательства с долгосрочными позитивными эффектами [413]. Для лечения зависимости от табака более эффективна системная программа, включающая консультирование, лекарственные препараты (варениклин), брошюры, дистанционную поддержку [400, 414].

7. Отдельные операции

7.1. Сосудистые операции

Пациенты, которым запланировано проведение оперативного вмешательства по причине некоронарного атеросклероза, имеют существенные особенности в предоперационной оценке риска кардиальных осложнений. Это связано с высокой распространенностью у таких пациентов сопутствующего поражения коронарных артерий и, соответственно, бессимптомным течением ИБС, а также особенностями самого вмешательства — большими внутрисосудистыми и экстраваскулярными сдвигами жидкости, длительным пережатием аорты при операциях на аорте, большим объемом кровопотери, а также гипотермией. Стрессовая реакция, сопровождающаяся значительным ростом циркулирующего уровня кортизола и катехоламинов в операционном и периперационном периоде, способствует развитию гиперкоагуляции и увеличению потребности миокарда в кислороде. Соответственно, при выполнении сосудистых операций отмечается значительное число периперационных осложнений [415].

В рекомендациях ЕОК вмешательства на сонных артериях (стентирование при бессимптомном поражении и КЭЭ) отнесены к операциям среднего риска. Стентирование каротидных артерий при наличии симптомов и обширные вмешательства на аорте и крупных сосудах, вмешательства на нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация либо тромбэмбоlectомия) — к операциям высокого риска [6].

Таблица 40

**Рекомендации по предоперационному обследованию и ведению пациентов
с заболеваниями периферических артерий и аорты**

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Все пациенты с заболеваниями периферических артерий должны быть обследованы с целью выявления ИБС, и в случае наличия более двух клинических факторов риска следует рассмотреть вопрос о проведении неинвазивного нагрузочного тестирования в предоперационном периоде.	Ila	C	
Проведение инвазивной КГ может быть рассмотрено у пациентов со стабильной ИБС перед проведением плановой каротидной эндартерэктомии.	Ilb	B	[201]
Профилактическая реваскуляризация миокарда целесообразна перед сосудистыми операциями.	Ila	B	[201, 205, 419]

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КГ — коронарография.

В определении тактики обследования пациентов перед сосудистыми операциями следует учитывать, что частота обструктивных поражений коронарных артерий достигает 25–35% при каротидном атеросклерозе, 50% при аневризмах брюшной аорты и облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей [416]. В исследовании Hertzer NR, et al. [417] частота выявления значимых стенозов коронарных артерий, поддающихся хирургической коррекции, составила 26%, что очень близко к цифре, полученной в отечественном исследовании [418]. Рекомендации по периоперационной тактике ведения пациентов с заболеваниями периферических артерий представлены в таблице 40.

Следует отметить работы итальянских авторов [201, 205, 419], в которых были сопоставлены стратегии, в одной из которых было изучено рутинное проведение в предоперационном периоде инвазивной КГ. Illuminati G, et al. [201] обследовали 426 пациентов перед операцией КЭЭ при отсутствии ИБС в анамнезе и без изменений ЭКГ и ЭхоКГ. Пациентов рандомизировали в группу с предварительным проведением инвазивной КГ (n=216) и группу без проведения КГ. Признаки бессимптомного поражения коронарных артерий были выявлены на инвазивной КГ у 68 пациентов первой группы. Эти стенозы подверглись реваскуляризации перед операцией КЭЭ — у 66 пациентов выполнено стентирование коронарных артерий, у 2 пациентов — операция коронарного шунтирования. Хотя группы с различной диагностической стратегией не различались по частоте летальных исходов и фатальных ИМ, после КГ и превентивной реваскуляризации миокарда таких случаев вообще не было за зарегистрировано. Также в этой группе не было и ишемических осложнений после КЭЭ, в то же время в группе без КГ их было 4,3% (p=0,01). При проведении множественного логистического регрессионного анализа только проведение КГ приводило к снижению риска развития периоперационных ишемических осложнений (p=0,02) [201]. Снижение риска развития ИМ в группе рутинной КГ отмечалось и при последующем проспективном наблюдении в течение 5 лет [419].

В исследовании Monaco M, et al. [205] было проведено сравнение двух диагностических стратегий — проведение рутинной КГ, либо выполнение неинвазивных стресс-тестов с последующей КГ при наличии показаний. Авторы обследовали 208 пациентов перед сосудистыми операциями промежуточного и высокого риска при наличии двух и более кардиальных ФР (по шкале RCRI). Все пациенты были рандомизированы либо в группу с селективным выполнением инвазивной КГ только по результатам неинвазивных стресс-тестов — группа А (n=104), либо в группу с рутинным проведением КГ всем пациентам (группа В, n=105). В группе рутинного выполнения КГ существенно чаще выявляли ИБС (в 61,9%) по сравнению с группой селективного выполнения КГ (в 44,7%, p=0,02). Соответственно, различия отмечались и в частоте выполнения превентивной реваскуляризации миокарда, хотя и недостоверные (58,1% и 40,1%, p=0,01). При анализе 30-дневных результатов двух диагностических стратегий в группе рутинной КГ по сравнению с ее селективным проведением отмечалась тенденция к меньшему числу развития ИМ (1,9% и 3,9%, p=0,6), сердечно-сосудистой смертности (1,9% и 6,8%, p=0,08) и больших неблагоприятных событий (4,8% и 11,7%, p=0,1). При долгосрочном наблюдении (в течение 100 мес.) выживаемость в группе пациентов с рутинным проведением КГ (и более частым использованием превентивной реваскуляризации миокарда) была выше, чем при селективном выполнении КГ (p=0,01) [205].

В работах отечественных авторов [209, 420] оценивались послеоперационные кардиальные осложнения в когортах пациентов с рутинным проведением КГ (и при необходимости — превентивной реваскуляризации миокарда) и обычной диагностической тактикой. Так, в исследовании Чернявского А. М. и соавт. [420] инвазивная КГ была выполнена у 88,7% пациентов перед операциями на брюшной аорте. По результатам последней, значимых стенозов не было выявлено у 19 (26,7%) пациентов, однососудистое поражение — в 8 (11,3%) случаях, двухсосудистое — в 27 (38,1%) случаях, трехсосудистое — у 17 (23,9%) пациентов. Соответственно,

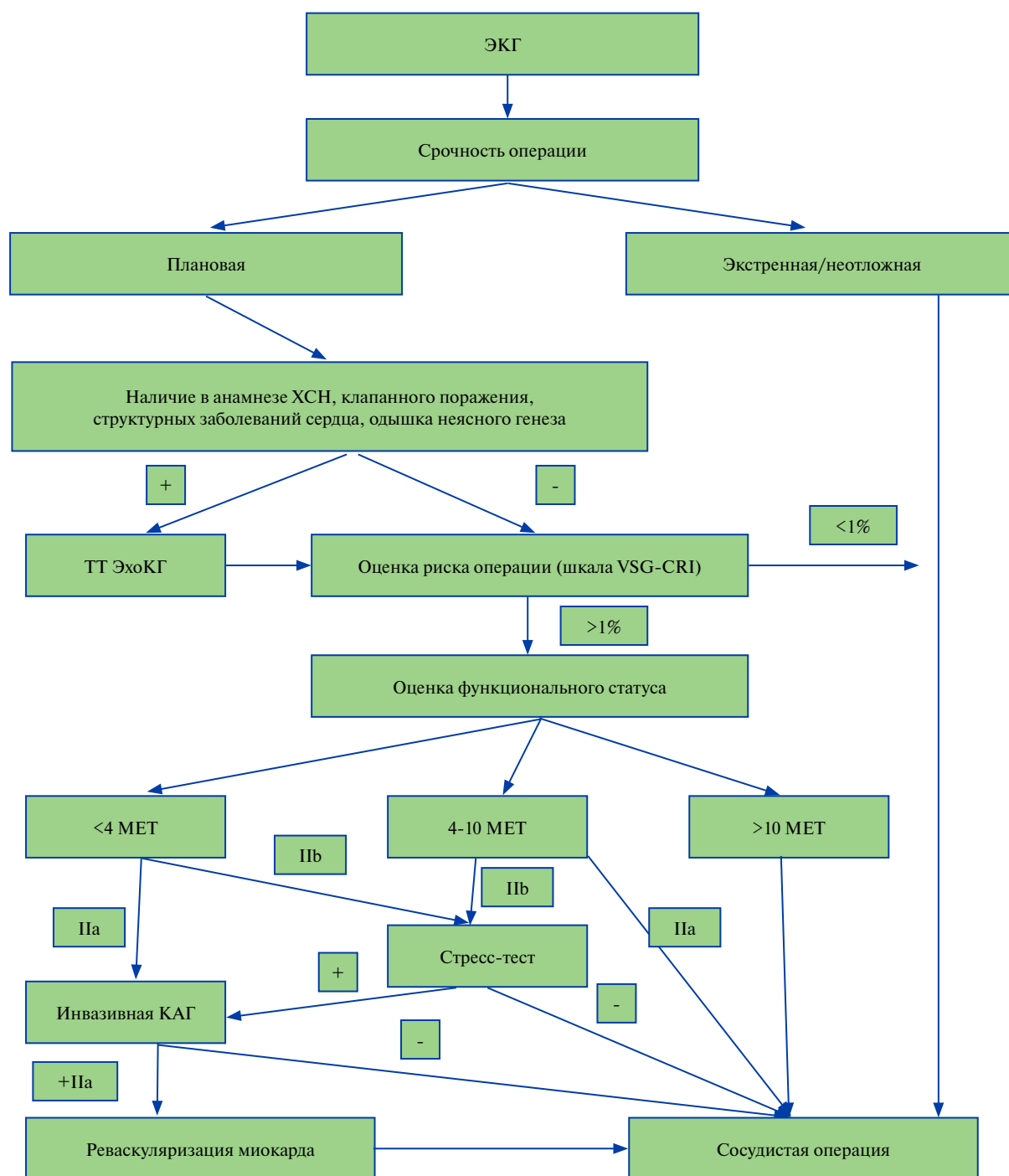


Рис. 7. Алгоритм периоперационного ведения пациентов при больших сосудистых операциях.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, ТТ ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

этапные хирургические вмешательства с превентивной реваскуляризацией миокарда на первом этапе выполнены у 53,8% пациентов. Это позволило снизить, по сравнению с группой медикаментозной терапии, число периоперационных ИМ (с 10,1% до 1,2%) и число летальных исходов в раннем послеоперационном периоде (с 23,2% до 7,5%). При наблюдении

в течение 5 лет выживаемость пациентов группы КГ и превентивной реваскуляризации миокарда составила 91,3%, а в группе медикаментозной терапии — 77,5% [420].

Похожий по дизайну анализ проведен и в исследовании Сумина А. Н. и соавт. [209], в котором сопоставлены результаты работы двух клиник с разными

Таблица 41

Рекомендации по периоперационной тактике ведения пациентов с ЗНО

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Для оценки хирургического и сердечно-сосудистого периоперационного риска, функционального состояния у пациентов с ЗНО рекомендуется использовать те же подходы и принципы, что и у пациентов в общей популяции.	I	C	[6, 209, 421–423]
Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений несердечной операции у пациентов с ЗНО следует применять шкалу ACS NSQIP.	Ila	B	[424–428]
Для оценки риска больших сердечно-сосудистых событий при хирургическом лечении рака легкого следует применять шкалу ThRCR I.	Ila	B	[429–433]
У пациентов с ЗНО и установленными ранее ССЗ или факторами риска ССЗ (включая возраст ≥ 65 лет), или симптомами, указывающими на ССЗ, рекомендуется измерять высокочувствительный тропонин Т или I в крови перед операцией промежуточного и высокого риска, через 24 и 48 ч после нее.	I	B	[6]
Для дополнительной оценки риска периоперационных сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов высокого риска* с ЗНО следует определять предоперационный уровень НУП.	Ila	B	[29, 434, 435]
Для оценки предоперационного функционального статуса у пациентов с раком легкого высокого риска** можно рассмотреть использование кардиопульмонального нагрузочного теста.	Ilb	B	[7, 431, 436]
Для оценки предоперационного функционального статуса у бессимптомных пациентов с раком легкого, факторами риска и небольшим снижением легочной функции можно рассмотреть использование функциональных тестов (лестничная проба, тест шестиминутной ходьбы, тест прерывистой челночной ходьбы) в качестве скринингового теста.	Ilb	C	[431, 437, 438]
Медикаментозная профилактика периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЗНО осуществляется так же, как у хирургических пациентов в общей популяции.	I	C	[6, 431]
Для снижения риска периоперационных венозных тромбоэмболических осложнений пациентам с ЗНО, которым планируется большая операция, показана медикаментозная тромбопрофилактика нефракционированным или низкомолекулярным гепарином как минимум в течение 7–10 дней после вмешательства.	I	A	[434]
Более длительная (до 4–5 нед.) антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами показана после больших открытых или лапароскопических операций на брюшной полости и в малом тазу при наличии следующих факторов: ограниченная подвижность, ожирение, венозные тромбоэмболии в анамнезе и в отсутствие активного кровотечения и высокого геморрагического риска.	I	B	[425]
Для снижения риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска с раком легкого при планировании резекции легкого следует рассмотреть видеоассистированные и торакоскопические вмешательства.	Ila	B	[6]

Примечание: * — возраст ≥ 65 лет или ≥ 45 лет с ССЗ или индекс RCRI ≥ 1 [29]; ** — ThRCRI ≥ 2 или ССЗ, требующее лекарственной терапии, или вновь выявленное ССЗ, или невозможность подняться на 2 пролета по лестнице [431].

Сокращения: ЗНО — злокачественные новообразования, НУП — натрийуретический пептид, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

стратегиями снижения риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях. В одной клинике (86 пациентов) предпочтение отдавалось проведению рутинной инвазивной КГ (выполнена в 90% случаев) и при необходимости — превентивной реваскуляризации миокарда (осуществлена у 28% пациентов). Во второй клинике (95 пациентов) предоперационное обследование ограничивалось записью ЭКГ, осмотром терапевта (или кардиолога) и продолжением стандартной терапии. Уровень периоперационной летальности был достоверно выше во второй группе (10,5%) по сравнению с первой (2,3%; $p=0,026$), достоверными также были различия и по развитию периоперационного ИМ (6,3% и 0%, $p=0,017$). При мультивариантном анализе проведение инвазивной КГ было ассоциировано со снижением периоперационной летальности [209].

В недавнем исследовании Алеяна Б. Г. и соавт. [206] было показано, что у 79,9% пациентов с атеросклерозом аорты и периферических артерий выявляется поражение как минимум одной коронарной артерии $>50\%$, при этом 66,4% пациентов имели клинические проявления. У 316 (57,0%) пациентов

по решению мультидисциплинарной Сердечной команды была выполнена реваскуляризация миокарда: у 21 (6,7%) — коронарное шунтирование, а у 295 (50,3%) — ЧКВ. В результате выполненных 923 (564 эндоваскулярных и 359 хирургических) операций ИМ на госпитальном этапе не был выявлен ни у одного из пациентов.

Все вышеперечисленные исследования подтверждают обоснованность тактики проведения рутинной КГ перед выполнением сосудистых операций высокого (на брюшной аорте, артериях нижних конечностей) и промежуточного (на сонных артериях) риска. С учетом ограниченности предоперационной оценки риска кардиальных осложнений, основанной только на выявлении клинических ФР и проведении неинвазивных стресс-тестов, которая показала свою неэффективность в последних рандомизированных исследованиях, складывается впечатление, что рутинное проведение КГ является оправданным перед выполнением открытых операций на брюшной аорте, на артериях нижних конечностей и сонных артериях.

Таким образом, в случае подтверждения гемодинамически значимого поражения коронарных артерий

у пациентов, подвергающихся сосудистым операциям высокого риска, необходимо оценить целесообразность инвазивного лечения ИБС, которое, наряду с возможными выгодами, сопровождается риском развития осложнений. Необходимо решить, когда, кому и на каком этапе показана реваскуляризация миокарда, какой вид вмешательства в наибольшей степени поможет больному сохранить приемлемое качество жизни, а главное — улучшить прогноз. Такие ответственные решения целесообразно принимать коллективно в рамках мультидисциплинарного консилиума (кардиокоманды), состоящего из кардиолога, рентгенхирурга, кардиохирурга и анестезиолога (рис. 7).

7.2. Злокачественные новообразования

Рекомендации по периоперационной оценке и тактике ведения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) отражены в таблице 41.

Оценка хирургического риска у пациентов с ЗНО

При оценке хирургического риска ССО следует учитывать, что вмешательства при наиболее распространенных опухолях в силу своей обширности и длительности, например, пневмонэктомия, панкреатодуоденальная резекция, резекция печени, тотальная цистэктомия, резекция пищевода, отнесены к категории высокого риска 30-дневной сердечно-сосудистой смертности или развития ИМ (>5%). К категории промежуточного риска (1–5%) относятся операции на голове и шее, на органах малого таза, небольшие торакальные вмешательства [6]. У пациентов с раком повышен риск периоперационного кровотечения вследствие: а) операций на печени, поджелудочной железе, легких, простатэктомии, резекции мочевого пузыря, биопсии почек или предстательной железы; б) более частого приема антиагрегантов и антикоагулянтов по поводу ССЗ; в) неоадьювантной лекарственной терапии рака антиангиогенными препаратами и ингибиторами тирозинкиназы Брутона [6].

Оценка ССР у пациентов с ЗНО

При оценке ССР у онкологических пациентов следует учитывать следующие ассоциированные с раком факторы, увеличивающие риск периоперационных ССО:

— большая, чем в общей популяции, распространенность среди пациентов с ЗНО ФР образа жизни — курения, ожирения, малоподвижного образа жизни;

— преобладание в возрастной структуре пациентов старшего возраста;

— плохой контроль АГ и диабета;

— большая распространенность ССЗ, включая болезни, связанные с терапией рака (ИБС и клапанная патология после лучевой терапии, СН после неоадьювантной химиотерапии антрациклинами и трастузумабом);

— высокий риск онкоассоциированных венозных и артериальных тромбозов;

— высокий риск послеоперационных аритмий, прежде всего ФП у пациентов после резекции легкого [6].

Специальные шкалы оценки риска периоперационных ССО в онкохирургии с учетом вышеприведенных отягощающих прогноз факторов не разработаны. Шкала RCRI в онкологической практике не показала достаточной предсказательной способности [424, 428, 439]. В этой связи более предпочтительными выглядят шкалы, включающие как характеристики хирургического вмешательства, так и сведения о клиническом состоянии пациента, например, калькулятор риска ACS NSQIP. Шкала валидирована в когортах онкологических пациентов и с приемлемой точностью прогнозировала кардиальные осложнения онкогинекологических операций [427], резекций нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта [440], пневмонэктомий по поводу рака легкого [424]. Попытка увеличить предсказательную точность ACS NSQIP путем добавления связанных с онкологией переменных (предшествующая операция в той же зоне или химиолучевая терапия) оказалась неуспешной [426]. Внешняя валидация широко используемого в клинической практике калькулятора NSQIP MICA на когортах онкологических пациентов не проводилась.

Шкала ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index) разработана на основе шкалы RCRI в когорте

Таблица 42

Шкала ThRCRI

Критерий	Количество баллов
ИБС в анамнезе	1,5
Цереброваскулярная болезнь в анамнезе	1,5
Креатинин сыворотки >2 мг/дл (177 мкмоль/л)	1
Пневмонэктомия	1,5
Класс А: 0 баллов. Риск сердечных осложнений 1,5% (низкий)	
Класс В: 1–1,5 балла. Риск сердечных осложнений 5,8% (умеренный)	
Класс С: 2–2,5 балла. Риск сердечных осложнений 19% (высокий)	
Класс D: >2,5 балла. Риск сердечных осложнений 23% (очень высокий)	

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

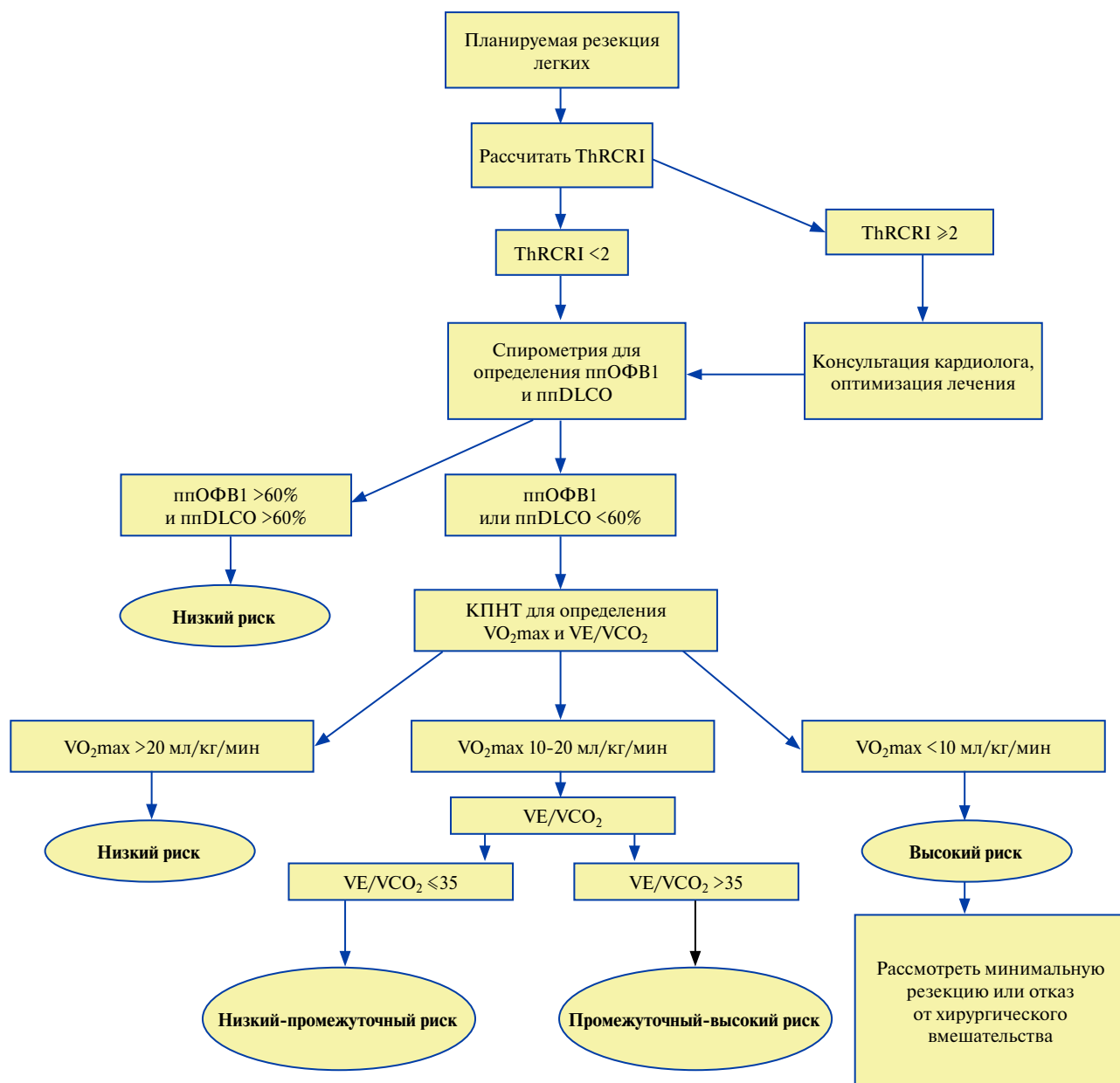


Рис. 8. Алгоритм оценки риска ССО резекции легких у пациентов с раком легкого (адапт. по Salati M, 2016).

Сокращения: КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, ppОФВ1 — предсказанный послеоперационный объем форсированного выдоха за 1 с, ppDLCO — предсказанная послеоперационная диффузионная способность легких по монооксиду углерода, ThRCRI — Thoracic Revised Cardiac Risk Index, VE/VCO₂ — вентиляционный эквивалент по углекислому газу, VO₂max — пиковое потребление кислорода.

1629 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, у 1426 из них проведена лобэктомия и у 270 — пневмонэктомия. В данной модели уменьшено число оцениваемых показателей по сравнению с шкалой RCRI (табл. 42) [432].

В дальнейшем ThRCRI валидирована на двух внешних популяциях [429, 433]. Доказана ее возможность предсказывать не только периоперационные кардиальные осложнения, но и отдаленную выживаемость пациентов, а также смертность от кардиальных причин [430]. Разработан алгоритм предоперационного обследования пациентов с немелкоклеточным

раком легкого с использованием данного индекса (рис. 8) [436].

При ThRCRI < 2 дальнейшего исследования сердечно-сосудистой системы не требуется, однако проводится оценка респираторной функции. Значение ThRCRI ≥ 2 указывает на высокий периоперационный кардиальный риск и предполагает обследование у кардиолога с проведением дополнительных неинвазивных диагностических тестов в соответствии с действующими рекомендациями [6, 7]. Это единственная из систем стратификации кардиального риска, включенная в специализированные

рекомендации периоперационной оценки риска у пациентов раком легкого [431].

Роль биомаркеров

В последние годы получены убедительные доказательства предикторного значения предоперационного уровня НУП и послеоперационного уровня сердечного тропонина Т и I в оценке риска общей смертности и кардиальных осложнений как в общей популяции пациентов, подвергшихся несердечным хирургическим вмешательствам [57, 75], так и в когортах онкологических пациентов [434, 435, 441]. Таким образом, у пациентов с ЗНО высокого риска концентрация НУП и тропонина в плазме может служить дополнением к оценке ССР и выявления повреждения миокарда после несердечных операций.

В соответствии с Рекомендациями Канадского кардиоваскулярного общества по оценке периоперационного кардиального риска перед несердечной операцией 2017г рекомендуется измерить BNP или NT-proBNP перед операцией у пациентов в возрасте ≥ 65 или ≥ 45 лет с ССЗ или RCRI ≥ 1 . При BNP ≥ 92 мг/л или NT-proBNP ≥ 300 мг/л следует измерять уровень тропонина после операции для скрининга бессимптомного повреждения миокарда (сильная рекомендация, доказательство среднего качества) [29].

В Руководстве ЕОК 2022 концепция использования биомаркеров для оценки периоперационного риска получила дальнейшее развитие: у пациентов с установленными ранее ССЗ, ФР ССЗ (включая возраст ≥ 65 лет) или симптомами, указывающими на ССЗ, рекомендуется измерять высокочувствительный тропонин Т или I в крови перед несердечной операцией промежуточного и высокого риска, через 24 и 48 ч после нее. Следует также рассмотреть определение BNP или NT-proBNP перед операцией [6].

Оценка функционального статуса пациентов с ЗНО

Общие подходы к оценке функционального статуса у пациентов с ЗНО не отличаются от таковых у хирургических пациентов без ЗНО (см. Раздел 4.3). С этой целью в онкохирургии наиболее часто используется опросник Duke Activity Status Index (DASI) с расчетом метаболических эквивалентов (MET) [421, 422]. Низкая функциональная способность устанавливается при MET < 4 . Дальнейшая тактика ведения таких пациентов заключается в дополнительном обследовании в соответствии с общими алгоритмами [6, 7]. "Хрупкость" хирургических пациентов старшего возраста имеет предикторное значение, поэтому скрининг данного состояния следует проводить у лиц > 70 лет при планировании операций промежуточного и высокого хирургического риска [6]. "Хрупкость" была ассоциирована с неблагоприятными исходами хирургического лечения рака легкого [423], поджелудочной железы [442], желудка [443], колоректального рака [444]. В этой связи оценка "хрупкости" посредством валидированных

шкал (например, Clinical Frailty Scale) может явиться полезным инструментом прогноза послеоперационных осложнений у пожилых пациентов с ЗНО.

Точную оценку функционального состояния обеспечивает КПНТ. Однако его использование ограничено в силу недостаточной доказательной базы [13], а также высокой стоимости и недоступности в большинстве российских хирургических и онкологических клиник. В Руководствах ЕОК 2022г и Канадского кардиоваскулярного общества 2017г проведение КПНТ с целью стратификации риска послеоперационных осложнений и смертности не предусмотрено [6, 29]. В соответствии с Рекомендациями Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов 2014г проведение КПНТ может рассматриваться у пациентов, подлежащих операциям высокого хирургического риска, у которых функциональное состояние неизвестно [7].

Более широкое использование КПНТ целесообразно при оценке периоперационного риска у пациентов с раком легкого. Это связано с тем, что показатели КПНТ отражают не только коронарный, но и легочный функциональный резерв, ассоциированы с прогнозом как кардиальных, так и легочных послеоперационных осложнений [439]. В настоящее время получены доказательства значимости пикового потребления кислорода (VO_{2max}) и вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO_2) в прогнозе сердечно-легочных осложнений хирургических вмешательств на легких. Прогностическая ценность КПНТ увеличивается по мере ухудшения легочной функции после операции [445]. Поэтому целесообразность проведения теста устанавливается на основании оценки прогноза легочной функции после резекции легкого. В действующих рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по оценке риска у пациентов с раком легкого 2013г проведение КПНТ с определением VO_{2max} рекомендуется пациентам с раком легкого и предсказанным послеоперационным объемом форсированного выдоха за 1 с (ппОФВ1) $< 30\%$ или предсказанной послеоперационной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) $< 30\%$ (1В) [431]. В алгоритме, предложенном М. Salati в 2016г, критерием для проведения КПНТ является ппОФВ1 $< 60\%$ или предсказанной послеоперационной диффузионной способности легких по монооксиду углерода $< 60\%$. Далее по результатам КПНТ оцениваются VO_{2max} и VE/VCO_2 . При $VO_{2max} < 10$ мл/кг/мин или $VE/VCO_2 > 35$ риск сердечно-легочных осложнений хирургического вмешательства и смерти считается высоким (рис. 8) [436].

"Низкотехнологичные" функциональные тесты (лестничная проба, тест шестиминутной ходьбы, тест прерывистой челночной ходьбы) могут использо-

ваться в качестве первого скринингового теста с физической нагрузкой. В онкохирургии целесообразность их проведения обоснована, прежде всего, при раке легкого [437, 438, 446]. Согласно вышеупомянутым рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей пациентам с раком легкого проведение лестничной пробы или теста прерывистой челночной ходьбы показано при нахождении ппОФВ1 или предсказанной послеоперационной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) в диапазоне от 30% до 60% (1C). Если по результатам проб дистанция челночной ходьбы <400 м или высота подъема в лестничной пробе <22 м, показано проведение КПНТ [431]. В позднее опубликованном алгоритме периоперационной оценки пациентов с раком легкого проведение данных функциональных проб рассматривается как альтернатива КПНТ у бессимптомных пациентов с ФР ССО [447].

Принципы и методы профилактики периоперационных ССО у пациентов с ЗНО не отличаются от таковых у пациентов общей популяции и включают продолжение приема бета-блокаторов и статинов, если они были показаны и назначены ранее (см. Разделы 5.3, 5.4). Рекомендуется скорректировать выявленные у пациента сердечно-сосудистые ФР, прежде всего курение [6]. Особое внимание следует обращать на периоперационную профилактику венозных тромбозов в соответствии с действующими рекомендациями [434, 448]. Все онкологические пациенты, которым планируется большая операция, должны получать медикаментозную профилактику НФГ или НМГ как минимум 7–10 дней после вмешательства. Более длительная (до 4–5 нед.) антикоагулянтная терапия показана после больших открытых или лапароскопических операций на брюшной полости и в малом тазу при наличии следующих факторов: ограниченная подвижность, ожирение, венозные тромбозы в анамнезе [425, 434]. В то же время эффективность периоперационного приема АСК и других антитромбоцитарных препаратов в профилактике периоперационных артериальных тромбозов не доказана. АСК перед онкологической операцией, как правило, отменяется, за исключением случаев недавнего ЧКВ [6]. Рутинного проведения предоперационной КГ не требуется. В выборе тактики по превентивной реваскуляризации миокарда у онкологических пациентов с коронарным атеросклерозом следует ориентироваться на актуальные российские и международные рекомендации по реваскуляризации миокарда [449, 450].

С целью скрининга нарушений ритма всем пациентам с ЗНО рекомендуется периоперационный мониторинг ЭКГ [6]. Для профилактики и ранней диагностики СН кардиотоксического генеза у пациентов

с ЗНО, получающих неоадьювантную (предоперационную) лекарственную противоопухолевую терапию, показаны тщательный кардиоваскулярный мониторинг и профилактическая медикаментозная терапия в соответствии с рекомендациями ЕОК по кардиоонкологии 2022г [451].

Оптимальная тактика хирургического лечения ЗНО у пациентов с высоким риском ССО должна приниматься на междисциплинарном консилиуме с участием всех заинтересованных специалистов (кардиолог, анестезиолог, хирург-онколог). При сочетании высокого риска ССО и высокого хирургического риска рекомендуется минимально-инвазивный хирургический подход или альтернативные нехирургические методы лечения [436, 452, 453]. В частности, в онкохирургии при планировании резекции легкого у пациентов высокого риска следует рассмотреть видеоассистированные и торакоскопические вмешательства [6].

8. Нерешенные проблемы

Следует подчеркнуть, что выработка рекомендаций по оценке кардиального риска несердечных операций связана с объективными трудностями:

1. Частота таких осложнений в каждом конкретном центре относительно невелика, и зачастую в клинике трудно сформировать свои подходы к оценке риска.

2. Проведение многоцентровых исследований затруднено вследствие возможных различных диагностических и тактических подходов в разных клиниках.

3. Также зачастую решение по тактике лечения пациентов принимается в рамках мультидисциплинарных консилиумов, что крайне затрудняет проведение рандомизации и может вести к эффекту смещения результатов.

4. Как следствие, в данной области немного исследований, отвечающих стандартам доказательной медицины, разработанных на основе изучения новых фармпрепаратов. Кроме того, часть проведенных РКИ оказались невысокого качества, а результаты других были отозваны после проверки научной целостности. Соответственно, в выработке рекомендаций приходится опираться на данные регистров, исследования отдельных научных центров и на мнения экспертов.

5. Как следствие, разные группы экспертов приходят к различным вариантам рекомендаций, основываясь вроде бы на одних и тех же опубликованных данных. С учетом национальных особенностей вполне логичным выглядит разработка отечественных рекомендаций по данному вопросу, что уже давно стоит в повестке дня.

Литература/References

- Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;373:2258–69.
- Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019;191(30): E830–E837. doi:10.1503/cmaj.190221.
- International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):601–9. doi:10.1093/bja/aew316.
- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2409–17. doi:10.1093/eurheartj/ehx313.
- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2018;104(14):1180–6. doi:10.1136/heartjnl-2017-312391.
- Halvorsen S, Mehili J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European Heart Journal*. 2022;43:3826–924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130: e278–e333. doi:10.1161/CIR.000000000000106.
- Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*. 2020;324(3):279–90.
- Sumin AN, Korok EV, Belialov FI. Perioperative management. In: Clinical guidelines in cardiology and comorbidity. Edited by Farid Belialov. 11th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 234–242. (In Russ.) Сумин А.Н., Корок Е.В., Белялов Ф.И. Периоперационное ведение. В кн: Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням. Под ред. Ф.И. Белялова. 11-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. с. 234–242. ISBN 978-5-9704-6040-5.
- Wilcox T, Smilowitz NR, Xia Y, et al. Cardiovascular Risk Factors and Perioperative Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2021;37(2):224–31.
- Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;7: e0219145. doi:10.1371/journal.pone.0219145.
- Rubin DS, Hughey R, Gerlach R, et al. Frequency and Outcomes of Preoperative Stress Testing in Total Hip and Knee Arthroplasty from 2004 to 2017. *JAMA Cardiol*. 2021;6(1):13–20.
- Wijesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631–40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31131-0. PMID: 30070222.
- Wijesundera DN, Beattie WS, Karkouti K, et al. Association of echocardiography before major elective non-cardiac surgery with postoperative survival and length of hospital stay: population based cohort study. *BMJ*. 2011;342: d3695.
- Liu Z, Xu G, Zhang Y, et al. Preoperative Transthoracic Echocardiography Predicts Cardiac Complications in Elderly Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Noncardiac Surgery. *Clin Interv Aging*. 2022;17:1151–61.
- Chang HY, Chang WT, Liu YW. Application of transthoracic echocardiography in patients receiving intermediate- or high-risk noncardiac surgery. *PLoS ONE*. 2019;14(4): e0215854.
- Leviton E, Graham L, Valle J, et al. Pre-operative echocardiography among patients with coronary artery disease in the United States Veterans Affairs healthcare system: A retrospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;1:173.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383–431.
- Norderud K, Egholm G, Thim T, et al. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(1):22–7.
- Halliday A, Bulbulia R, Bonati L, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *The Lancet*. 2021;10305:1065–73.
- Wang J, Bai X, Wang T, et al. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2022;10:3047–54.
- Belialov F. Prognosis and scores in medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 416 p. (In Russ.) Белялов Ф.И. Прогнозирование и шкалы в медицине. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2022. 416 с. ISBN 978-5-9704-7307-8.
- Dilaver NM, Gwilym BL, Preece R, et al. Systematic review and narrative synthesis of surgeons' perception of postoperative outcomes and risk. *BJS Open*. 2020;4(1):16–26.
- Glance LG, Faden E, Dutton RP, et al. Impact of the Choice of Risk Model for Identifying Low-risk Patients Using the 2014 American College of Cardiology/American Heart Association Perioperative Guidelines. *Anesthesiology*. 2018;129(5):889–900.
- Davis C, Tait G, Carroll J, et al. The Revised Cardiac Risk Index in the new millennium: a single-centre prospective cohort reevaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients. *Can. J. Anaesth*. 2013;60(9):855–63.
- Fronczek J, Polok K, Devereaux PJ, et al. External validation of the Revised Cardiac Risk Index and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery. *Br J Anaesth*. 2019;123(4):421–9.
- De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2018;35.
- ICSI Perioperative Guideline. Sixth Edition. 2020. 86 p. https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2020/01/Periop_6th-Ed_2020_v2.pdf.
- Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17–32.
- Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and In-formed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J. Am. Coll. Surg*. 2013;217:833–42.e3.
- Yap MKC, Ang KF, Gonzales-Porciuncula LA, et al. Validation of the American College of Surgeons Risk Calculator for preoperative risk stratification. *Heart Asia*. 2018;10(2): e010993.
- Ford MK, Beattie WS, Wijesundera DN. Systematic Review: Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann. Intern. Med*. 2010;152(1):26–35.
- Andersson C, Wissenberg M, Jorgensen ME, et al. Age-specific performance of the revised cardiac risk index for predicting cardiovascular risk in elective noncardiac surgery. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2015;8(1):103–8.
- McMillan MT, Allegrini V, Asbun HJ, et al. Incorporation of Procedure-specific Risk Into the ACS-NSQIP Surgical Risk Calculator Improves the Prediction of Morbidity and Mortality After Pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg*. 2017;265(5):978–86.
- Teoh D, Halloway RN, Heim J, et al. Evaluation of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Surgical Risk Calculator in Gynecologic Oncology Patients Undergoing Minimally Invasive Surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2017;24(1):48–54.
- Glasgow RE, Hawn MT, Hosokawa PW, et al. Comparison of Prospective Risk Estimates for Postoperative Complications: Human vs Computer Model. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(2):237–45.e4.
- Knops AM, Legemate DA, Goossens A, et al. Decision aids for patients facing a surgical treatment decision: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg*. 2013;257(5):860–6.
- Farges O, Vibert E, Cosse C, et al. "Surgeons' intuition" versus "prognostic models": predicting the risk of liver resections. *Ann Surg*. 2014;260(5):923–8.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043–9.
- Roshanov P, Sessler D, Chow C, et al. Predicting Myocardial Injury and Other Cardiac Complications After Elective Noncardiac Surgery with the Revised Cardiac Risk Index: The VISION Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;8:1215–24.
- Beattie WS. A Simple, Reliable, and Validated Preoperative Cardiac Risk Index. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1159–62.
- Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery. *Circulation*. 2011;124(4):381–7.
- Cohn SL, Fernandez Ros N. Comparison of 4 Cardiac Risk Calculators in Predicting Postoperative Cardiac Complications After Noncardiac Operations. *Am J Card*. 2017;121(1):125–30.
- Wilcox T, Smilowitz N, Xia Y, et al. Cardiovascular Risk Scores to Predict Perioperative Stroke in Noncardiac Surgery. *Stroke*. 2019;8:2002–6.
- Dakik H, Chehab O, Eldirani M, et al. A New Index for Pre-Operative Cardiovascular Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;24:3067–78.
- King S, Calisi O, Caldwell C, et al. Frequency and Predictors of Preoperative Cardiac Testing Overuse in Low-Risk Patients Before Laparoscopic Bariatric Surgery. *American Journal of Cardiology*. 2023;186:181–5.
- Msheik A, Kaspar C, Mailhac A, et al. Performance of the AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index in vascular surgery patients. *Vasc Med*. 2021;26(5):535–41. doi:10.1177/1358863X21996806.
- Chehab O, Eldirani M, Tamim H, et al. Effect of age and gender on pre-operative cardiovascular risk assessment. *Perioperative Medicine*. 2022;1:23. doi:10.1186/s13741-022-00247-2.

49. Sumin AN, Barbarash OL, Barbarash LS. Cardiac complications in non-cardiac surgery. — Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2013. 175 p. (In Russ.) Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Кардиологические осложнения при некардиальных хирургических операциях. — Кемерово: Кузбассвузиздат, 2013. 175 с.
50. Bertges DJ, Goodney PP, Zhao Y, et al. The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients. *J. Vasc. Surg.* 2010;52(3):674–83.
51. Bertges DJ, Neal D, Schanzer A, et al. The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery. *J. Vasc. Surg.* 2016;64(5):1411–21.e4.
52. Eslami MH, Rybin D, Doros G, et al. An externally validated robust risk predictive model of adverse outcomes after carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 2016;63(2):345–54.
53. Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, et al. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg.* 2010;251:535–41.
54. Hartley RA, Pichel AC, Grant SW, et al. Preoperative cardiopulmonary exercise testing and risk of early mortality following abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2012;99:1539–46.
55. Junejo MA, Mason JM, Sheen AJ, et al. Cardiopulmonary exercise testing for preoperative risk assessment before hepatic resection. *Br J Surg.* 2012;99:1097–104.
56. Paladugu S, Donato AA. Adding NT-proBNP to the Revised Cardiac Risk Index improved prediction of CV events after noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2020;172(10):JC59. doi:10.7326/ACPJ202005190-059.
57. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):96–104. doi:10.7326/M19-2501. PMID: 31869834.
58. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(3Suppl.1):1–104.
59. Reeves T, Bates S, Sharp T, et al. Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Cardiopulmonary exercise testing (CPET) in the United Kingdom—a national survey of the structure, conduct, interpretation and funding. *Periop Med (Lond).* 2018;7:2. doi:10.1186/s13741-017-0082-3.
60. Shulman MA, Cuthbertson BH, Wijeyesundera DN, et al.; Measurement of Exercise Tolerance for Surgery Study Investigators. Using the 6-minute walk test to predict disability-free survival after major surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(1):111–9. doi:10.1016/j.bja.2018.08.016.
61. Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:170–80. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
62. Zhang LJ, Li N, Li Y, et al. Cardiac Biomarkers Predicting MACE in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2019;9:1923. doi:10.3389/fphys.2018.01923.
63. Vernooij LM, van Klei WA, Moons KG, et al. The comparative and added prognostic value of biomarkers to the Revised Cardiac Risk Index for preoperative prediction of major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients who undergo noncardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):CD013139. doi:10.1002/14651858.CD013139.pub2.
64. Yurttas T, Hidvegi R, Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *J Clin Med.* 2020;9(2):351. doi:10.3390/jcm9020351.
65. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(19):287–305. doi:10.1161/CIR.0000000000001024. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34601955.
66. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618–e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617. Erratum in: *Circulation.* 2018;138(20):652. PMID: 30571511.
67. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120(3):564–78. doi:10.1097/ALN.0000000000000113. PMID: 24534856.
68. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology.* 2017;126:47–65. doi:10.1097/ALN.0000000000001432.
69. 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;373:1849–60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
70. Baigent C, Keech A, Kearney P, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267–78. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
71. Fouchier A, Rodseth R, Aissaoui M, et al. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg.* 2014;119:1053–63. doi:10.1213/ANE.0000000000000302.
72. Parashar A, Agarwal S, Krishnaswamy A, et al. Percutaneous intervention for myocardial infarction after noncardiac surgery: patient characteristics and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:329–38. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.602.
73. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA.* 2017;317(16):1642–51. doi:10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280.
74. Serrano AB, GomezRojo M, Ureta E, et al. Preoperative clinical model to predict myocardial injury after non-cardiac surgery: a retrospective analysis from the MANAGE cohort in a Spanish hospital. *BMJ Open.* 2021;11: e045052. doi:10.1136/bmjopen-2020-045052.
75. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev.* 2019;27(6):267–73. doi:10.1097/CRD.0000000000000254. PMID: 30985328; PMCID: PMC6776733.
76. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al.; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:2325–34. doi:10.1016/S0140-6736(18)30832-8.
77. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al.; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:523–8. doi:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.
78. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation.* 2014;130:433–4]. *Circulation.* 2014;130(25):e344–426. doi:10.1161/CIR.0000000000000134.
79. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, et al. Longterm prognostic value of the pre-operative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J.* 2006;151:508–13.
80. Schein OD, Katz J, Bass EB, et al. The value of routine pre-operative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing for Cataract Surgery. *N Engl J Med.* 2000;342:168–75.
81. Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2006;97:1103–6.
82. Chomakhidze PSh, Mozhukhina NV, Poltavskaya MG, et al. Functional Diagnostic Methods In Cardiac Prognosis In Major Abdominal Surgery In Patients With Heart Disease or Over 65 years old. *Kardiologiya.* 2019;59(1):69–78. (In Russ.) Чомакхидзе П.Ш., Можухина Н.В., Полтавская М.Г. др. Применение методов функциональной диагностики для оценки кардиального риска у пациентов старше 65 лет или с наличием кардиальной патологии при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах. *Кардиология.* 2019;59(1):69–78. doi:10.18087/car-2019.110210.
83. Wirthlin DJ, Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:453–68.
84. Kumar R, McKinney W P, Raj G, et al. Adverse Cardiac Events After Surgery Assessing Risk in a Veteran Population. *J Gen Intern Med.* 2001;16(8):507–18. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016008507.x.
85. Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, et al. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA.* 1992;268(2):205–9.
86. Bitekier M, Duman D, Tekkesin AI. Predictive value of preoperative electrocardiography for perioperative cardiovascular outcomes in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Clin Cardiol.* 2012;35(8):494–9.
87. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanaova OO, et al. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russ J Cardiol.* 2014;(2):6–71. (In Russ.) Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):6–71. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
88. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm.* 2017;14(7):e55–e96.
89. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, et al. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2001;87:505–9.
90. Sougawa H, Ino Y, Kitabata H, et al. Impact of left ventricular ejection fraction and preoperative hemoglobin level on perioperative adverse cardiovascular events in noncardiac surgery. *Heart Vessels.* 2021;36:1317–26.

91. Hreybe H, Zahid M, Sonel A, et al. Noncardiac surgery and the risk of death and other cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2006;29:65–8.
92. Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med.* 2004;116:8–13.
93. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, et al. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. Study of Peri-operative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1996;125:433–41.
94. Tashiro T, Pislariu SV, Blustin JM, et al. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice. *Eur Heart J.* 2014;35:2372–81.
95. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, et al. Cardiac risk in patients aged 75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2010;105:1159–63.
96. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Peri-operative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg.* 1988;8:307–15.
97. Chomakhidze PSh, Poltavskaya MG, Sedov VP, Syrkin AL. Tissue Doppler imaging and speckle tracking echocardiography in cardiovascular risk prognosis in patients undergoing hip or knee replacement elective surgery. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2017;2:49–59. (In Russ.) Чомахидзе П. Ш., Полтавская М. Г., Седов В. П., Сыркин А. Л. Современные показатели эхокардиографии в прогнозировании кардиального риска при плановом протезировании коленного или тазобедренного сустава. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017;2:49–59.
98. Howard-Quigley K, Salem A, Barkulis C, et al. Preoperative Three-Dimensional Strain Imaging Identifies Reduction in Left Ventricular Function and Predicts Outcomes After Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2017;124(2):419–28.
99. Chomakhidze PSh, Moszhuhina NV, Poltavskaya MG, et al. Tissue Doppler Imaging and Speckle-Tracking Echocardiography in Assessment of Perioperative Cardiac Risk in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2016;5:33–41. (In Russ.) Чомахидзе П. Ш., Мосзюхина Н. В., Полтавская М. Г. и др. Эхокардиография с тканевой доплерографией и оценкой деформации миокарда в прогнозировании кардиального риска плановых абдоминальных хирургических вмешательств. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016;5:33–41.
100. Goo-Yeong Ch, Sang-Ho J, Min-Kyu K, et al. Left atrial dyssynchrony assessed by strain imaging in predicting future development of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2009;134(3):336–41.
101. Cho DH, Park SM, Kim MN, et al. Presence of preoperative diastolic dysfunction predicts postoperative pulmonary edema and cardiovascular complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Echocardiography.* 2014;31(1):42–9.
102. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
103. Shah S, Urtecho M, Firwana M, et al. Perioperative Management of Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2022;6(6):564–73. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.006.
104. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370:1494–503. doi:10.1056/NEJMoa1401105.
105. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2018;168:237–44. doi:10.7326/M17-2341.
106. Alkhalil M, Edwards R, Puri R, et al. Aspirin Versus Dual Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Trans-Catheter Aortic Valve Implantation, Updated Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36(2):279–83. doi:10.1007/s10557-021-07146-6.
107. 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;42:1289–367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
108. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407–77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
109. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, et al. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:920–7. doi:10.1016/j.jcin.2010.03.021.
110. Saia F, Belotti LMB, Guastaroba P, et al. Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and noncardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:39–47. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002155.
111. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6:753–70. doi:10.1177/2048872615585516.
112. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet.* 2013;382:1714–22. doi:10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
113. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213–60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
114. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA.* 2013;310:2510–22. doi:10.1001/jama.2013.282183.
115. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J.* 2014;35:1888–96. doi:10.1093/eurheartj/ehs557.
116. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373:823–33. doi:10.1056/NEJMoa1501035.
117. Kuo HC, Liu FL, Chen JT, et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2020;43:441–9. doi:10.1002/clc.23336.
118. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;373:n1205. doi:10.1136/bmj.n1205.
119. Caldeira D, David C, Santos AT, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:650–9. doi:10.1111/jth.12544.
120. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013;368:2084–93. doi:10.1056/NEJMoa1302946.
121. Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T, et al. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38:417–23. doi:10.1111/pace.12557.
122. Eichhorn W, Barsukov E, Al-Dam A, et al. Postoperative bleeding risk for cutaneous surgery in the head and neck region with continued phenprocoumon therapy. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2014;42:608–11. doi:10.1016/j.jcms.2013.08.006.
123. Chai-Adisakopha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116:879–90. doi:10.1160/TH16-04-0266.
124. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431–41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
125. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380:1326–35. doi:10.1056/NEJMoa1814051.
126. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017;130:1706–12. doi:10.1182/blood-2017-05-782060.
127. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation.* 2012;126:343–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464.
128. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood.* 2014;124:3692–8. doi:10.1182/blood-2014-08-595496.
129. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;129:1850–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754.
130. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) — September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37:391–9. doi:10.1016/j.accpm.2018.04.009.
131. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:182–212. doi:10.1097/AAP.0000000000000223.
132. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
133. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European

- Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
134. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med*. 2020;382:1696–707. doi:10.1056/NEJMoa1915152.
135. Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017;38:2431–9. doi:10.1093/eurheartj/ehx403.
136. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1469–78. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2431.
137. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612–76. doi:10.1093/eurpace/ueab065.
138. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2007;45:335–41; discussion 341–2. doi:10.1016/j.jvs.2006.10.034.
139. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg*. 2010;199: S3–S10. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.10.006.
140. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e278S–e325S. doi:10.1378/chest.111-2404.
141. Cimminiello C, Prandoni P, Agnelli G, et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin and direct oral anticoagulants in major orthopedic surgery and acutely ill medical patients: a meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017;12:1291–305. doi:10.1007/s11739-017-1714-9.
142. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg*. 2014;218:1095–104. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.061.
143. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology*. 2017;1(1):16–27.
144. Hollmann C, Fernandes NL, Biccari BM. A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2018;127(3):678–87. doi:10.1213/ANE.0000000000002837.
145. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
146. Turan A, You J, Shiba A, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors are not associated with respiratory complications or mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2012;114:552–60.
147. Zou Z, Yuan HB, Yang B, et al. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(1):1–47.
148. STARSurg Collaborative. Association between peri-operative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-2 receptor blockers and acute kidney injury in major elective non-cardiac surgery: a multicentre, prospective cohort study. *STARSurg Collaborative. Anaesthesia*. 2018;73(10):1214–22. doi:10.1111/anae.14349.
149. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;353:349–61.
150. Andersson C, Mérie C, Jørgensen M, et al. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:336–44.
151. Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJM, van Urk H, et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:13–9.
152. Barrett TW, Mori M, De Boer D. Association of ambulatory use of statins and beta-blockers with longterm mortality after vascular surgery. *J Hosp Med*. 2007;2:241–52.
153. London MJ, Hur K, Schwartz GG, et al. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2013;309:1704–13.
154. Kwon S, Thompson R, Florence M, et al. b-blocker continuation after noncardiac surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Arch Surg*. 2012;147:467–73.
155. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Peri-operative Ischemia Research Group. *New Engl J Med*. 1996;335:1713–20.
156. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces post-operative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998;88:7–17.
157. Flu WJ, van Kuijk JP, Chonchol M, et al. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients: influence on post-operative outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1922–9. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.056.
158. Le Manach Y, Collins GS, Ibanez C, et al. Impact of perioperative bleeding on the protective effect of beta-blockers during infrarenal aortic reconstruction. *Anesthesiology*. 2012;117:1203–11.
159. Devereaux PJ, Yang H, Guyatt GH, et al. Rationale, design, and organization of the PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) trial: a randomised controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2006;152:223–30.
160. Jørgensen ME, Sanders RD, Køber L, et al. Beta-blocker subtype and risks of perioperative adverse events following non-cardiac surgery: a nationwide cohort study. *European Heart Journal*. 2017;38:2421–8. doi:10.1093/eurheartj/ehx214.
161. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9): CD013438. doi:10.1002/14651858.CD013438.
162. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2246–64.
163. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, et al. b-Blockers reduce mortality in patients undergoing high-risk non-cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:247–59.
164. Iwano T, Toda H, Nakamura K; MAMACARI Investigators. Preventative effects of bisoprolol transdermal patches on postoperative atrial fibrillation in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: A subanalysis of the MAMACARI study. *J Cardiol*. 2021;78(5):349–54. doi:10.1016/j.jjcc.2021.05.001.
165. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Effect of betablockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;118:11–21.
166. Ellenberger C, Tait G, Beattie WS. Chronic beta blockade is associated with a better outcome after elective noncardiac surgery than acute beta blockade: a single-center propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2011;114:817–23.
167. Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology*. 2007;107:33–44.
168. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology*. 2010;113:794–805.
169. Alegria S, Costa J, Vaz-Carneiro A, Caldeira D. Cochrane Corner: Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(10):691–4. doi:10.1016/j.repc.2018.10.014.
170. Toda H, Nakamura K, Shimizu K; MAMACARI Investigators. Effects of Bisoprolol Transdermal Patches for Prevention of Perioperative Myocardial Injury in High-Risk Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery — Multicenter Randomized Controlled Study. *Circ J*. 2020;84(4):642–9. doi:10.1253/circj.CJ-19-0871.
171. Putzu A, de Carvalho E Silva CMPD, de Almeida JP, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2018;27(8):95. doi:10.1186/s13613-018-0441-3.
172. Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, et al.; VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study *European Heart Journal*. 2016;37:177–85. doi:10.1093/eurheartj/ehv456.
173. Richman JS, Graham LA, DeRussy A, et al. Perioperative beta blockers and statins for noncardiac surgery patients with coronary stents. *The American Journal of Surgery*. 2017;214(2):180–5. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.05.001.
174. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipidlowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:2092–9.
175. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. 2005;36(10):2072–6. doi:10.1161/01.STR.0000183623.28144.32.
176. Desai H, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of perioperative myocardial infarction and of 2-year mortality in 577 elderly patients undergoing noncardiac vascular surgery treated with and without statins. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51:149–51.
177. de Waal BA, Buise MP, van Zundert AA. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;114(1):44–52.
178. Durazzo AES, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39:967–75.
179. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:980–9.
180. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl*. 2003;(84): S207–10. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s84.4.x.

181. Greve AM, Bang CN, Boman K, et al. Effect Modifications of Lipid-Lowering Therapy on Progression of Aortic Stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(6):739–45. doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.011.
182. Sharma A, Sun JL, Lohkhyngina Y, et al. Patient Phenotypes, Cardiovascular Risk, and Ezetimibe Treatment in Patients After Acute Coronary Syndromes (from IMPROVE-IT). *Am J Cardiol*. 2019 Apr 15;123(8):1193–201. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.034.
183. Ahmed O, Littmann K, Gustafsson U, et al. Ezetimibe in Combination With Simvastatin Reduces Remnant Cholesterol Without Affecting Biliary Lipid Concentrations in Gallstone Patients. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 18;7(24):e009876. doi:10.1161/JAHA.118.009876.
184. Wang W, Feng Z, Bai J. Effects of alirocicab on cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Sep 24;22(3):873–81. doi:10.31083/j.rcm2203093.
185. Mizobe T, Nakamura M, Motooka Y, et al. Impact of Additional Lipid-Lowering Therapy on New Ischemic Lesions of Diffusion-Weighted Imaging in Carotid Artery Stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Mar;27(3):764–70. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.009.
186. Bamgboye AO, AO IO, Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 May;77(5):651–7. doi:10.1007/s00228-020-03051-3.
187. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>. Accessed April 28, 2017.
188. Chacko B, Whitley M, Beckmann U, et al. Postoperative euglycaemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (gliflozins): a report of two cases and review of the literature. *Anaesth Intensive Care*. 46(2):215–9. doi:10.1177/0310057X180460021.
189. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.022.
190. Patoulas D, Manafis A, Mitas C, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis: from pathophysiology to clinical practice. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2018;18:139–46.
191. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart*. 2003;89(11):1327–34.
192. Kayano D, Nakajima K, Ohtake H, Kinuya S. Gated myocardial perfusion SPECT for preoperative risk stratification in patients with noncardiac vascular disease. *Ann Nucl Med*. 2009;23(2):173–81.
193. Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, et al. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(17):1335–42. doi:10.1136/heartjnl-2018-314649.
194. Sheth T, Chan M, Butler C, et al. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350: h1907. doi:10.1136/bmj.h1907.
195. Dowsley TF, Sheth T, Chow BJW. Complementary pre-operative risk assessment using coronary computed tomography angiography and nuclear myocardial perfusion imaging in non-cardiac surgery: A VISION-CTA sub-study. *J Nucl Cardiol*. 2019 Jul 15. doi:10.1007/s12350-019-01779-9.
196. Levett DZH, Jack S, Swart M, et al.; Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth*. 2018;120(3):484–500. doi:10.1016/j.bja.2017.10.020.
197. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, et al. Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study. *BMJ*. 2010;340: b5526. doi:10.1136/bmj.b5526.
198. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):964–9. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.059.
199. Kaw R, Nagarajan V, Jaikumar L, et al. Predictive Value of Stress Testing, Revised Cardiac Risk Index, and Functional Status in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(4):927–32. doi:10.1053/j.jvca.2018.07.020.
200. Valle JA, Graham L, Thiruvoipati T, et al. Facility-level association of preoperative stress testing and postoperative adverse cardiac events. *Heart*. 2018;104(24):2018–25. doi:10.1136/heartjnl-2018-313047.
201. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(2):139–45.
202. Smilowitz NR, Beckman JA, Sherman SE, Berger JS. Hospital readmission after perioperative acute myocardial infarction associated with noncardiac surgery. *Circulation*. 2018;137:2332–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032086.
203. Chomakhidze PSh, Poltavskaya MG, Syrkin AL. Coronary angiography in a comprehensive risk assessment of cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya hirurgiya*. 2018;11(2):63–7. (In Russ.) Чомахидзе П.Ш., Полтавская М.Г., Сыркин А.Л. Данные коронароангиографии в комплексной оценке риска сердечно-сосудистых осложнений при плановых несердечных хирургических вмешательствах. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(2):63–7. doi:10.17116/kardio201811263-67.
204. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 18;79(2):e21–e129. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.006.
205. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:989–96.
206. Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, Revishvili ASH. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):8–16 (In Russ.) Алякян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Ревিশвили А.Ш. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):8–16. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-8-16.
207. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *New Engl J Med*. 2004;351:2795–804.
208. Landesberg G, Mosseri M. Prophylactic pre-operative coronary revascularization: is the Phoenix awakening? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):997–8. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.045.
209. Sumin AN, Korok EV, Panfilov SD, et al. Comparison of two strategies to minimize the risk of cardiac complications following vascular surgeries: long-term results. *Kompleksnye problemy serdечно-sosudistykh zabolevaniy*. 2013;3:18–25. (In Russ.) Сумин А.Н., Корок Е.В., Панфилов С.Д. и др. Сопоставление двух стратегий снижения риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях: отдаленные результаты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;3:18–25.
210. Wong EV, Lawrence HP, Wong DT. The effects of prophylactic coronary revascularization or medical management on patient outcomes after noncardiac surgery—a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2007;54(9):705–17. doi:10.1007/BF03026867.
211. Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, et al. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013;31:2109–17.
212. Casadei B, Abuzaid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens*. 2005;23:19–22.
213. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1346–57.
214. Messina A, Robba C, Calabro L, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care*. 2021;25:43.
215. 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.
216. Smith H, Yeung C, Gowing S, et al. Prediction, prevention and management of POAF after thoracic surgery. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(Suppl 32): S3799–S3808.
217. Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and peri-operative cardiac risk. *Br J Anaesth*. 2004;92:570–83. doi:10.1093/bja/ae091.
218. McEvoy MD, Gupta R, Koepke EJ, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on postoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019 May;122(5):575–86. doi:10.1016/j.bja.2019.01.019.
219. Gu WJ, Hou BL, Kwong JSW, et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2018;258(2017):68–73. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.137.
220. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*. 2014;100(6):456–64.
221. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1504–13. doi:10.1056/NEJMoa1401106.
222. Biccari BM, Lurati Buse GA, Burkhardt C, et al. The influence of clinical risk factors on pre-operative B-type natriuretic peptide risk stratification of vascular surgical patients. *Anaesthesia*. 2012;67:55–9.
223. Rajagopalan S, Croal BL, Reeve J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of all-cause mortality and MACE after major vascular surgery in medium-term follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:657–62.

224. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, et al. Peri-operative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail*. 2010;16:45–9.
225. Davis J, Sanford D, Schilling J, et al. Systematic Review of Outcomes After Noncardiac Surgery in Patients with Implanted Left Ventricular Assist Devices. *ASAIO J*. 2015;61(6):648–51. doi:10.1097/MAT.0000000000000278.
226. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
227. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галаявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
228. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839–47.
229. Smilowitz NR, Banco D, Katz SD, et al. Association between heart failure and perioperative outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Jan 25;7(1):68–75. doi:10.1093/ehjqqo/qcz066.
230. Han Y, Hu H, Liu Y, et al. The Association Between Congestive Heart Failure and One-Year Mortality After Surgery in Singaporean Adults: A Secondary Retrospective Cohort Study Using Propensity-Score Matching, Propensity Adjustment, and Propensity-Based Weighting. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:858068. doi:10.3389/fcvm.2022.858068.
231. Upshaw J, Kiernan MS. Pre-operative cardiac risk assessment for noncardiac surgery in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:147–56.
232. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108:559–67.
233. Xu-Cai YO, Brotman DJ, Phillips CO, et al. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:280–8.
234. Fayad A, Ansari MT, Phil M, et al. Perioperative Diastolic Dysfunction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery Is an Independent Risk Factor for Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016;125:72–91.
235. Wijesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS) study: a protocol for an international multicentre prospective cohort study of cardiopulmonary exercise testing prior to major non-cardiac surgery. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010359. doi:10.1136/bmjopen-2015-010359.
236. Wijesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631–40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31131-0.
237. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
238. Irtuga OB, Malev EG, Gordeev ML. Management of patients with acquired valvular heart disease in noncardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4580. (In Russ.) Иртуга О. Б., Малев Э. Г., Гордеев М. Л. Ведение пациентов с приобретенными клапанными пороками сердца при некардиохирургических вмешательствах. Российский кардиологический журнал. 2021;26(8):4580. doi:10.15829/1560-4071-2021-4580.
239. Tarantini G, Nai Fovino L, Tellaroli P, et al. Asymptomatic severe aortic stenosis and noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2016;117:486–8.
240. Gragnano F, Cattano D, Calabrò P. Perioperative care of cardiac patient's candidate for non-cardiac surgery: a critical appraisal of emergent evidence and international guidelines. *Intern Emerg Med*. 2018 Dec;13(8):1185–90. doi:10.1007/s11739-018-1927-6. PMID: 30136124.
241. Cowie B. Focused transthoracic echocardiography predicts peri-operative cardiovascular morbidity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:989–93.
242. Kueh SH, Pasley T, Wheeler M, Pemberton J. The not so innocent heart murmur: a 5-year experience. *Intern Med J*. 2017;47:199–205.
243. Christ M, Sharkova Y, Geldner G, Maisch B. Preoperative and perioperative care for patients with suspected or established aortic stenosis facing noncardiac surgery. *Chest*. 2005;128:2944.
244. Wacławski J, Wilczek K, Hudzik B, et al. Aortic balloon valvuloplasty as a bridge-to-decision in patients with aortic stenosis. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2019;15(2):195–202. doi:10.5114/aic.2019.86012. PMID: 31497052.
245. Mitnacht AJ, Fanshawe M, Konstadt S. Anesthetic considerations in the patient with valvular heart disease undergoing noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12:33.
246. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307–18.
247. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35–e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784. PMID: 33332149.
248. Bajaj NS, Agarwal S, Rajamanickam A, et al. Impact of severe mitral regurgitation on postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Am J Med*. 2013;126:529.
249. Practice guidelines for peri-operative transesophageal echocardiography. An updated report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal echocardiography. *Anesthesiology*. 2010;112:1084–96. doi:10.1097/ALN.0b013e3181c51e90.
250. Liu Z, Xu G, Zhang Y, et al. Preoperative Transthoracic Echocardiography Predicts Cardiac Complications in Elderly Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Noncardiac Surgery. *Clin Interv Aging*. 2022;17:1151–61. doi:10.2147/CIA.S369657.
251. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2012;255:696–702.
252. Chobadi R, Wurzel M, Teplitsky I, et al. Coronary artery disease in patients 35 years of age or older with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1989;64:811.
253. Wiklund RA, Stein HD, Rosenbaum SH. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *Yale J Biol Med*. 2001;74:75–87.
254. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J*. 1991;122:1423–31.
255. Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(1):22–9. doi:10.1093/eurheartj/ehs342. PMID: 23028171.
256. Provenchère S, Chevalier A, Ghodbane W, et al. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0187056. doi:10.1371/journal.pone.0187056.
257. Bajaj NS, Agarwal S, Rajamanickam A, et al. Impact of severe mitral regurgitation on postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Am J Med*. 2013;126(6):529–35. doi:10.1016/j.amjmed.2012.12.005.
258. Lai HC, Lai HC, Lee WL, et al. Mitral regurgitation complicates postoperative outcome of noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2007;153:712.
259. Bach DS, Eagle KA. Perioperative assessment and management of patients with valvular heart disease undergoing noncardiac surgery. *Minerva Cardioangiol*. 2004;52:255.
260. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Elective non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis — observations from the CURRENT AS Registry. *Circ J*. 2020;84:1173–82.
261. Luis SA, Dohaei A, Chandrashekar P, et al. Impact of aortic valve replacement for severe aortic stenosis on perioperative outcomes following major noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:727–37.
262. Urbanek C, Palm F, Bugge F, et al. Recent surgery or invasive procedures and the risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:370–6.
263. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия А. Л., Голухова Е. З., Попов С. В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
264. Cho MS, Lee CH, Kim J, et al. Clinical Implications of Preoperative Nonvalvular Atrial Fibrillation with Respect to Postoperative Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Korean Circ J*. 2020;50(2):148–59. doi:10.4070/kcj.2019.0219.
265. Rosner MH, Brady WJ Jr, Kefer MP, Martin ML. Electrocardiography in patient with the WPW syndrome: Diagnostic and initial therapeutic issues. *Am J Emerg Med*. 1999;17:705–14.
266. Rahul S, Patel RD, Dewoolkar. Anesthetic management of WPW syndrome. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2006;11(2). Available from <https://print.ispub.com/api/0/ispub-article/13272>.
267. Hines RL, Marshall KE. Abnormalities of Cardiac Conduction and Cardiac Rhythm In: Stoeltz RK, Dierdorf SF, editors. *Anesthesia and co-existing disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2008. p. 72–3.
268. Nazir SA, Shoukat AG, Ayaz KF, et al. Anaesthetic management of Wolff Parkinson White syndrome for caesarean section. 2007;16(2). Available from <https://print.ispub.com/api/0/ispub-article/11681>.
269. Chhabra A, Tripathi A, Sharma N. Unmasking of benign Wolff-Parkinson-White pattern under general anesthesia. *Indian J Anesth*. 2003;47:208–11.
270. Kabade SD, Sheikh S, Periyadka B. Anaesthetic management of a case of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Indian J Anaesth*. 2011;55:381–3.
271. Arakelyan MG, Bokeria 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.
272. Sorajja D, Ramakrishna H, Poterack AK, et al. Brugada syndrome and its relevance in the perioperative period. *Ann Card Anaesth*. 2015;18:403–13.
273. Katritsis DG, Zografos T, Katritsis GD, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy in patients with symptomatic atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a randomized, controlled trial. *Europace*. 2017;19:602–6.
274. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014;130:811–9.

275. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2009;104:671–7.
276. Parreira L, Marinheiro R, Amador P, et al. Frequent premature ventricular contractions. Association of burden and complexity with prognosis according to the presence of structural heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021;26: e12800.
277. Agarwal V, Vittinghoff E, Whitman IR, et al. Relation between ventricular premature complexes and incident heart failure. *Am J Cardiol.* 2017;119:1238–42.
278. Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation.* 2020;141:1404–18.
279. Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemiuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
280. Barra S, Agarwal S, Begley D, Providencia R. Post-acute management of the acquired long QT syndrome. *Postgrad Med J.* 2014;90:348e58.
281. Sorajja D, Munger TM, Shen WK. Optimal antiarrhythmic drug therapy for electrical storm. *J Biomed Res.* 2015;29:20e34.
282. Banai S, Tzivoni D. Drug therapy for torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993;4:206e10.
283. Gifford J, Larimer K, Thomas C, et al. ICD-ON Registry for Perioperative Management of CIEDs: Most Require No Change. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(2):128–34. doi:10.1111/pace.12990.
284. Kheiri B, Barbarawi M, Zayed Y, et al. Antiarrhythmic drugs or catheter ablation in the management of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12: e007600.
285. Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 2016;13:1552–9.
286. Briceño DF, Gupta T, Romero J, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy: a propensity score-matched analysis of in-hospital outcomes in the United States. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29:771–9.
287. Zanon PB, Hantler CB. Bradyarrhythmias. Complications in Anesthesia (Second Edition) 2011; 1020 p.
288. Cheung CC, Martyn A, Campbell N, et al. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am J Med.* 2015;128(5):532–8. doi:10.1016/j.amjmed.2014.11.030.
289. Menzel Ellis MK, Treggiari MM, Robertson JM, et al. Process Improvement Initiative for the Perioperative Management of Patients With a Cardiovascular Implantable Electronic Device. *Ambulatory Anesthesiology and Perioperative Management.* 2017;125:58–65.
290. Cronin B, Essandoh MK. Perioperative Interrogation of St. Jude Cardiovascular Implantable Electronic Devices: A Guide for Anesthesiologists. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2018;32(2):982–1000. doi:10.1053/j.jvca.2017.1.050.
291. Pavlović N, Manola Š, Vražić H, et al. Recommendations for perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):383–90.
292. Ahmed I, Patel AS, Balgaard TJ, Rosenfeld LE. Technician-Supported Remote Interrogation of CIEDs: Initial Use in US Emergency Departments and Perioperative Areas. *PACE.* 2016;39:275–81. doi:10.1111/pace.12798.
293. Potyk D, Raudaskoski P. Preoperative cardiac evaluation for elective noncardiac surgery. *Arch Fam Med.* 1998;7:164–73.
294. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer Marius M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618–731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
295. Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal.* 2020;(1):78–122. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):78–122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
296. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2015;70:56–70. doi:10.1111/anae.12831.
297. Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, et al. Decompensated right heart failure, intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:46–52. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.081.
298. Steppan J, Diaz-Rodriguez N, Barodka VM, et al. Focused Review of Perioperative Care of Patients with Pulmonary Hypertension and Proposal of a Perioperative Pathway. *Cureus.* 2018;10(1): e2072. doi:10.7759/cureus.2072.
299. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J.* 2013;41:1302–7. doi:10.1183/09031936.00089212.
300. Price LC, Montani D, Jais X, et al. Noncardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2010;35:1294–302. doi:10.1183/09031936.00113009.
301. Hassan HJ, Houston T, Balasubramanian A, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00257–2021. doi:10.1183/23120541.00257-2021.
302. Fox DL, Stream AR, Bull T. Perioperative management of the patient with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18:310–8. doi:10.1177/1089253214534780.
303. Seyfarth HJ, Gille J, Sablotzky A, et al. Perioperative management of patients with severe pulmonary hypertension in major orthopedic surgery: experience-based recommendations. *GMS Interdiscipl Plast Reconstr Surg DGPW.* 2015;4: Doc03. doi:10.3205/ipsr000062.
304. Rajagopal S, Ruetzler K, Ghadimi K, et al. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(17):1317–43. doi:10.1161/CIR.0000000000001136.
305. Steppan J, Paul M, Heerdt P. Pre-operative assessment and peri-operative management of the patient with pulmonary vascular disease. *Clin Chest Med.* 2021;42(1):133–41. doi:10.1016/j.ccm.2020.11.013.
306. Tartavouille T, Bonanno LS, Hall S. Perioperative Considerations for Patients Diagnosed With Pulmonary Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery. *J Perianesth Nurs.* 2019;34(2):240–9. doi:10.1016/j.jopan.2017.1.008.
307. Stevens LA, Claydon MA, Schmid CH, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555–62. doi:10.1038/ki.2010.462.
308. Khetarpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology.* 2007;107:892–902. doi:10.1097/01.anes.0000290588.29668.38.
309. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease—executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur. Heart J.* 2020;41(48):4592–8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa650.
310. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41. doi:10.1159/000180580.
311. Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017;16:65–73. doi:10.1111/jth.13904.
312. Harrison TG, Ruzsicki SM, James MT, et al. Estimated GFR and incidence of major surgery: a population-based cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2021;77(3):365–75. doi:10.1053/j.ajkd.2020.08.009.
313. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. A Meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2015;66(4):591–601. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.337.
314. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(1):101–7. doi:10.1038/ki.2008.107.
315. Park S, Cho H, Park S. Simple Postoperative AKI Risk (SPARK) Classification before Noncardiac Surgery: A Prediction Index Development Study with External Validation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;30(1):170–81. doi:10.1681/ASN.2018070757.
316. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:2247–56. doi:10.1056/NEJMoa040232.
317. Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2009;23:193–212. doi:10.1016/j.bpa.2008.11.001.
318. van Haren F, Zacharowski K. What's new in volume therapy in the intensive care unit? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2014;28(3):275–83. doi:10.1016/j.bpa.2014.06.004.
319. Khetarpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology.* 2009;110(3):505–15. doi:10.1097/ALN.0b013e3181979440.
320. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* 2010;65:283–93. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x.
321. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann. Intern. Med.* 2005;142(7):510–24. doi:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00010.
322. Zhao G, Xu C, Ying J, et al. Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care.* 2020;24(75):2–9. doi:10.1186/s13054-020-2798-6.
323. Patschan D, Patschan S, Buschmann I, Ritter O. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. *Kidney Blood Press. Res.* 2019;44(4):457–64. doi:10.1159/000501315.
324. Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P, et al. The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: A pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). *J. Crit. Care.* 2017;42:138–46. doi:10.1016/j.jccr.2017.07.030.
325. Karthik S, Lisbon A. Low-dose dopamine in the intensive care unit. *Semin. Dial.* 2006;19:465–71. doi:10.1111/j.1525-139X.2006.00208.x.

326. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2012;2(6):1–138. doi:10.1038/kisup.2012.3.
327. Smirnov AV, Dobronravov VA, Romyancev ASH, et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nefrologiya*. 2016;20(1):79–104. (In Russ.) Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология*. 2016;20(1):79–104.
328. Smirnov AV, Dobronravov VA, Romyancev ASH, et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part II. *Nefrologiya*. 2016;20(2):86–100. (In Russ.) Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II. *Нефрология*. 2016;20(2):86–100.
329. Fliser D, Laville M, Covic A, et al. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012 Dec;27(12):4263–72. doi:10.1093/ndt/gfs375.
330. Volgina GV, Kozlovskaya NL. Contrast-induced nephropathy. In: *Nephrology. Clinical guidelines* /ed. Shilova E. M., Smirnova A. V., Kozlovskoj N. L. M.: GEOTAR-Media, 2016. 816 p. (In Russ.) Волгина Г.В., Козловская Н.Л. Контраст-индуцированная нефропатия. В кн: *Нефрология. Клинические рекомендации* / под ред. Шиловой Е.М., Смирновой А.В., Козловской Н.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с. ISBN 978-5-9704-3714-8.
331. Donald JS, McDonald RJ, Carter RE, et al. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score -matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2014;271:1:65–73. doi:10.1148/radiol.13130775.
332. Ellis JH, Halatbari S, Yoset M, et al. Influence of clinical factors on risk on contrast-induced nephrotoxicity from IV low-osmolality contrast material in patients with low glomerular filtration rate. *American Journal of Roentgenology*. 2019;213(5):W188–W193. doi:10.1148/radiol.13130775.
333. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267:119–28. doi:10.1148/radiol.12121460.
334. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [published correction appears in *N. Engl. J. Med.* 2008;18(4):4]. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(13):1296–305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
335. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(1):47–55. doi:10.1016/s0735-1097(02)02663-3.
336. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;51(4 Suppl 2): S38–S45. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.017.
337. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:1527–39. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
338. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840–e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664.
339. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2013;3(1):1–150.
340. Chronic kidney disease. Clinical guidelines. Approved by the scientific and practical council of the Ministry of Health of Russia [Electronic resource]. 2021. Access mode: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2. (In Russ.) Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Одобрены научно-практическим советом Министерства здравоохранения России [Электронный ресурс]. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2.
341. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999;130:461–70. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
342. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care*. 2004;8(4): R204–R212. doi:10.1186/cc2872.
343. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *J.A.M.A. Net Open*. 2020;3(10): e2019209. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.
344. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med*. 2020;2(1):85–93. doi:10.1016/j.xkme.2020.01.001.
345. Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, et al. Postoperative Complications in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2012;141(2):436–41.
346. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;8:631–39.
347. Belialov F. Treatment of diseases in comorbidity. 12th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 560 p. (In Russ.) Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 12-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 560 с. ISBN: 978–5–9704–6360–4.
348. Knisely A, Zhou ZN, Wu J, et al. Perioperative Morbidity and Mortality of Patients With COVID-19 Who Undergo Urgent and Emergent Surgical Procedures. *Ann Surg*. 2021;273(1):34–40.
349. Chan MTV, Wang CY, Seet E, et al. Association of Unrecognized Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2019;321(18):1788–98.
350. Gaddam S, Gunukula SK, Mador MJ, et al. Post-operative outcomes in adult obstructive sleep apnea patients undergoing non-upper airway surgery: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2014;18(3):615–33.
351. Cheng Y, Nie X, Chen X, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2173–84.
352. Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie*. 2020;75(4):371–9.
353. Liu X, Ma J, Huang L, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44): e8273.
354. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator Use and the Risk of Arrhythmia in COPD Bronchodilators and Arrhythmia Risk: Part 1: Saskatchewan Cohort Study. *CHEST*. 2012;142(2):298–304.
355. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator Use and the Risk of Arrhythmia in COPD. Risk in COPD Part 2: Reassessment in the Larger Quebec Cohort. *CHEST*. 2012;142(2):305–11.
356. Lee C-H, Choi S, Jang EJ, et al. Inhaled bronchodilators and the risk of tachyarrhythmias. *Int J Card*. 2015;190:133–9.
357. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338–50.
358. STARSurg Collaborative and TASMAN Collaborative. Evaluation of prognostic risk models for postoperative pulmonary complications in adult patients undergoing major abdominal surgery: a systematic review and international external validation cohort study. *The Lancet Digital Health*. 2022;7: e520–e531.
359. Hwang M, Nagappa M, Guluzade N, et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a preoperative screening tool for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):366.
360. Odor P, Bampoe S, Gilhooly D, et al. Perioperative interventions for prevention of postoperative pulmonary complications: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;368: m540.
361. Mutter T, Chateau D, Moffatt M, et al. A Matched Cohort Study of Postoperative Outcomes in Obstructive Sleep Apnea: Could Preoperative Diagnosis and Treatment Prevent Complications? *Anesthesiology*. 2014;4:707–18.
362. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27–38.
363. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331.
364. The ASA and APSF Joint Statement on Perioperative Testing for the COVID-19 Virus. 2020. URL: <https://www.asahq.org/-/media/files/spotlight/asa-and-apsf-statement-on-perioperative-testing-for-the-covid-19-virus-june-3.pdf>.
365. Kovoor J, Jacobsen J, Duncan J, et al. Achieving safe surgery after COVID-19 vaccination. *ANZ Journal of Surgery*. 2022;5:946–9.
366. Jonsson Fagerlund M, Franklin KA. Perioperative Continuous Positive Airway Pressure Therapy: A Review With the Emphasis on Randomized Controlled Trials and Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg*. 2021 May 1;132(5):1306–13.
367. Nagappa M, Mokhesi B, Wong J, et al. The Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Postoperative Outcomes in Obstructive Sleep Apnea Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Anesth Analg. 2015;120(5):1013–23.
368. Fernandez-Bustamante A, Frendl G, et al. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg*. 2017;152(2):157–66.
369. Mazo V, Sabate S, Canet J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*. 2014;121(2):219–31.
370. Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;17:2166–77.
371. Numata T, Nakayama K, Fujii S, et al. Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18:4.

372. Young EM, Farmer JD. Preoperative Chest Radiography in Elective Surgery: Review and Update. *S D Med.* 2017;70(2):81–7.
373. Deng JZ, Chan JS, Potter AL, et al. The Risk of Postoperative Complications After Major Elective Surgery in Active or Resolved COVID-19 in the United States. *Ann Surg.* 2022 Feb 1;275(2):242–6.
374. Bryant JM, Bonczyk CS, Rengel KF, et al. Association of Time to Surgery After COVID-19 Infection With Risk of Postoperative Cardiovascular Morbidity. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12): e2246922.
375. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2022;77(1):28–39.
376. Patone M, Mei X, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(2):410–22. doi:10.1038/s41591-021-01630-0.
377. Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psych.* 2016;208(3):223–31.
378. Hooker S, O'Connor P, Sperl-Hillen J, et al. Depression and cardiovascular risk in primary care patients. *Journal of Psychosomatic Research.* 2022;158:110920.
379. Harshfield E, Pennells L, Schwartz J, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA.* 2020;23:2396–405.
380. O'Dell KR, Masters KS, Spielmanns GI, Maisto SA. Does type-D personality predict outcomes among patients with cardiovascular disease? A meta-analytic review. *J Psychosom Res.* 2011;71(4):199–206.
381. Belialov F. *Psychosomatics*. 9th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 400 p. (In Russ.) Белялов Ф. И. Психосоматика. 9-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 400 с. ISBN 978-5-9704-6724-4.
382. Chen YK, Soens M, Kovacheva VP. Less stress, better success: a scoping review on the effects of anxiety on anesthetic and analgesic consumption. *J Anesth.* 2022;36(4):532–53.
383. Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surg.* 2016;16(1):5.
384. Kerper LF, Spies CD, Buspavanich P, et al. Preoperative depression and hospital length of stay in surgical patients. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(9):984–91.
385. Ma J, Li C, Zhang W, et al. Preoperative anxiety predicted the incidence of postoperative delirium in patients undergoing total hip arthroplasty: a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2021 Feb 12;21(1):48.
386. Martin R, Christoforetti J, McGovern R, et al. The Impact of Depression on Patient Outcomes in Hip Arthroscopic Surgery. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 2018;11:2325967118806490.
387. Baikal Psychosomatic Association Guidelines for the Psychosomatic Medicine. Irkutsk. 2023. 35 p. (In Russ.) Байкальская психосоматическая ассоциация. Клинические рекомендации по психосоматической медицине. Иркутск. 2023. 35 с. URL: <https://therapy.irkutsk.ru/ispm/psomatic5.pdf>.
388. Zabolotskikh I, Gritsan A, Lebedinskii K, et al. Perioperative management of patients with mental illness. Guidelines of the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care.* 2021;1(1):19–47. (In Russ.) Зabolotskikh И. Б., Грицан А. И., Лебединский К. М. и др. Периоперационное ведение пациентов с психическими заболеваниями. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации "Федерация анестезиологов и реаниматологов", второй пересмотр. Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2021;1(1):19–47. doi:10.21320/1818-474X-2021-1-19-47.
389. Fagenson A, Schleider C, Philip M, et al. Preoperative Opioid and Benzodiazepine Use: Influence on Abdominal Surgical Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons.* 2023;236(4):925–34. doi:10.1097/XCS.0000000000000572.
390. Kudo H, Katagiri H, Takazawa T, et al. Antidepressant treatment for chronic depressed patients should not be discontinued prior to anesthesia. *Can J Anaesth.* 2002;49(2):132–6.
391. Rajamäki TJ, Moilanen T, Puolakka PA, et al. Is the Preoperative Use of Antidepressants and Benzodiazepines Associated with Opioid and Other Analgesic Use After Hip and Knee Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2021;479(10):2268–80.
392. Singh I, Achuthan S, Chakrabarti A, et al. Influence of pre-operative use of serotonergic antidepressants (SADs) on the risk of bleeding in patients undergoing different surgical interventions: a meta-analysis. *Pharmacopeidemiol Drug Saf.* 2015;24(3):237–45.
393. Post DS, van der Veer A, Schijns O, et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One.* 2022 Feb 25;17(2): e0264351.
394. Xiong G, Pinkhasov A, Mangal J, et al. QTC monitoring in adults with medical and psychiatric comorbidities: Expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. *Journal of Psychosomatic Research.* 2020;135:110138.
395. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTC prolongation. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(5): e441–9.
396. Egholm JWM, Pedersen B, Møller AM, et al. Perioperative alcohol cessation intervention for postoperative complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD008343.
397. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124(2):144–54.e8.
398. Myers K, Hajek P, Hinds C, et al. Stopping Smoking Shortly Before Surgery and Postoperative Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):983–9.
399. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *ArchSurg.* 2012;147(4):373–83.
400. Gavilan E, Fernández E, Minguel J, et al. Efficacy of Presurgical Interventions to Promote Smoking Cessation: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 2023;136(1):43–50.
401. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006;27:2763–74.
402. May HT, Horne BD, Carlquist JF, et al. Depression After Coronary Artery Disease Is Associated With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1440–7.
403. Papasavvas T, Alhashemi M, Micklewright D. Association Between Depressive Symptoms and Exercise Capacity in Patients With Heart Disease: A Meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017;37(4):239–49.
404. Geovanini GR, Gowdak LHW, Pereira AC, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *CHEST Journal.* 2014;146:73–80.
405. Song I, Park H, Oh T, et al. Effect of preoperative psychiatric morbidity on postoperative outcomes of lung cancer surgery: A nationwide cohort study in South Korea. *Journal of Psychosomatic Research.* 2022;161:111002.
406. McBride KE, Solomon MJ, Young JM, et al. Impact of serious mental illness on surgical patient outcomes. *ANZ J Surg.* 2018;88(7–8):673–7.
407. Maeda T, Babazono A, Nishi T, Tamaki K. Influence of psychiatric disorders on surgical outcomes and care resource use in Japan. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(5):523–7.
408. Powell R, Scott NW, Manyande A, et al. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 26;2016(5): CD008646.
409. Kharod U, Panchal NN, Varma J, Sutaria K. Effect of pre-operative communication using anaesthesia information sheet on pre-operative anxiety of patients undergoing elective surgery-A randomised controlled study. *Indian J Anaesth.* 2022;66(8):559–72.
410. Castanheira L, Fresco P, Macedo AF. Guidelines for the management of chronic medication in the perioperative period: systematic review and formal consensus. *J ClinPharmTher.* 2011;36(4):446–67.
411. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, et al. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med.* 2018;131(1):56–63.
412. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, et al. Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature. *Psychosomatics.* 2014;55:536–47.
413. Lee SM, Landry J, Jones PM, et al. Long-term quit rates after a perioperative smoking cessation randomized controlled trial. *AnesthAnal.* 2015;120(3):582–7.
414. Wong J, Abrishami A, Riazi S, et al. A Perioperative Smoking Cessation Intervention With Varenicline, Counseling, and Fax Referral to a Telephone Quitline Versus a Brief Intervention: A Randomized Controlled Trial. *AnesthAnal.* 2017;125(2):571–9.
415. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 2017 Feb 1;2(2):181–7. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.
416. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014 May;35(17):1112–9. doi:10.1093/eurheartj/ehu071.
417. Hertzner NR, Bever EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients: A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg.* 1984;199:223–33.
418. Sumin AN, Bezdenzhnykh AV, Evdokimov DO, et al. Coronary angiography in evaluation of cardiovascular risk at non-coronary vascular operations. *Kardiologiya i serdечно-sosud hirurgiya.* 2010;5:4–11. (In Russ.) Сумин А. Н., Безденжных А. В., Евдокимов Д. О. и др. Коронароангиография в оценке кардиоваскулярного риска при операциях на некоронарных сосудистых бассейнах: взгляд кардиолога. Кардиология и сердечно-сосуд хирургия. 2010;5:4–11.
419. Illuminati G, Schneider F, Greco C, et al. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Apr;49(4):366–74. doi:10.1016/j.ejvs.2014.12.030.
420. Chernyavskii AM, Karpenko AA, Rakhmetov NR, et al. Choice and stages of a surgical intervention in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysms and combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. *Angiologiya i Sosudistaya Hirurgiya.* 2011;17(3):111–9. (In Russ.) Чернявский А. М., Карпенко А. А., Рахметов Н. Р. и др. Выбор и этапность хирургического вмешательства у пациентов с инфраренальной аневризмой брюшной аорты при сочетании поражения коронарного русла и брахиоцефальных артерий. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2011;17(3):111–9.
421. Deana C, Vetrugno L, Bignami E, Bassi F. Peri-operative approach to esophagectomy: a narrative review from the anesthesiological standpoint. *J Thorac Dis.* 2021;13(10):6037–51. doi:10.21037/jtd-21-940.

422. Papadopoulou A, Mathers E. Risk stratification of the cancer patient: a narrative review. *Dig Med Res.* 2020;3:27. doi:10.21037/dmr-20-69.
423. Pennathur A, Brunelli A, Criner GJ, et al. Definition and assessment of high risk in patients considered for lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: The American Association for Thoracic Surgery expert panel consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(6):1605–18.e6. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.07.030.
424. Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Ulybin PS, Dvornichenko VV. Postoperative myocardial infarction in lung cancer patients with: incidence rate, clinical features, prognostic factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):3946. (In Russ.) Большедворская О. А., Протасов К. В., Улыбин П. С., Дворниченко В. В. Послеоперационный инфаркт миокарда у пациентов раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3946. doi:10.15829/1560-4071-2020-3946.
425. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975–80. doi:10.1056/NEJMoa012385.
426. Liu J, Weber S, Berian J, et al. Role of operative complexity variables in risk adjustment for patients with cancer. *JAMA Surg.* 2016;151:1084–6. doi:10.1001/jamasurg.2016.2253.
427. Rivard C, Nahum R, Slagle E, et al. Evaluation of the performance of the ACS NSQIP surgical risk calculator in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2016;141:281–6. doi:10.1016/j.ygyno.2016.02.015.
428. Wotton R, Marshall A, Kerr A, et al. Does the revised cardiac risk index predict cardiac complications following elective lung resection? *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:220. doi:10.1186/1749-8090-8-220.
429. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:445–8. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.095.
430. Brunelli A, Ferguson MK, Salati M, et al. Thoracic Revised Cardiac Risk Index Is Associated With Prognosis After Resection for Stage I Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(1):195–200. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.03.103.
431. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl): e166S-e190S. doi:10.1378/chest.12-2395.
432. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(1):199–203. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.042.
433. Ferguson M, Celauro A, Vigneswaran W. Validation of a modified scoring system for cardiovascular risk associated with major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(3):598–602. doi:10.1093/ejcts/ezr081.
434. Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batunova EV, Semenova EN. Biomarkers of myocardial injury in surgical treatment of lung cancer: perioperative dynamics and prognostic value. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(2):27–38. (In Russ.) Большедворская О. А., Протасов К. В., Батунова Е. В., Семенова Е. Н. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого: периоперационная динамика и прогностическое значение. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(2):27–38. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38.
435. Hou Y, Zhou Y, Hussain M, et al. Cardiac risk stratification in cancer patients: A longitudinal patient-patient network analysis. *PLoS Med.* 2021;18(8): e1003736. doi:10.1371/journal.pmed.1003736.
436. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep.* 2016;4(11):37. doi:10.1007/s40137-016-0158-x.
437. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:240–7. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.025.
438. Wesolowski S, Orlowski T, Kram M. The 6-min walk test in the functional evaluation of patients with lung cancer qualified for lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(4):559–64. doi:10.1093/icvts/ivz313.
439. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1802–06. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.022.
440. Armstrong EA, Beal EW, Lopez-Aguirre AG, et al. Evaluating the ACS-NSQIP risk calculator in primary GI neuroendocrine tumor: Results from the United States neuroendocrine Tumor Study Group. *Am Surg.* 2019;85:1334–40.
441. Shestopalova IM, Gerasimov SS, Kadagidze ZG, Shelepova VM. Use of the NT-proBNP marker in monitoring of perioperative heart failure in oncological patients with ischemic heart disease. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2008;4(48):172–4. (In Russ.) Шестопалова И. М., Герасимов С. С., Кадагидзе З. Г., Шелепова В. М. Применение маркера NT-proBNP в мониторинге периоперационной сердечной недостаточности у онкологических пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. *Журнал сердечная недостаточность.* 2008;4(48):172–4.
442. Mima K, Hayashi H, Nakagawa S, et al. Frailty is associated with poor prognosis after resection for pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(10):1938–46. doi:10.1007/s10147-021-01983-z.
443. Lu J, Zheng HL, Li P, et al. High preoperative modified frailty index has a negative impact on short- and long-term outcomes of octogenarians with gastric cancer after laparoscopic gastrectomy. *Surg Endosc.* 2018;32(5):2193–200. doi:10.1007/s00464-018-6085-4.
444. Mima K, Miyazaki N, Morito A, et al. Frailty is an independent risk factor for recurrence and mortality following curative resection of stage I–III colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4(4):405–12. doi:10.1002/ags3.12337.
445. Teh E, Sinha S, Joshi N, et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) and the prediction of perioperative events in patients undergoing lung resection in the modern era: A comparison of clinical, CPET and combined assessment. *J Clin Anesth.* 2020;62:109749. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109749.
446. Fennelly J, Potter L, Pompili C, Brunelli A. Performance in the shuttle walk test is associated with cardiopulmonary complications after lung resections. *J Thorac Dis.* 2017;9(3):789–95. doi:10.21037/jtd.2017.03.22.
447. Liu D, Wen H, He J, et al. Society for Translational Medicine Expert Consensus on the preoperative assessment of circulatory and cardiac functions and criteria for the assessment of risk factors in patients with lung cancer. *J Thorac Dis.* 2018;10(9):5545–9. doi:10.21037/jtd.2018.08.91.
448. Somonova OV, Antuh EA, Vardanyan AV, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholy.* 2021;11(3s2–2):145–55. (In Russ.) Соменова О. В., Антух Э. А., Варданян А. В. др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2–2):145–55. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47.
449. Sumin AN. Preoperative management of patients with cardiovascular diseases for elective cancer surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(1):123–33. (In Russ.) Сумин А. Н. Подготовка пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями к плановым хирургическим вмешательствам при онкопатологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(1):123–33. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-123-133.
450. Sumin AN, Starovojtova AV, Scheglova AV, Gorbunova EV. Role of preoperative cardiology consultation in patients undergoing cancer surgery. *Therapeutic Archive.* 2020;92(1):25–9. (In Russ.) Сумин А. Н., Старовойтова А. В., Щеглова А. В., Горбунова Е. В. Роль консультации кардиолога в обследовании пациентов перед онкологическими операциями. *Терапевтический архив.* 2020;92(1):25–9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000478.
451. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022; ehac244. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
452. Hanley C, Donahoe L, Slinger P. "Fit for Surgery? What's New in Preoperative Assessment of the High-Risk Patient Undergoing Pulmonary Resection". *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(12):3760–73. doi:10.1053/j.jvca.2020.11.025.
453. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg.* 2017;266(2):232–6. doi:10.1097/SLA.0000000000002171.

9. Приложения

Индекс DASI

Критерии	Баллы
Полное самообслуживание (прием пищи, одевание, купание)	2,75
Ходьба в помещении	1,75
Ходьба 1–2 квартала	2,75
Подъем по лестнице, в гору	5,5
Пробежка на короткую дистанцию	8
Легкая работа по дому (вытирание пыли, мытье посуды)	2,7
Умеренная работа по дому (уборка, подметание полов)	3,5
Тяжелая работа по дому (мытьё полов, подъем тяжестей)	8
Работа во дворе (сгребание листьев, прополка)	4,5
Сексуальные отношения	5,25
Умеренный спорт (танцы, боулинг, волейбол)	6
Интенсивный спорт (плавание, футбол, лыжи)	7,5
Оценка теста: риск сердечных событий при несердечных операциях повышен при индексе DASI ≤ 34	

Примечание: Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol. 1989;64(10):651–4.

Индекс rRCRI

Критерии	Баллы
Хирургия высокого риска	1
Коронарная болезнь	1
СН	1
ТИА/инсульт	1
Клиренс креатинина <30 мл/мин	1
Оценка теста: риск сердечно-сосудистых событий низкий (<1 балла), средний (1 балл), высокий (≥ 2 баллов)	

Примечание: Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. Circulation. 1999;100(10):1043–9.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Шкала SPARK

Факторы риска	Баллы
Возраст (годы)	
<40	0
≥ 40 и <60	6
≥ 60 и <80	9
≥ 80	13
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	
≥ 60	0
≥ 45 и <60	8
≥ 30 и <45	15
≥ 15 и <30	22
Альбуминурия (тест полоски $\geq 1+$)	6
Пол	
Женщина	0
Мужчина	8
Предполагаемая продолжительность хирургического вмешательства (часы)	x5
Экстренная операция	7
Сахарный диабет	4
Прием блокаторов РААС	6
Гипоальбуминемия ($<3,5$ г/дл)	8
Анемия (<12 г/дл у женщин, <13 г/дл у мужчин)	4
Гипонатриемия (<135 ммоль/л)	3
Класс А: <20 баллов, риск ОПП $<2\%$, риск критического ОПП* $<2\%$ Класс В: 20–39 баллов, риск ОПП $\geq 2\%$, риск критического ОПП* $<2\%$ Класс С: 40–59 баллов, риск ОПП $\geq 10\%$, риск критического ОПП* $\geq 2\%$ Класс D: ≥ 60 баллов, риск ОПП $\geq 20\%$, риск критического ОПП* $\geq 10\%$	

Примечание: * — критическое ОПП: ОПП ≥ 2 стадии, или смерть при развитии ОПП, или начало заместительной почечной терапии на протяжении 90 дней.

Сокращения: ОПП — острое почечное повреждение, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Индекс ThRCRI

Критерии	Баллы
Коронарная болезнь	1
ТИА/инсульт	1,5
Креатинин >177 мкмоль/л	1,5
Пульмонэктомия	1,5
Оценка теста: риск сердечно-сосудистых событий низкий (0 баллов), средний (1,0–1,5 балла), высокий ($\geq 2,0$ баллов)	

Примечание: Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the Revised Cardiac Risk Index in Lung Resection Candidates. The Annals of Thoracic Surgery. 2010; 1:199–203.

Сокращение: ТИА — транзиторная ишемическая атака.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



10–12 ОКТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

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



Отсканируй QR-код — это наш сайт