

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

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Гемодинамические характеристики аортального клапана после операции Ozaki по данным ЭхоКГ: многоцентровое ретроспективное исследование

Мультиспиральная компьютерная или инвазивная коронарография у пациентов с ОКС низкого и промежуточного риска

Сывороточные биомаркеры у пациентов с псориазом и ИБС

Приверженность лекарственной терапии у пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19

Факторы риска, способствующие развитию ФП у пациентов с СНумФВ

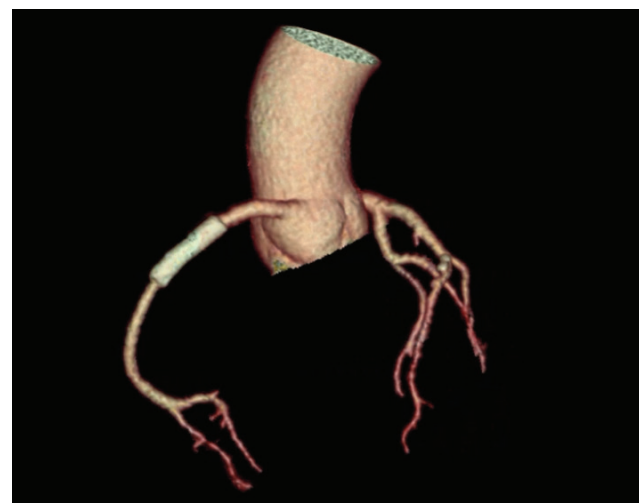
Знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению ХСН

Доступность обучения основам оказания первой помощи при остановке сердца для людей с ограниченными возможностями здоровья

ИМ у пациентов с ВИЧ-инфекцией: заболеваемость, факторы риска, патогенез, клиника и лечение

Пероральные антикоагулянты после реконструктивных операций на клапанах сердца: современные рекомендации для практикующего врача

Пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в лечении неклапанной ФП у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии



Клинический случай инфаркта миокарда у молодой женщины без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

См. на стр. 62



29 (1S) 2024



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.russjcardiol.elpub.ru

Правила публикации авторских материалов:
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru>

Информация о подписке:
www.rosocardio.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: 08.04.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 29 (1S) 2024, (1-2024)

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РАБОЧАЯ ГРУППА РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Воробьева Д. А. (Томск) к.м.н.

Дрень Е. В. (Кемерово)

Ляпина И. Н. (Кемерово) к.м.н.

Намитоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Парадизова И. С. (Самара) к.м.н.

Рубаненко А. О. (Самара) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Айрапетян Г. Г. (Ереван, Армения) д.м.н.

Адрес Редакции:

111539, Москва,
ул. Вешняковская, д. 23,
Больница № 15, кафедра терапии
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

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

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Корякин В. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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

Instructions for authors:
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru/>

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 29 (1S) 2024, (1-2024)

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

EDITORIAL TEAM OF ASSOCIATE EDITORS

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Daria A. Vorobeva (Tomsk) PhD

Elena V. Dren' (Kemerovo)

Irina N. Lyapina (Kemerovo) PhD

Alim M. Namitkov (Krasnodar) PhD

Irina S. Paradizova (Samara) PhD

Anatoly O. Rubanenko (Samara) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

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

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Gamlet G. Hayrapetyan (Yerevan, Armenia) MScD

Editorial office:

111539, Moscow,
23 Veshnyakovskaya str.,
Hospital № 15,
Department of Therapy
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

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

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

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

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

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Valentin Yu. Korjakin*

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Рашидова Т. К., Энгиноев С. Т., Чернов И. И., Колесников В. Н., Комаров Р. Н., Белов В. А., Гамзаев А. Б., Арутюнян В. Б., Кадыралиев Б. К., Семагин А. П., Кузнецов Д. В., Зыбин А. А., Тлисов Б. М., Калинина М. Л., Коновалов Н. С., Болурова А. М., Джамбиева М. Н., Скородумова Е. Г.

Гемодинамические характеристики аортального клапана после операции Ozaki по данным эхокардиографии: многоцентровое ретроспективное исследование

Кузнецова К. В., Бикбаева Г. Р., Сухинина Е. М., Таумова Г. Х., Бенян А. С., Дупляков Д. В., Тухбатова А. А., Адонина Е. В., Кислукхин Т. В., Нагорнова В. В.

Мультиспиральная компьютерная или инвазивная коронарография у пациентов с острым коронарным синдромом низкого и промежуточного риска — одноцентровое исследование

Аmineva A. M., Lakman I. A., Badykova E. A., Rakhimova R. F., Dozhdev S. S., Popov D. V., Khismatullina Z. R., Zagidullin N. Sh.

Сывороточные биомаркеры у пациентов с псориазом и ишемической болезнью сердца и их влияние на госпитализацию в проспективном 4-летнем одноцентровом неконтролируемом исследовании

Тяпаева А. Р., Наумова Е. А., Семенова О. Н., Булаева Ю. В., Тяпкина Д. А., Бородай А. А.

Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 (6 месяцев наблюдения)

Перепеч Н. Б., Трегубов А. В., Михайлова И. Е. Анализ факторов, влияющих на знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности

Азарпетян Л. Г., Айрапетян Г. Г., Григорян С. В. Возможные факторы риска, способствующие развитию фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса

МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Биркун А. А., Косова Е. А., Редкокош К. И., Гапон А. С. Доступность обучения основам оказания первой помощи при остановке сердца для людей с ограниченными возможностями здоровья

ORIGINAL ARTICLES

9 Rashidova T. K., Enginoyev S. T., Chernov I. I., Kolesnikov V. N., Komarov R. N., Belov V. A., Gamzaev A. B., Arutyunyan V. B., Kadyraliev B. K., Semagin A. P., Kuznetsov D. V., Zybin A. A., Tlissov B. M., Kalinina M. L., Kononov N. S., Bolurova A. M., Dzhambieva M. N., Skorodumova E. G.

Aortic valve hemodynamic characteristics after the Ozaki procedure according to echocardiography: a multicenter retrospective study

17 Kuznetsova K. V., Bikbaeva G. R., Sukhinina E. M., Taumova G. Kh., Benyan A. S., Duplyakov D. V., Tukhbatova A. A., Adonina E. V., Kislukhin T. V., Nagornova V. V. Computed tomography angiography or invasive coronary angiography in patients with low- to intermediate risk acute coronary syndrome — a single-center study

25 Amineva A. M., Lakman I. A., Badykova E. A., Rakhimova R. F., Dozhdev S. S., Popov D. V., Khismatullina Z. R., Zagidullin N. Sh. Serum biomarkers in patients with psoriasis and coronary artery disease and their impact on hospitalization: data from a prospective, 4-year, single-center, uncontrolled study

32 Tyapayeva A. R., Naumova E. A., Semenova O. N., Bulaeva Yu. V., Tyapkina D. A., Boroday A. A. Medication adherence of cardiovascular patients after COVID-19: 6-month follow-up

40 Perepech N. B., Tregubov A. V., Mikhailova I. E. Analysis of factors influencing doctors' awareness of clinical guidelines for heart failure treatment

47 Azarapetyan L. G., Hayrapetyan G. G., Grigoryan S. V. Possible risk factors for atrial fibrillation in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction

PATIENT EDUCATION METHODS

54 Birkun A. A., Kosova E. A., Redkokosh K. I., Gapon A. S. Availability of basic first aid training for cardiac arrest for people with disabilities

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ненахова Е. А., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А.,
Эминова О. Д., Ковальская А. Н., Костарева А. А.,
Дупляков Д. В.
Инфаркт миокарда у молодой женщины без факторов
риска сердечно-сосудистых заболеваний

CLINICAL CASE

62 Nenakhova E. A., Bikbaeva G. R., Tukhbatova A. A.,
Eminova O. D., Kovalskaya A. N., Kostareva A. A.,
Duplyakov D. V.
Myocardial infarction in a young woman without
cardiovascular risk factors: a case report

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Кардиологическая загадка

67 Riddle in cardiology

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Протасов К. В., Енисеева Е. С., Плотнокова Ю. К.
Инфаркт миокарда у пациентов с ВИЧ-инфекцией:
заболеваемость, факторы риска, особенности патогенеза,
клиники и лечения

69 Protasov K. V., Eniseeva E. S., Plotnikova Yu. K.
Myocardial infarction in patients with HIV infection:
incidence, risk factors, pathogenesis, clinical performance and
treatment

Кузьмин В. П., Геворгян А. А., Гиматдинова Г. Р.,
Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Кривова С. П.,
Хайретдинов Р. К., Давыдкин Г. И.
Пероральные антикоагулянты или антитромбоцитарные
препараты после реконструктивных операций
на клапанах сердца: современные рекомендации
для практикующего врача

78 Kuzmin V. P., Gevorgyan A. A., Gimatdinova G. R.,
Danilova O. E., Davydkin I. L., Krivova S. P.,
Khairatdinov R. K., Davydkin G. I.
Oral anticoagulants or antiplatelet drugs after heart valve
reconstructive surgery: modern guidelines
for the practitioners

Скородумова Е. Г., Рубаненко О. А., Рубаненко А. О.,
Энгиноев С. Т., Керчева М. А., Заславская Е. Л.,
Ефремова Е. В., Губарева Е. Ю., Ляпина И. Н.,
Велиева Р. М., Скородумова Е. А., Сиверина А. В.
Пероральные антикоагулянты в сравнении
с антагонистами витамина К в лечении неклапанной
фибрилляции предсердий у пациентов с хронической
болезнью почек 4-5 стадии

84 Skorodumova E. G., Rubanenko O. A., Rubanenko A. O.,
Enginoyev S. T., Kercheva M. A., Zaslavskaya E. L.,
Efremova E. V., Gubareva E. Yu., Lyapina I. N.,
Velieva R. M., Skorodumova E. A., Siverina A. V.
Oral anticoagulants versus vitamin K antagonists
in the treatment of non-valvular atrial fibrillation in patients
with stage 4-5 chronic kidney disease

AD MEMORIAM

Шперлинг М. И., Саликова С. П.
Памяти Андрея Александровича Власова

AD MEMORIAM

96 Shperling M. I., Salikova S. P.
In memory of Andrei A. Vlasov

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается очередной номер "Российского кардиологического журнала. Образование". Раздел "Оригинальные статьи" открывает исследование Рашидовой Т.К. и др., посвящённое оценке гемодинамических параметров аортального клапана (АК) после операции Ozaki по данным эхокардиографии. Данная операция является относительно новым перспективным хирургическим методом восстановления АК при его различных патологиях. Авторы делают вывод, что операция Ozaki у больных с патологией АК имеет хорошие непосредственные и среднесрочные гемодинамические показатели по данным эхокардиографии. Однако пока нет крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих метод Ozaki с протезированием АК с использованием биологического протеза.

В другом оригинальном проспективном одноцентровом исследовании Кузнецовой К.В. и др. анализируется стратегия использования мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST низкого и промежуточного рисков в отношении раннего (госпитального) и отдаленного прогноза в сравнении со стандартной тактикой ведения. Авторы приходят к выводу, что стратегия использования мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом низкого и промежуточного рисков не уступает стандартной тактике ведения этих пациентов, при этом значительно снижая необходимость проведения инвазивной коронароангиографии.

В работе Жаткиной М.В. и др. изучается прогностическая значимость различных биомаркеров у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и псориазом и влияние на частоту госпитализаций по сердечно-сосудистой и по причине обострения псориаза. В проспективном одноцентровом неконтролируемом исследовании при сравнении 2-х кардиоспецифических и 2-х псориаз-специфических биомаркеров у пациентов с псориазом/ИБС/ИБС+псориаз показано, что коморбиды приводят к повышению их концентрации в сыворотке крови. Факторами риска госпитализации было наличие псориаза и повышение биомаркеров NT-proBNP и фактор некроза опухоли альфа, но для комбинированной госпитализации (псориаз + госпитализация) маркером остался только NT-proBNP.

В другом оригинальном исследовании обсуждается одна из серьезных проблем современной медицины — низкая приверженность пациентов врачебным назначениям, что отрицательно влияет на течение болезни и выживаемость лиц с хрониче-



скими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Тяпаева А.Р. и др. анализируют приверженность лекарственной терапии у пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19. Весьма полезным можно считать анализ факторов, влияющих на знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности.

Перепеч Н.Б. и др. приходят к выводу, что уровень знаний врачами положений клинических рекомендаций и информированность о необходимости их выполнения на практике недостаточны. По данным литературы воспаление играет существенную роль в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП). Также известно, что ФП имеет тесную связь с сердечной недостаточностью, часто они сосуществуют, имеют общие предрасполагающие факторы и могут ухудшить общий прогноз.

В статье Азарпетян Л.Г. и др. обсуждаются возможные факторы риска, способствующие развитию ФП у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. На основании проведенного анализа авторы заключают, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса возможными факторами риска возникновения ФП являются повышенное диастолическое артериальное давление, частота гипертонических кризов, размер левого предсердия, диастолическая дисфункция левого желудочка, а также повышение уровня маркеров воспаления и фиброза.

Интересная работа представлена под рубрикой "Методы обучения пациентов". Биркун А.А. и др. обсуждают доступность обучения основам оказания первой помощи при остановке сердца для людей с ограниченными возможностями здоровья. Выполнен поиск бесплатных англоязычных онлайн-курсов, обучающих принципам и правилам оказания первой помощи при остановке сердца, и проведена экспертная оценка цифрового содержимого онлайн-курсов на предмет соответствия международным рекомендациям по доступности веб-контента WCAG 2.1. Авторы заключают, что бесплатные массовые онлайн-курсы по базовой сердечно-легочной реанимации недостаточно доступны для лиц с ограниченными возможностями здоровья, вплоть до невозможности прохождения обучения.

Несомненный интерес читателей вызовет очень интересный клинический случай инфаркта миокар-

да у 34-летней женщины без факторов риска ССЗ, описанный Ненаховой Е.А. и др.

Вопросы распространенности, особенности патогенеза, клиники и лечения инфаркта миокарда у пациентов с ВИЧ-инфекцией обсуждаются в статье Протасова К.В. и др. Не менее важная с практической точки зрения тема освещается в работе Кузьмина В.П. и др.: авторы представляют современные рекомендации назначения пероральных антикоагулянтов и/или антиагрегантов после реконструктивных операций на клапанах сердца. Данная проблема мало освещена в отечественной литературе, но востребована в практическом отношении, учитывая также растущее количество инвазивных вмешательств на клапанах.

Надеемся, что очередной номер журнала, посвященный различным проблемам современной кардиологии, будет интересен широкому кругу практикующих врачей, ученым, преподавателям.

Айрапетян Г.Г., FESC,
Главный кардиолог МЗ Республики Армения,
Президент Ассоциации кардиологов Армении,
Заведующий кафедрой кардиологии Ереванского Государственного медицинского университета,
Руководитель кардиологического центра МЦ Эребуни



Гемодинамические характеристики аортального клапана после операции Ozaki по данным эхокардиографии: многоцентровое ретроспективное исследование

Рашидова Т.К.¹, Энгиноев С.Т.^{1,2}, Чернов И.И.¹, Колесников В.Н.¹, Комаров Р.Н.³, Белов В.А.⁴, Гамзаев А.Б.^{5,8}, Арутюнян В.Б.⁴, Кадыралиев Б.К.^{4,6}, Семагин А.П.⁷, Кузнецов Д.В.⁷, Зыбин А.А.⁷, Тлисов Б.М.³, Калинина М.Л.⁸, Коновалов Н.С.⁵, Болурова А.М.², Джамбиева М.Н.², Скородумова Е.Г.⁹

Цель. Оценить гемодинамические характеристики аортального клапана (АК) после операции Ozaki по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы. В ретроспективное многоцентровое исследование включены 277 пациентов с патологией АК, которые были прооперированы с января 2017 г. по июнь 2022 г. в пяти центрах России. После проведения операции Ozaki оценивались следующие конечные точки: непосредственные ЭхоКГ-результаты (пиковый градиент на АК, средний градиент на АК, эффективная площадь открытия АК, степень аортальной регургитации), среднесрочные клинические (трехлетняя выживаемость, трехлетняя свобода от реоперации, трехлетняя свобода от аортальной регургитации ≥ 2 степени) и ЭхоКГ-результаты (пиковый и средний градиент на АК, эффективная площадь открытия АК, степень регургитации, степень кальциноза АК). Медиана периода наблюдения составила 23 (13–32) мес. Средний период ЭхоКГ наблюдения составил 21 ± 10 мес.

Результаты. На фоне проводимого лечения наблюдалось снижение пикового градиента на АК с 74 ± 30 мм рт.ст. перед операцией до 12 (8–16) мм рт.ст. через 1 нед. после операции, который сохранялся к среднесрочному периоду — 12 (9–15) мм рт.ст. Также наблюдалось снижение среднего градиента давления с 40 (27–53) мм рт.ст. перед операцией до 6 (4–8) мм рт.ст. через 1 нед. после операции; к среднесрочному периоду средний градиент составил 6 (4–8) мм рт.ст. Площадь открытия АК увеличилась с 1 (1–1) см² до 2 (2–2) см² в среднесрочном периоде наблюдения. Трехлетняя выживаемость составила 90,2%, свобода от реоперации — 95%, свобода от аортальной регургитации ≥ 2 степени — 88%, ни у одного пациента не было кальциноза клапана.

Заключение. Операция Ozaki у больных с патологией АК имеет хорошие непосредственные и среднесрочные гемодинамические показатели по данным ЭхоКГ. Тем не менее сохраняется потребность в проведении крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих хирургию Ozaki с протезированием АК с использованием биологического протеза.

Ключевые слова: приобретенный порок сердца, аортальный стеноз, аортальная регургитация, неокиспидализация аортального клапана, аортальный клапан, процедура Ozaki, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ²ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова Минздрава России, Пермь; ⁵ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; ⁶ФГАОУ ВО Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь; ⁷ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова Минздрава России, Самара; ⁸ГБУЗ Нижегородской области Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б. А. Королева, Нижний Новгород; ⁹ГБУЗ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джanelидзе Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Рашидова Т.К. — врач УЗИ, ORCID: 0000-0002-6857-0830, Энгиноев С.Т.* — к.м.н., врач сердечно-сосудистой хирургии, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Чернов И.И. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9924-5125, Колесников В.Н. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0009-0003-0637-1427, Комаров Р.Н. — д.м.н., профессор, директор клиники факультетской хирургии, врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-3904-6415, Белов В.А. — главный врач, врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0945-8208, Гамзаев А.Б. — д.м.н., профессор кафедры рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения, врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7617-9578, Арутюнян В.Б. — д.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-1730-9050, Кадыралиев Б.К. — д.м.н., врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4007-7665, Семагин А.П. — к.м.н., зав. 4-ым КХО, врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2945-894X, Кузнецов Д.В. — к.м.н., зав. 11-ым отделением, врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4843-4679, Зыбин А.А. — врач сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8985-5723, Тлисов Б.М. — к.м.н., сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4094-8771, Калинина М.Л. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5879-0821, Коновалов Н.С. — аспирант кафедры рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-7712-631X, Болурова А.М. — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0003-0481-8662, Джамбиева М.Н. — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-5479-1894, Скородумова Е.Г. — к.м.н., кардиолог кардиохирургического отделения, с.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, доцент учебного центра, ORCID: 0000-0002-4961-5570.

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

АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, НПП — несоответствие пациент-протез, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФК — фиброзное кольцо, ЭПО — эффективная площадь открытия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 04.10.2023

Рецензия получена 22.10.2023

Принята к публикации 22.12.2023



Для цитирования: Рашидова Т.К., Энгиноев С.Т., Чернов И.И., Колесников В.Н., Комаров Р.Н., Белов В.А., Гамзаев А.Б., Арутюнян В.Б., Кадыралиев Б.К., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Зыбин А.А., Тлисов Б.М., Калинина М.Л., Коновалов Н.С., Болурова А.М., Джамбиева М.Н., Скородумова Е.Г. Гемодинамические характеристики аортального клапана после операции Ozaki по данным эхокардиографии: многоцентровое ретроспективное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5636. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5636. EDN NKECRO

Aortic valve hemodynamic characteristics after the Ozaki procedure according to echocardiography: a multicenter retrospective study

Rashidova T.K.¹, Enginoyev S.T.^{1,2}, Chernov I.I.¹, Kolesnikov V.N.¹, Komarov R.N.³, Belov V.A.⁴, Gamzaev A.B.^{5,8}, Arutyunyan V.B.⁴, Kadyraliev B.K.^{4,6}, Semagin A.P.⁷, Kuznetsov D.V.⁷, Zybin A.A.⁷, Tlisov B.M.³, Kalinina M.L.⁸, Kononov N.S.⁵, Bolurova A.M.², Dzhambieva M.N.², Skorodumova E.G.⁹

Aim. To evaluate the aortic valve (AV) hemodynamic characteristics after the Ozaki procedure according to echocardiography.

Material and methods. The retrospective multicenter study included 277 patients with AV defects who were operated on from January 2017 to June 2022 in five centers in Russia. After the Ozaki procedure, the following endpoints were assessed: immediate echocardiographic results (peak AV gradient, mean AV gradient, AV effective orifice area, aortic regurgitation grade), mid-term clinical (three-year survival rate, three-year freedom from reoperation, three-year freedom from grade ≥ 2 aortic regurgitation) and echocardiographic results (peak and mean AV gradient, AV effective orifice area, aortic regurgitation grade, AV calcification severity). The median follow-up period was 23 (13-32) months. The mean echocardiography follow-up period was 21 ± 10 months.

Results. During the treatment, a decrease in the peak AV gradient was observed from 74 ± 30 mm Hg before surgery up to 12 (8-16) mm Hg one week after surgery, which remained in the mid-term period — 12 (9-15) mm Hg. There was also a decrease in the mean gradient from 40 (27-53) mm Hg before surgery up to 6 (4-8) mm Hg one week after surgery. By the mid-term period, the mean gradient was 6 (4-8) mm Hg. The AV effective orifice area increased from 1 (1-1) cm^2 to 2 (2-2) cm^2 in the mid-term follow-up period. Three-year survival rate was 90.2%, freedom from reoperation was 95%, freedom from grade ≥ 2 aortic regurgitation was 88%, and no patient had AV calcification.

Conclusion. The Ozaki procedure in patients with AV defects has good immediate and mid-term hemodynamic parameters according to echocardiography. However, there remains a need for large randomized controlled trials comparing Ozaki procedure with biological AV replacement.

Keywords: acquired heart disease, aortic stenosis, aortic regurgitation, aortic valve neocuspidization, aortic valve, Ozaki procedure, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ²Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Moscow; ⁴Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm; ⁵Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ⁶Perm National Research Polytechnic University, Perm; ⁷Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁸Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ⁹Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia.

Rashidova T.K. ORCID: 0000-0002-6857-0830, Enginoyev S.T.* ORCID: 0000-0002-8376-3104, Chernov I.I. ORCID: 0000-0002-9924-5125, Kolesnikov V.N. ORCID: 0009-0003-0637-1427, Komarov R.N. ORCID: 0000-0002-3904-6415, Belov V.A. ORCID: 0000-0002-0945-8208, Gamzaev A.B. ORCID: 0000-0001-7617-9578, Arutyunyan V.B. ORCID: 0000-0002-1730-9050, Kadyraliev B.K. ORCID: 0000-0002-4007-7665, Semagin A.P. ORCID: 0000-0003-2945-894X, Kuznetsov D.V. ORCID: 0000-0003-4843-4679, Zybin A.A. ORCID: 0000-0001-8985-5723, Tlisov B.M. ORCID: 0000-0003-4094-8771, Kalinina M.L. ORCID: 0000-0002-5879-0821, Kononov N.S. ORCID: 0000-0002-7712-631X, Bolurova A.M. ORCID: 0000-0003-0481-8662, Dzhambieva M.N. ORCID: 0000-0002-5479-1894, Skorodumova E.G. ORCID: 0000-0002-4961-5570.

*Corresponding author: Soslan.Enginoyev@gmail.com

Received: 04.10.2023 **Revision Received:** 22.10.2023 **Accepted:** 22.12.2023

For citation: Rashidova T.K., Enginoyev S.T., Chernov I.I., Kolesnikov V.N., Komarov R.N., Belov V.A., Gamzaev A.B., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Zybin A.A., Tlisov B.M., Kalinina M.L., Kononov N.S., Bolurova A.M., Dzhambieva M.N., Skorodumova E.G. Aortic valve hemodynamic characteristics after the Ozaki procedure according to echocardiography: a multicenter retrospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5636. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5636. EDN NKECRO

Ключевые моменты

- Операция Озаки является перспективной процедурой: не требует применения расходного материала в виде искусственного протеза с каркасом, сохраняет естественное участие кольца в сердечном цикле, тем самым приводит к отличным гемодинамическим показателям, таким как градиент давления на клапане и эффективная площадь открытия клапана.

Среди приобретенных пороков сердца наиболее частым является аортальный стеноз [1]. При его тяжелом поражении основным методом лечения является протезирование аортального клапана (АК). На сегодняшний день существует широкий выбор хирургических методов лечения таких больных [2].

Key messages

- The Ozaki procedure is a promising procedure, which does not require consumables in the form of an artificial valve with a frame, preserves the natural participation of annulus in the cardiac cycle, thereby leading to excellent hemodynamic parameters, such as the valve pressure gradient and effective orifice area.

Одним из методов лечения является протезирование АК глутаральдегид-обработанным перикардом (операция Ozaki). Подобный способ протезирования впервые был описан Ozaki S и его коллегами в 2007г [3]. Данная операция представляет собой новую хирургическую технику восстановления АК

и вызывает растущий интерес со стороны кардиохирургического сообщества, в основном благодаря своим многообещающим клиническим результатам. Ее используют при лечении различных патологий АК, включая аортальный стеноз, аортальную регургитацию (АР), инфекционный эндокардит, двустворчатый АК и аннуло-аортальную эктазию [3-5]. При операции Ozaki сохраняется физиологическое движение кольца АК благодаря отсутствию каркаса, присутствующего в механических и биологических протезах. Это приводит к отличным гемодинамическим характеристикам с низкими градиентами давления на АК и с максимальной эффективной площадью открытия (ЭПО) АК [6]. В ранее проведенных исследованиях были опубликованы обнадеживающие непосредственные и среднесрочные результаты данной операции [4, 7, 8].

Цель исследования: оценить гемодинамические характеристики АК после операции Ozaki по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы

В ретроспективное многоцентровое исследование включены 277 пациентов с патологией АК, которые были прооперированы в 2017-2022 гг в пяти центрах России. Всем больным на догоспитальном этапе выполняли трансторакальную ЭхоКГ, интраоперационную чреспищеводную ЭхоКГ, в раннем послеоперационном периоде и перед выпиской трансторакальную ЭхоКГ. Для оценки тяжести несоответствия пациента протезу (НПП) использовалась соответствующая классификация, предложенная в 2016 г Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [9]. Интраоперационно и в послеоперационном периоде по ЭхоКГ помимо общепринятых стандартизованных данных [2] оценивали степень регургитации, дисфункцию АК, градиенты давления, площадь открытия АК (рис. 1). Последующее наблюдение было у всех пациентов (100%). Медиана периода наблюдения составила 23 (13-32) мес. Средний период ЭхоКГ наблюдения составила 21 ± 10 мес. После выписки ЭхоКГ выполнена 175 (63,2%) больным, которая выполнялась в поликлинике по месту жительства или в клинике, где оперировался больной.

Основные конечные точки: непосредственные ЭхоКГ результаты (пиковый градиент на АК, средний градиент на АК, ЭПО АК, степень АР), среднесрочные клинические (трехлетняя выживаемость, трехлетняя свобода от реоперации, трехлетняя свобода от АР ≥ 2 степени) и ЭхоКГ результаты (пиковый и средний градиент на АК, ЭПО АК, степень регургитации, степень кальциноза АК).

Хирургическая техника, используемая во всех участвующих центрах, была ранее описана и опубликована [9].

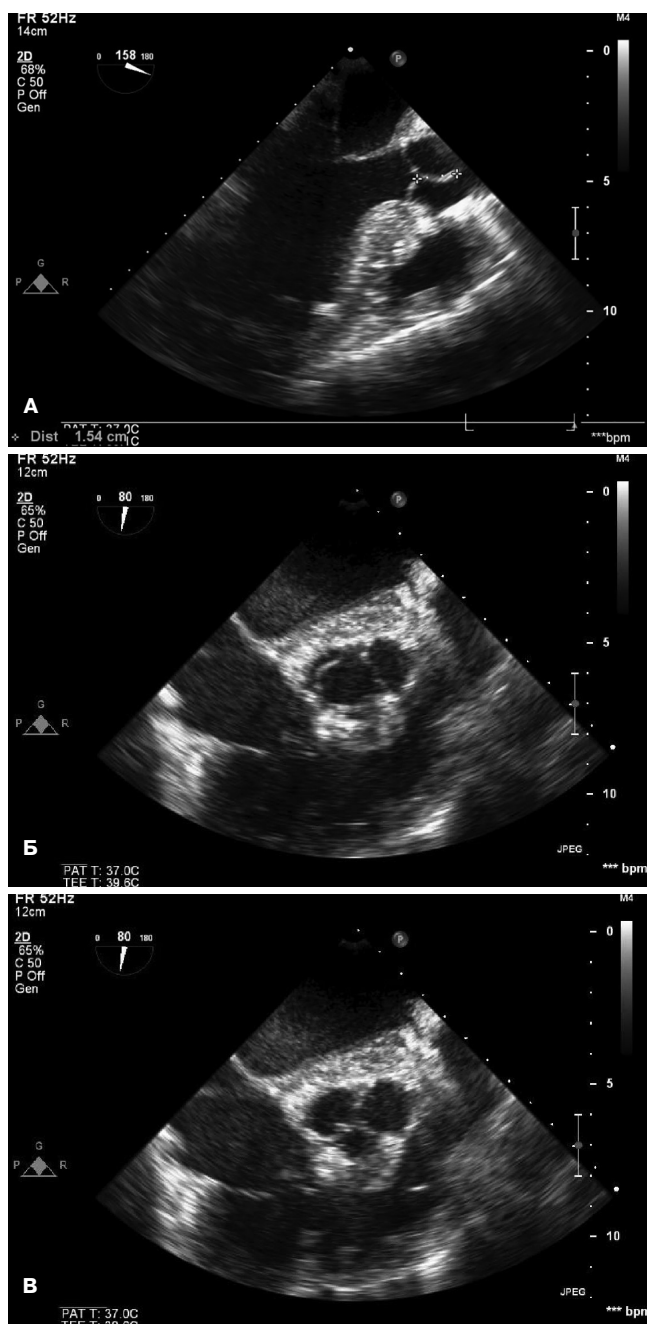


Рис. 1. Контрольная интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ.

Примечание: А — высота коаптации после операции Ozaki, Б — АК в систолу после операции Ozaki, В — АК в диастолу после операции Ozaki.

Сокращение: АК — аортальный клапан.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, IL, USA) и Jamovi (Version 1.6.9) (Computer Software). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные признаки, имеющие распределение близкое к нормальному, описывали

Таблица 1

Базовая характеристика пациентов

Параметры	n=277
Возраст, года, медиана (25 и 75 перцентили)	66,0 (61,0-70,0)
Мужчины, n (%)	123 (44,4)
ИМТ, кг/м ² , медиана (25 и 75 перцентили)	29 (27-33)
ППТ, м ² , медиана (25 и 75 перцентили)	2 (2-2)
ХСН III-IV функционального класса, n (%)	124 (44,8)
Сопутствующая патология, n (%)	
ИБС	121(43,7)
Перенесенный ИМ	36 (13)
ХОБЛ	29 (12,6)
Показания к хирургии, n (%)	
Тяжелый аортальный стеноз	255 (92,1)
Изолированная тяжелая аортальная регургитация	20 (7,2)
Причина дисфункции АК, n (%)	
Инфекционный эндокардит	12 (4,3)
Двухстворчатый АК	88 (31,9)
Дооперационные эхокардиографические параметры	
ФВ ЛЖ, %, медиана (25 и 75 перцентили)	59 (55-64)
СДЛА мм рт.ст., медиана (25 и 75 перцентили)	28,0 (24,0-36,0)
СДЛА ≥25 мм рт.ст., n (%)	154 (55,6)
ФК АК, мм, медиана (25 и 75 перцентили)	21 (20-22)
ФК АК ≤21 мм, n (%)	174 (62,8)
Площадь открытия АК, см ² , медиана (25 и 75 перцентили)	1 (1-1)
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст., М±SD с 95% ДИ	74±30 (71-78)
Средний градиент давления на АК, мм рт.ст., медиана (25 и 75 перцентили)	40 (27-53)
Толщина МЖП, мм, медиана (25 и 75 перцентили)	12 (11-17)
Толщина ЗС ЛЖ, мм, медиана (25 и 75 перцентили)	12 (10-15)

Сокращения: АК — аортальный клапан, ДИ — доверительный интервал, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МЖП — межжелудочковая перегородка, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — фиброзное кольцо, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Операционные параметры

Параметры	n=277
Длительность, мин	
Операции, медиана (25 и 75 перцентили)	235 (202-282)
ИК, медиана (25 и 75 перцентили)	112 (95-130)
ИМ, медиана (25 и 75 перцентили)	87 (75-103)
Комбинированные вмешательства, n (%)	144 (41,2%)

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда.

в форме среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае отличного от нормального распределения в виде медианы и 25-й, 75-й перцентили ($Me [Q1-Q3]$). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. При сравнении связанных коли-

Таблица 3

Послеоперационные данные

Параметры	n=277
Госпитальная летальность, n (%)	5 (1,8)
Аортальная регургитация, n (%)	
Отсутствует	183 (66,1)
Незначительная	91 (32,9)
Умеренная	3 (1)
Тяжелая	0
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст., медиана (25 и 75 перцентили)	12 (8-16)
Средний градиент на АК, мм рт.ст., медиана (25 и 75 перцентили)	6 (4-8)
ЭПО, см ² , медиана (25 и 75 перцентили)	2 (2-3)
Умеренное-тяжелое НПП, n (%)	0
ФВ ЛЖ, %, медиана (25 и 75 перцентили)	58 (54-62)
Реоперация по поводу кровотечения, n (%)	6 (2,2)
Имплантация ЭКС, n (%)	2 (0,7)
Пункция перикарда, n (%)	3 (1,1)
Плевральная пункция, n (%)	27 (9,7)
Инсульт, n (%)	2 (0,7)
ИЭ, n (%)	0 (0)
ОПП, n (%)	4 (1,4)
Период госпитализации, дней, медиана (25 и 75 перцентили)	14 (11-20)

Сокращения: АК — аортальный клапан, ИЭ — инфекционный эндокардит, НПП — несоответствие пациент-протез, ОПП — острое почечное повреждение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭПО — эффективная площадь открытия.

чественных переменных, отличных от нормального распределения (градиенты давления, площадь открытия клапана до и после операции Ozaki), использовался критерий Уилкоксона. Критериями оценки выживаемости установлены: кумулятивная выживаемость — промежуток между датой операции и датой смерти от любой причины, отсутствие реопераций на АК — промежуток между датой операции и датой реоперации на АК, отсутствие АР ≥2 степени — промежуток между датой операции и датой развития АР ≥2 степени. На основании этого были построены кривые Каплана-Мейера.

Результаты

Популяция

По половому признаку пациенты распределились следующим образом: мужчин — 123 (44,4%), женщин — 154 (55,6%). Средний возраст больных составил 66 (61-70) лет, минимальный возраст 10 лет, максимальный возраст 83 года. Основным показанием к операции был выраженный аортальный стеноз в 255 (92,1%) случаях. В 88 случаях (31,9%) морфологически имел место двухстворчатый АК. При дооперационной ЭхоКГ медиана диаметра фиброзного кольца (ФК) АК составила 21 (20-22) мм, больных с малым ФК АК (≤21 мм) — 174 (62,8%), систоличе-

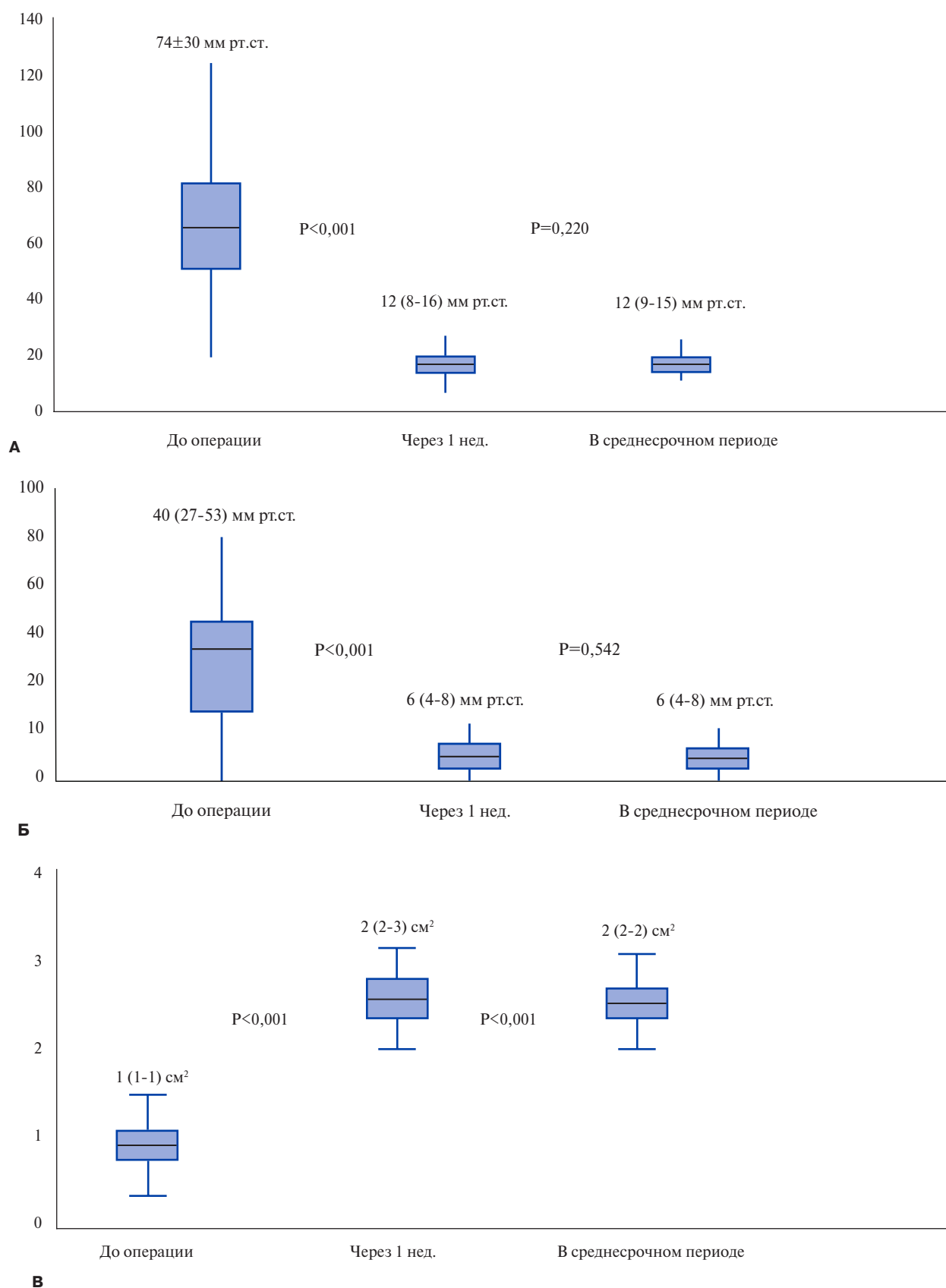
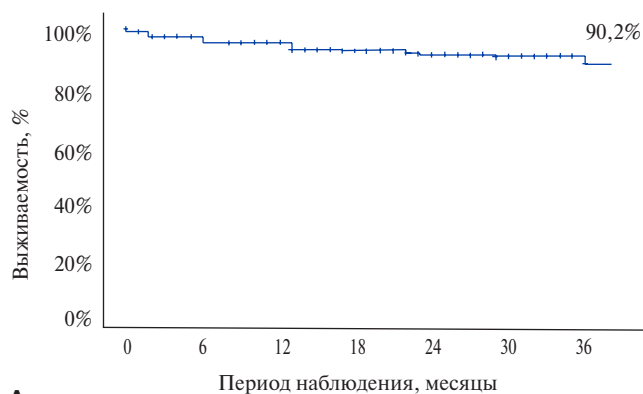


Рис. 2. Послеоперационные ЭхоКГ параметры.

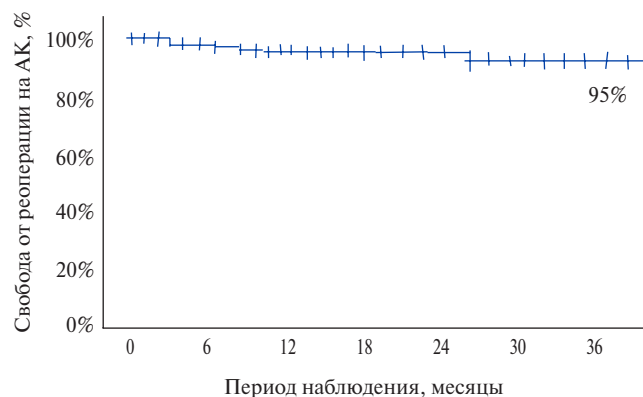
Примечание: **А** — пиковый градиент давления на АК в динамике, **Б** — средний градиент давления на АК в динамике, **В** — площадь открытия АК в динамике.

Сокращение: АК — аортальный клапан.

**А**

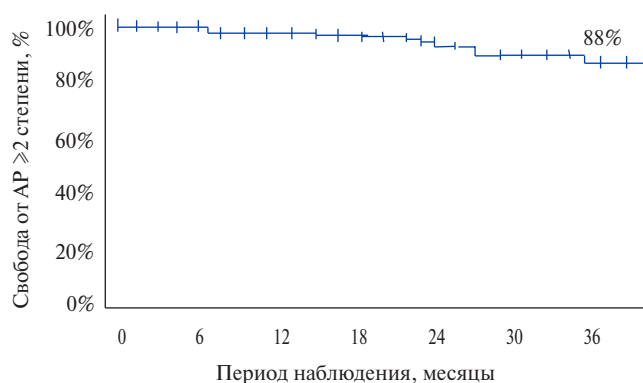
Оставшиеся под наблюдением пациенты

Месяцы	0	12	24	36
Пациенты	277	216	129	35

**Б**

Оставшиеся под наблюдением пациенты

Месяцы	0	12	24	36
Пациенты	277	211	126	35

**В**

Оставшиеся под наблюдением пациенты

Месяцы	0	12	24	36
Пациенты	175	138	76	23

Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера для клинических исходов**Примечание:** **А** — выживаемость пациентов, **Б** — свобода от реоперации, **В** — свобода от АР ≥ 2 степени.**Сокращения:** АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация

ское давление в легочной артерии (СДЛА) — 28 (24–36) мм рт.ст., а пациентов с СДЛА ≥ 25 мм рт.ст. — 154 (55,6%). У большинства больных имелась сохранная фракция выброса левого желудочка — 59 (55–64)%. Площадь открытия АК составила 1 (1–1) см^2 , пиковый и средний градиент на АК — 74 ± 30 (71–78) мм рт.ст. и 40 (27–53) мм рт.ст. Средняя толщина межжелудочковой перегородки составила 12 (11–17) мм, а толщина задней стенки левого желудочка 12 (10–15) мм. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Периоперационные и послеоперационные события

Ни в одном случае не было конверсий, т.е. перехода на протезирование механическим или биологическим протезами. У повторных больных использовался ксеноперикард в 4 (1,4%) случаях. Комбинированные вмешательства выполнены у 144 (41,2%) больных. Продолжительность операции составила 235 (202–282) мин, время искусственного кровообращения — 112 (95–130) мин, время ишемии миокарда — 87 (75–103) мин (табл. 2). Госпитальная летальность составила 1,8%, частота случаев острого почечного повреждения, потребовавших проведения гемодиализа — 4 (1,4%), нарушений проводимости, потребовавших имплантации кардиостимулятора — 2 (0,7%), рестернотомия по поводу кровотечения в 6 (2,2%) случаях, инсульт развился у 2 пациентов (0,7%) без неврологического дефицита, период госпитализации составил 14 (11–20) дней (табл. 3).

Послеоперационный ЭхоКГ контроль

Медиана пикового и среднего градиентов давления на АК после операции Ozaki статистически значимо уменьшились ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями и составили 12 (8–16) мм рт.ст. и 6 (4–8) мм рт.ст. (рис. 2 А, Б), а медиана ЭПО АК увеличилась ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями и составила 2,0 (2,0–3,0) см^2 (табл. 3 и рис. 2 В). Ни у одного из пациентов не было тяжелой АР, средней или тяжелой степени НПП (табл. 3).

Среднесрочные результаты

ЭхоКГ после выписки выполнили 175 (63,2%) больным, средний период эхокардиографического контроля составил 21 ± 10 мес. В динамике пиковый и средний градиенты давления на АК в среднесрочном периоде по сравнению с 1 нед. данными после операции статистически значимо не изменились ($p = 0,220$ и $p = 0,542$) и составили 12 (9–15) мм рт.ст. и 6 (4–8) мм рт.ст., а ЭПО АК в среднесрочном периоде статистически значимо уменьшилась ($p < 0,001$) по сравнению с 1 нед. данными и составила 2 (2–2) см^2 , однако эти изменения не были клинически значимыми. У 84 (48%) больных недостаточность на АК отсутствовала, у 77 (44%) больных имелась минимальная недостаточность, у 6 (3,4%) имелась умеренная и 7 (4%) выраженная недостаточность. Ни у одного пациента не было кальциноза клапана по

данным ЭхоКГ. Используя кривую Каплана-Мейера, 3-летняя выживаемость после операции Ozaki составила 90,2%, трехлетняя свобода от повторных операций на АК составила 95%, а трехлетняя свобода от АР ≥ 2 степени — 88% (рис. 3).

Обсуждение

Техника использования аутоперикарда в хирургии АК не новая. Еще в 1963г Bjoerk VO и Hultquist G выполнили протезирование АК аутоперикардом [10]. Однако широкого распространения техника не получила из-за непрочности необработанного аутоперикарда и деградациии в последующем. Интерес к глутаральдегид-обработанному перикарду возобновился после публикации Ozaki S, et al. в 2007г [3]. На наш взгляд, Ozaki S выделил три принципиальных отличия использования аутоперикарда в хирургии АК от его предшественников:

- 1) стандартизация и использование специальных шаблонов для вырезания створок в зависимости от межкомиссуральных расстояний,
- 2) концентрация глутаральдегида изменена на 0,6%,
- 3) вырезания створок из аутоперикарда значительно большего размера чем нативные створки, что позволит в будущем служить более продолжительный срок.

Не так давно был опубликован документ для стандартизации методики, т.к. разные клиники начали использовать разные технологии и модификации [6].

Ozaki S, et al. сообщили о среднем пиковом градиенте давления $15,2 \pm 6,3$ мм рт.ст. через 8 лет наблюдения [4]. Iida Y, et al. сообщили, что пиковый градиент давления на АК через 1 нед. после операции и 26 мес. составил $23,1 \pm 14,5$ мм рт.ст. и $19 \pm 8,6$ мм рт.ст., соответственно [11]. В серии у Koechlin L, et al. пиковый и средний градиент составили 12 (8-17) мм рт.ст. и 6 (5-9) мм рт.ст. [12]. Krane M, et al. сообщили, что пиковый и средний градиенты давления составили $16,1 \pm 8,1$ мм рт.ст. и $8,9 \pm 3,8$ мм рт.ст., соответственно, а средняя ЭПО АК — $2,1 \pm 0,7$ см² при выписке, такие показатели оставались стабильными в течение 1 года наблюдения [13]. Аналогичные результаты были опубликованы Benedetto U, et al.: пиковый и средний градиенты давления на АК и $16 \pm 3,7$ мм рт.ст. и $9 \pm 2,2$ мм рт.ст. через в 12,5 мес. [14]. В Италии Pirola S, et al. сообщили, что пиковый и средний градиенты давления на АК составили $10,9 \pm 5,4$ мм рт.ст. и $7,5 \pm 3,9$ мм рт.ст. через 3 мес. после операции [15]. Во Вьетнаме Ngo HT, et al. сообщили, что пиковый и средний трансклапанные градиенты составили $11,9 \pm 2,3$ мм рт.ст. и $6,8 \pm 1,4$ мм рт.ст. через 1 нед. [16]. В Швейцарии Khatchatourov G, et al. сообщили, что пиковый и средний трансклапанные градиенты составили 14 ± 5 и 8 ± 3 мм рт.ст. через 24 мес. [17].

Таблица 4

ЭхоКГ данные в среднесрочном периоде

Параметры	n=175
Аортальная недостаточность, n (%)	
Отсутствует	84 (48)
Незначительная	77 (44)
Умеренная	6 (3,4)
Тяжелая	7 (4)
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст., медиана (25 и 75 перцентили)	12 (9-15)
Средний градиент на АК, мм рт.ст., медиана (25 и 75 перцентили)	6 (4-8)
ЭПО, см ² , медиана (25 и 75 перцентили)	2 (2-2)
Умеренное-тяжелое НПП, n (%)	0
ФВ ЛЖ, %, медиана (25 и 75 перцентили)	57 (54-62)

Сокращения: АК — аортальный клапан, НПП — несоответствие пациент-протез, ЭПО — эффективная площадь открытия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Низкие градиенты естественно связаны с большим ЭПО АК. Krane M, et al. сравнили ЭПО АК между пациентами, перенесшими операцию Ozaki и протезирование АК протезом Trifecta (St Jude Medical), который, как известно, обладает лучшим гемодинамическим профилем (более низкие градиенты) по сравнению с другими имеющимися биологическими протезами [13]. Послеоперационные гемодинамические показатели как градиенты давления на АК и ЭПО были лучше после операции Ozaki. Так, по нашим данным, пиковый и средний градиенты давления составили 12 (9-15) мм рт.ст. и 6 (4-8) мм рт.ст., а ЭПО АК составила 2 (2-2) см² (табл. 4).

Согласно литературным данным частота умеренного НПП после протезирования АК колеблется от 20 до 70%, а тяжелого НПП — от 2 до 11% [18]. В последующем было показано, что НПП увеличивает госпитальную и отдаленную летальность [19]. Операция Ozaki сохраняет естественное участие кольца в сердечном цикле, тем самым приводит к отличным гемодинамическим показателям с максимальной ЭПО АК. У пациентов с узким ФК АК после операции Ozaki гемодинамические показатели оказались лучше, чем после использования биологических протезов, пиковый градиент давления на АК составил $18,3 \pm 9,4$ мм рт.ст., а индексированная ЭПО АК $1,18 \pm 0,35$ см²/м² [20]. Sá MP, et al. проанализировали результаты 106 пациентов с узким ФК АК, кому была выполнена операция Ozaki [21]. Так, по их данным, пиковый и средний градиенты после операции составили $11,8 \pm 5,9$ мм рт.ст. и $7,3 \pm 3,5$ мм рт.ст., соответственно, а ЭПО АК — $2,5 \pm 0,4$ см², индексированная ЭПО АК — $1,3 \pm 0,3$ см²/м² [21]. По данным других авторов, в среднесрочном периоде по сравнению с ранним послеоперационным периодом снизились пиковый и средний градиенты на АК (пиковый с $22,9 \pm 5,9$ мм рт.ст. до $18,3 \pm 9,4$ мм рт.ст., средний

с $11,7 \pm 6,0$ мм рт.ст. до $9,3 \pm 5,4$ мм рт.ст.), а индексированная ЭПО увеличилась с $1,02 \pm 0,26$ см²/м² до $1,18 \pm 0,35$ см²/м² [19]. Таким образом, было показано, что операция Ozaki имеет отличные гемодинамические показатели не только у больных с нормальным ФК АК, а также у больных с узким ФК АК.

Заключение

Операция Ozaki у больных с патологией АК имеет хорошие непосредственные и среднесрочные гемодинамические показатели по данным ЭхоКГ.

Литература/References

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011;12:550-3. doi:10.1510/icvts.2010.253682.
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:2379-87. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.087.
- Ngo HT, Nguyen TT, Nguyen HC, et al. Bicuspid reconstruction surgery in a patient suffering from aortic valve infective endocarditis with annular abscess using Ozaki's procedure: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;76:266-9. doi:10.1016/j.ijscr.2020.09.197.
- Amabile A, Krane M, Dufendach K, et al. Standardized Aortic Valve Neocuspidization for Treatment of Aortic Valve Diseases. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(4):1108-17. doi:10.1016/j.athoracsur.2022.03.067.
- Chernov II, Enginiov ST, Komarov RN, et al. Short-term outcomes of Ozaki procedure: a multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4157. (In Russ.) Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Комаров Р.Н. и др. Непосредственные результаты операции Ozaki: многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4157. doi:10.15829/1560-4071-2020-4157.
- Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian. *Eur Hear J — Cardiovasc Imaging*. 2016;17:589-90. doi:10.1093/ehjci/jew025.
- Sá MPBO, Perazzo ÁM, Zhigalov K, et al. Aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium (Ozaki procedure) — a promising surgical technique. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2019;34:610-4. doi:10.21470/1678-9741-2019-0304.
- Bjoerk VP, Hultquist G. Teflon and Pericardial J aortic valve prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1964;47:693-701.
- Iida Y, Sawa S, Fujii S, Shimizu H. Aortic valve neocuspidization in patients under 65 years old. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:780-4. doi:10.1007/s11748-020-01302-9.
- Koechlin L, Schurr U, Miazza J, et al. Echocardiographic and Clinical Follow-up After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. *World J Surg.* 2020;44:3175-81. doi:10.1007/s00268-020-05588-x.
- Krane M, Boehm J, Prinzing A, et al. Excellent Hemodynamic Performance After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. *Ann Thorac Surg.* 2021;111:126-33. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.108.
- Benedetto U, Sinha S, Dimagli A, et al. Aortic valve neocuspidization with autologous pericardium in adult patients: UK experience and meta-analytic comparison with other aortic valve substitutes. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2021;60(1):34-46. doi:10.1093/ejcts/ezaa472.
- Pirola S, Mastrolacovo G, Arlati FG, et al. Single Center Five Years' Experience of Ozaki Procedure: Midterm Follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2021;111:1937-43. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.08.039.
- Ngo HT, Nguyen HC, Nguyen TT, et al. Reconstruction of aortic valve by autologous pericardium (Ozaki's procedure): Single center experience in Vietnam. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021;29:394-9. doi:10.1177/0218492320981468.
- Khatchatourov G, van Steenberghe M, Goy D, et al. Short-term outcomes of aortic valve neocuspidization for various aortic valve diseases. *JTCVS Open.* 2021;8:193-202. doi:10.1016/j.xjon.2021.08.027.
- Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart.* 2006;92:1022-9. doi:10.1136/hrt.2005.067363.
- Rayol S da C, Sá MPBO, Cavalcanti LRP, et al. Prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement: Neither uncommon nor harmless. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2019;34:361-5. doi:10.21470/1678-9741-2019-0008.
- Akiyama S, Iida Y, Shimura K, Fujii S, et al. Midterm outcome of aortic valve neocuspidization for aortic valve stenosis with small annulus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:762-7. doi:10.1007/s11748-020-01299-1.
- Sá MP, Chernov I, Marchenko A, et al. Aortic Valve Neocuspidization (Ozaki Procedure) in Patients with Small Aortic Annulus (≤ 21 mm): A Multicenter Study. *Struct Hear.* 2020;4(5):413-9. doi:10.1080/24748706.2020.1792595.

Дальнейшее наблюдение за этими пациентами необходимо для оценки отдаленных результатов этой новой, перспективной процедуры. Сохраняется потребность в проведении крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих хирургию Ozaki протезирования АК с использованием биологического протеза.

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

Мультиспиральная компьютерная или инвазивная коронарография у пациентов с острым коронарным синдромом низкого и промежуточного риска — одноцентровое исследование

Кузнецова К. В.^{1,2}, Бикбаева Г. Р.^{1,2}, Сухинина Е. М.^{2,3}, Таумова Г. Х.^{2,3}, Беньян А. С.^{1,4}, Дупляков Д. В.^{1,2}, Тухбатова А. А.², Адонина Е. В.², Кислухин Т. В.², Нагорнова В. В.¹

Цель. Оценить стратегию использования мультиспиральной компьютерной коронарографии (МСКТ) коронарных артерий (КА) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбнСТ) низкого и промежуточного рисков в отношении раннего (госпитального) и отдаленного прогноза в сравнении со стандартной тактикой ведения.

Материал и методы. В исследование было включено 259 пациентов (мужчины (М) 47,9%, средний возраст 62,2±9,4 лет). Пациентам группы 1 (n=148 человек, М 46,6%, средний возраст 61,99±9,92 лет) для оценки поражения коронарного русла выполнялась МСКТ КА, а пациентам группы 2 (n=111 человек, М 49,5%, средний возраст 62,4±8,6 лет) выполнялась инвазивная коронарная ангиография (ИКАГ). Длительность наблюдения за пациентами составила 18 мес.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующих хронических заболеваний и курению. Пациенты группы МСКТ КА в сравнении с группой ИКАГ имели меньшее количество баллов по шкале GRACE и более низкие значения высокочувствительного тропонина I.

У 85 пациентов (57,4%) группы 1 отсутствовало поражение КА, у 41 человека (27,7%) выявлен стеноз <50%, у 22 человек (14,9%) — >50% хотя бы в одной КА. В группе 2 большинство пациентов также имели чистые коронарные сосуды (n=76; 68,5%), гемодинамически-незначимые (20-40%) поражения выявлены у 20 пациентов (12,3%), значимое поражение — у 15 человек (13,5%). В группе 1 на ИКАГ направлено 20 пациентов, из них выполнено 10 чрескожных коронарных вмешательств, у 2 пациентов выявлено многососудистое поражение, 4 пациентам интраоперационно был оценен фракционный резерв кровотока (стенозы оказались гемодинамически незначимыми), у 4 пациентов — неровности контуров КА.

Смертность от всех причин составила в группе МСКТ КА 4,05%, а в группе ИКАГ 7,2% (p=0,28). В группе МСКТ КА сердечно-сосудистая смертность составила 0%, а в группе ИКАГ 0,9% (p=0,43).

Заключение. Стратегия использования МСКТ КА у пациентов с ОКС низкого и промежуточного рисков не уступает стандартной тактике ведения этих пациентов, значительно снижая при этом необходимость проведения ИКАГ.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, острый коронарный синдром, инвазивная коронарография, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ³ЧУЗ КБ РЖД-Медицина, Самара; ⁴Министерство здравоохранения Самарской области, Самара, Россия.

Кузнецова К. В.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-0211-2108, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Сухинина Е. М. — врач-рентгенолог высшей категории, к. м. н., зав. рентгенологическим отделением, зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-6398-9598, Таумова Г. Х. — врач-рентгенолог высшей категории, ORCID: 0000-0002-2459-7740, Беньян А. С. — д. м. н., доцент, профессор кафедры хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-4371-7426, Дупляков Д. В. — д. м. н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Тухбатова А. А. — врач-кардиолог высшей категории, к. м. н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-8061-6766, Адонина Е. В. — врач-кардиолог высшей категории, к. м. н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-1354-5013, Кислухин Т. В. — главный внештатный специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ПФО, зав. отделением РХМДиЛ, ORCID: 0000-0003-2107-7499, Нагорнова В. В. — студент 6 курса института клинической медицины, ORCID: 0009-0005-4741-4037.

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

вч-тропонин I — высокочувствительный тропонин I, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КИ — кальциевый индекс, М — мужчины, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ЭКГ — электрокардиограмма

Рукопись получена 19.11.2023

Рецензия получена 23.11.2023

Принята к публикации 28.02.2024



Для цитирования: Кузнецова К. В., Бикбаева Г. Р., Сухинина Е. М., Таумова Г. Х., Беньян А. С., Дупляков Д. В., Тухбатова А. А., Адонина Е. В., Кислухин Т. В., Нагорнова В. В. Мультиспиральная компьютерная или инвазивная коронарография у пациентов с острым коронарным синдромом низкого и промежуточного риска — одноцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5702. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5702. EDN JOFHGP

Computed tomography angiography or invasive coronary angiography in patients with low- to intermediate risk acute coronary syndrome — a single-center study

Kuznetsova K. V.^{1,2}, Bikbaeva G. R.^{1,2}, Sukhinina E. M.^{2,3}, Taumova G. Kh.^{2,3}, Benyan A. S.^{1,4}, Duplyakov D. V.^{1,2}, Tukhbatova A. A.², Adonina E. V.², Kislukhin T. V.², Nagornova V. V.¹

Aim. To evaluate the strategy of using coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients with low-to-intermediate risk of non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) in relation to early (in-hospital) and long-term prognosis in comparison with standard management tactics.

Material and methods. The study included 259 patients (men (M), 47,9%, mean age, 62,2±9,4 years). Patients in group 1 (n=148 people, M 46,6%, mean age

61,99±9,92 years) underwent CCTA to assess coronary involvement, and patients in group 2 (n=111 people, M 49,5%, mean age 62,4±8,6 years) — invasive coronary angiography (ICA). The follow-up lasted 18 months.

Results. Patients in both groups were comparable in age, concomitant chronic diseases and smoking. Patients in the CCTA group compared with the ICA group had lower GRACE score and lower values of high-sensitivity Troponin I.

In 85 patients (57,4%) of group 1 there was no coronary involvement, while 41 patients (27,7%) had <50% stenosis, 22 patients (14,9%) — >50% stenosis in at least one coronary artery. In group 2, the majority of patients also had non-involved coronary vessels ($n=76$; 68,5%), while hemodynamically insignificant (20-40%) and significant lesions were detected in 20 patients (12,3%) and 15 people (13,5%), respectively. In group 1, 20 patients were referred for ICA as follows: 10 patients underwent percutaneous coronary interventions; 2 patients had multivessel disease; in 4 patients, intraoperative fractional flow reserve revealed hemodynamically insignificant stenoses; in 4 remaining patients, no significant lesions were detected.

All-cause mortality was 4,05% in the CCTA group, and 7,2% in the ICA group ($p=0,28$). In the CCTA group, cardiovascular mortality was 0%, and in the ICA group — 0,9% ($p=0,43$).

Conclusion. CCTA in patients with low-to-intermediate risk ACS is not inferior to the standard tactics for managing these patients and significantly reduces the need for iCAG.

Keywords: coronary computed tomography angiography, acute coronary syndrome, invasive coronary angiography, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³RZD-Medicine Clinical Hospital, Samara; ⁴Ministry of Health of the Samara Region, Samara, Russia.

Kuznetsova K.V.* ORCID: 0000-0002-0211-2108, Bikbaeva G.R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Sukhinina E.M. ORCID: 0000-0001-6398-9598, Taumova G.Kh. ORCID: 0000-0002-2459-7740, Benyan A.S. ORCID: 0000-0003-4371-7426, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Tukhbatova A.A. ORCID: 0000-0002-8061-6766, Adonina E.V. ORCID: 0000-0002-1354-5013, Kislukhin T.V. ORCID: 0000-0003-2107-7499, Nagornova V.V. ORCID: 0009-0005-4741-4037.

*Corresponding author:
karizhirnova@yandex.ru

Received: 19.11.2023 **Revision Received:** 23.11.2023 **Accepted:** 28.02.2024

For citation: Kuznetsova K.V., Bikbaeva G.R., Sukhinina E.M., Taumova G.Kh., Benyan A.S., Duplyakov D.V., Tukhbatova A.A., Adonina E.V., Kislukhin T.V., Nagornova V.V. Computed tomography angiography or invasive coronary angiography in patients with low- to intermediate risk acute coronary syndrome — a single-center study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5702. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5702. EDN JOFHGP

Ключевые моменты

- Острая боль в груди является основной причиной обращения в отделения неотложной помощи.
- Оптимальная тактика при подозрении на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST невысокого риска остается предметом споров.
- Стратегия использования мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом низкого и промежуточного рисков не уступает стандартной тактике ведения этих пациентов, значительно снижая при этом необходимость проведения инвазивной коронарографии.

Острая боль в груди является основной причиной обращения в отделения неотложной помощи. Оптимальная тактика при подозрении на острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) невысокого риска остается предметом споров. Селективная коронарография является наиболее достоверным методом верификации поражения коронарных артерий (КА). Однако инвазивность процедуры и, как следствие, развитие редких, но возможных осложнений заставляет вести поиск альтернативных методов оценки состояния коронарного русла. Особый интерес в диагностике ОКС в настоящее время представляет использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА. В клинических рекомендациях Минздрава России "ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы" 2020г МСКТ КА

Key messages

- Acute chest pain is a leading cause of emergency department visits.
- Optimal diagnostic tactics for acute chest pain remains one of the most challenging problems in the emergency department.
- First-line coronary computed tomography angiography approach in patients with low-to-intermediate-risk NSTEMI-ACS is not inferior to the standard of care for managing these patients, while significantly reducing the need for the invasive coronary angiography.

рассматривается в качестве альтернативы инвазивной коронарографии у пациентов с низким или умеренным риском и с сердечными тропонинами и/или электрокардиограммой (ЭКГ) в норме или без изменений (класс рекомендаций II и уровень доказательности A) [1]. Вместе с тем возможности стратегии с применением ранней МСКТ КА изучены недостаточно.

Цель: оценить стратегию использования МСКТ КА у пациентов с ОКСбпST низкого и промежуточного рисков в отношении раннего (госпитального) и отдаленного прогноза в сравнении со стандартной тактикой ведения.

Материал и методы

Проспективное одноцентровое исследование проводилось в период с 17.05.2021 по 17.02.2022. За это время в диспансер поступило 2270 пациентов с диагнозом ОКС, среди которых было 974 пациента с ОКС с подь-

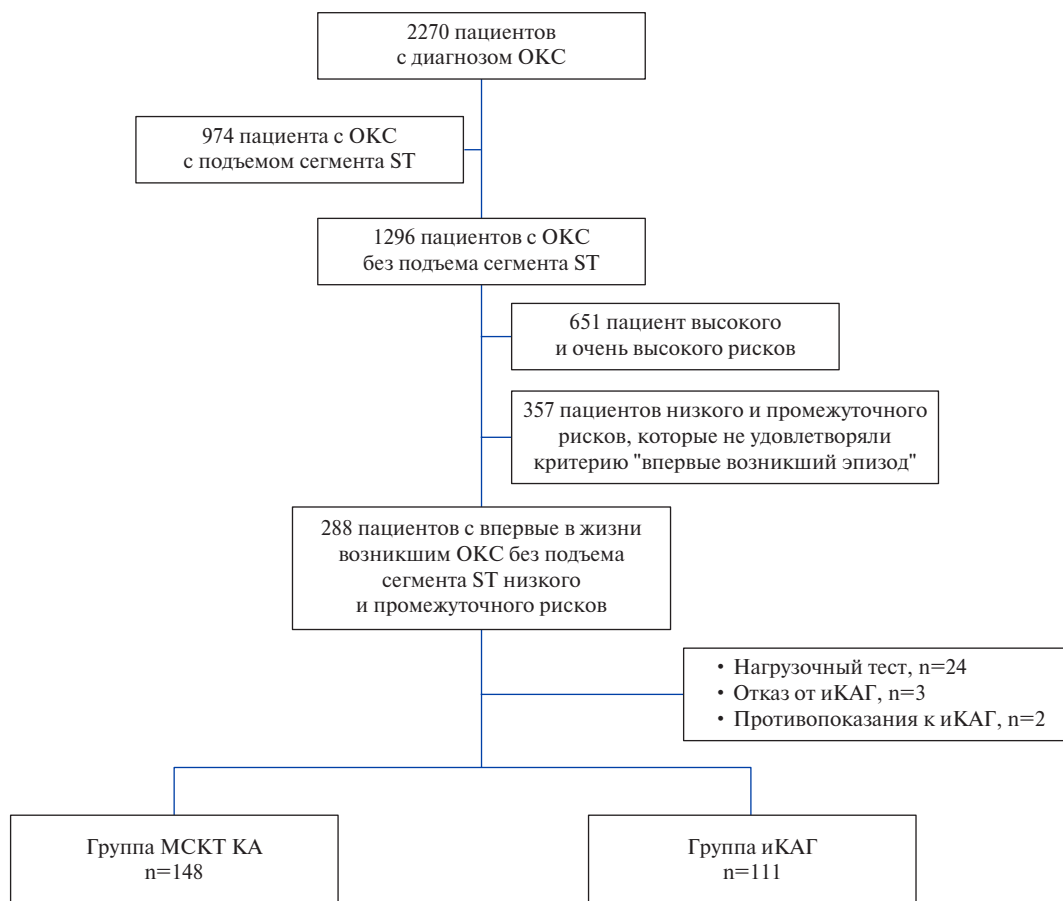


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

Сокращения: иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, МСКТ КА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ОКС — острый коронарный синдром.

емом сегмента ST и 1296 пациентов с ОКСбпST (блок-схема — рисунок 1). В проспективную часть исследования включались только пациенты с впервые в жизни возникшей клиникой ОКСбпST низкого и промежуточного рисков согласно рекомендациям Минздрава России 2020г [1]. Первое измерение высокочувствительного тропонина I (вч-тропонин I) проводилось при поступлении, второе — через 3 ч, и третье, если первые два измерения не давали ясности, еще через 3 ч. Диагноз "инфаркт миокарда" (ИМ) ставился, если при поступлении вч-тропонин был ниже или равен 99-ой перцентили и через 3 ч дельта составляла $>50\%$ от исходного уровня. Норма вч-тропонина I в локальной лаборатории составляла $0,0-0,0175$ нг/мл. Лечение пациентов производилось в соответствии с рекомендациями Минздрава России [1].

В исследование было включено 259 последовательно поступивших пациентов (мужчины (М) 47,9%, средний возраст $62,2 \pm 9,4$ лет). Выбор тактики ведения с использованием МСКТ КА или стандартной помощи определялся лечащим врачом-кардиологом. Пациентам группы 1 ($n=148$ человек, М 46,6%, средний возраст $61,99 \pm 9,92$ лет) для оценки

поражения коронарного русла выполнялась МСКТ КА, а пациентам группы 2 ($n=111$ человек, М 49,5%, средний возраст $62,4 \pm 8,6$ лет) выполнялась инвазивная коронарная ангиография (иКАГ). Большинство пациентов группы 2 имели противопоказания для проведения нагрузочных тестов (невозможность выполнить физическую нагрузку, заболевания суставов, анемия, хроническая сердечная недостаточность и др.). Длительность наблюдения за пациентами составила 18 мес. Первичной конечной точкой являлась смерть от любых причин, вторичными — смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, развитие нефатального ИМ, проведение реваскуляризации.

МСКТ КА проводилась с про- и ретроспективной ЭКГ-синхронизацией и внутривенным введением неионного йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата на томографе RevolutionEVOGE с 128-ю рядами детекторных элементов и шириной детектора 160 мм. иКАГ выполнялась на ангиографической системе PhilipsAlluraClarityFD 10/10. Для оценки поражения коронарного русла использовались модифицированные критерии Американской ассоциации сердца, индекс коронарного кальция оценивался по Agatston [2].

Таблица 1

Исходные клинические характеристики пациентов

Параметр	Все пациенты (n=259)	Группа МСКТ КА (n=148)	Группа иКАГ (n=111)	p*
Возраст, лет	62,2±9,4	61,99±9,92	62,4±8,6	0,733
Мужчины, абс./%	124 (47,9%)	69 (46,6%)	55 (49,5%)	0,641
Сахарный диабет, абс./%	41 (15,8%)	25 (16,9%)	16 (14,4%)	0,573
Курение, абс./%	35 (13,5%)	23 (15,5%)	12 (10,8%)	0,261
ОНМК, абс./%	14 (5,4%)	8 (5,4%)	6 (5,4%)	1,0
Гипертоническая болезнь, абс./%	252 (97,3%)	145 (98%)	107 (96,4%)	0,466
Фибрилляция предсердий, абс./%	42 (16,2%)	21 (14,2%)	21 (18,9%)	0,307
Индекс GRACE	106,1±14,3	103,52±14,85	109,44±12,86	0,001
вч-тропонин I, нг/мл	0,0086±0,02	0,0449±0,009	0,013±0,03	0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,3±1,07	3,09±1,0	3,5±1,1	0,002
Креатинин, ммоль/л	89,8±17,6	88,6±16,8	90,5±19,1	0,34

Примечание: * — сравнение между группой МСКТ КА и группой иКАГ.

Сокращения: вч-тропонин I — высокочувствительный тропонин I, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, МСКТ КА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета IBMSPSS Statistics 26. Анализ данных выполнялся с использованием методов непараметрической статистики для качественных показателей с построением таблиц сопряженности, значимость различий оценивалась при помощи критерия χ^2 . Для оценки значимости различий количественных переменных применялись методы параметрической статистики (при нормальном распределении данных) и непараметрической статистики (при отсутствии нормального распределения). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка функции выживания проводилась при помощи метода Каплана-Мейера.

Результаты

Исходные клинико-демографические характеристики групп представлены в таблице 1. Пациенты группы МСКТ КА в сравнении с группой иКАГ имели меньшее количество баллов по шкале GRACE и более низкие значения вч-тропонина I. Отдельно следует подчеркнуть, что при серийном измерении ни у одного из пациентов, включенных в исследование, динамика уровня вч-тропонина I не соответствовала критериям развития ИМ. Изменения на ЭКГ у всех пациентов были неспецифическими (смещение сегмента ST менее 0,05 мВ и инверсия зубца T < 0,1 мВ) или ЭКГ была без изменений.

Медиана значений кальциевого индекса (КИ) у пациентов 1 группы составила 21 (Q1-Q3: 0-142). Значение КИ достоверно коррелировало с возрастом пациентов ($r_{\text{сху}}=0,4$; $p < 0,0001$) (рис. 2).

У 85 пациентов (57,4%) группы 1 в ходе проведения МСКТ отсутствовали признаки поражения КА, еще у 41 человека (27,7%) выявлен стеноз <50%,

а у 22 человек (14,9%) — >50% хотя бы в одной КА. Особенности поражения КА у пациентов представлены на рисунке 3. Значение КИ коррелировало со степенью поражения КА (рис. 4). Пациенты со значимым поражением коронарного русла имели более высокий КИ. Всем 22 пациентам с гемодинамически значимыми поражениями КА на МСКТ КА было рекомендовано выполнить иКАГ, из них двум пациентам предварительно выполнили нагрузочный тест, который оказался отрицательным. Таким образом, иКАГ была выполнена 20 пациентам, из них у 10 пациентов оно завершилось стентированием, а у двух пациентов выявлено многососудистое поражение. Еще четверым пациентам интраоперационно был оценен фракционный резерв кровотока, по результатам которого стенозы оказались гемодинамически незначимыми. У оставшихся четырех пациентов на иКАГ были обнаружены гемодинамически незначимые стенозы от 20 до 40%.

Во 2 группе большинство пациентов при проведении иКАГ также имели чистые коронарные сосуды ($n=76$; 68,5%), гемодинамически незначимые (20-40%) поражения КА выявлены у 20 пациентов (12,3%). Стентирование было выполнено 12 пациентам, а еще 3 пациентам в связи с многососудистым поражением было показано выполнение операции коронарного шунтирования.

Госпитальная летальность среди пациентов обеих групп не наблюдалась. В течение периода наблюдения (18 мес.) в группе МСКТ КА было зарегистрировано 6 летальных исходов, среди которых не было ни одной смерти в результате сердечно-сосудистых событий. В группе иКАГ за 18 мес. наблюдения зарегистрировано 8 случаев смерти (табл. 2), из них острых коронарных событий не было зарегистрировано. У 1 пациента в качестве причины смерти указан код

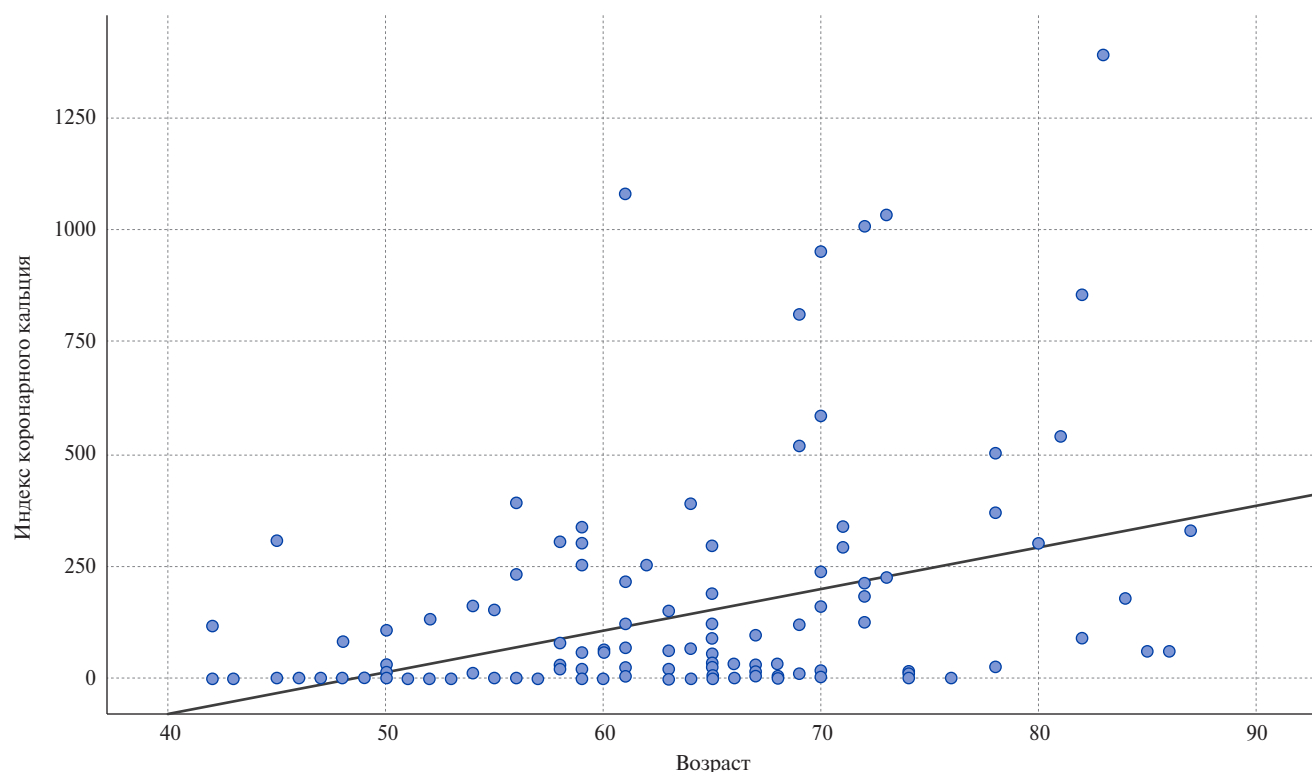


Рис. 2. Корреляция возраста и значения КИ.

Таблица 2

Причины смерти в группах наблюдения

Причина смерти	Группа МСКТ КА	Группа иКАГ
COVID-19	2	3
ОНМК	1	1
Онкология	2	2
Хроническая ИБС	0	1
Другие причины смерти*	1	1

Примечание: * — в группе МСКТ КА: тромбоз легочной артерии — 1. В группе иКАГ: дегенеративные заболевания нервной системы — 1, множественная травма — 1.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, МСКТ КА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

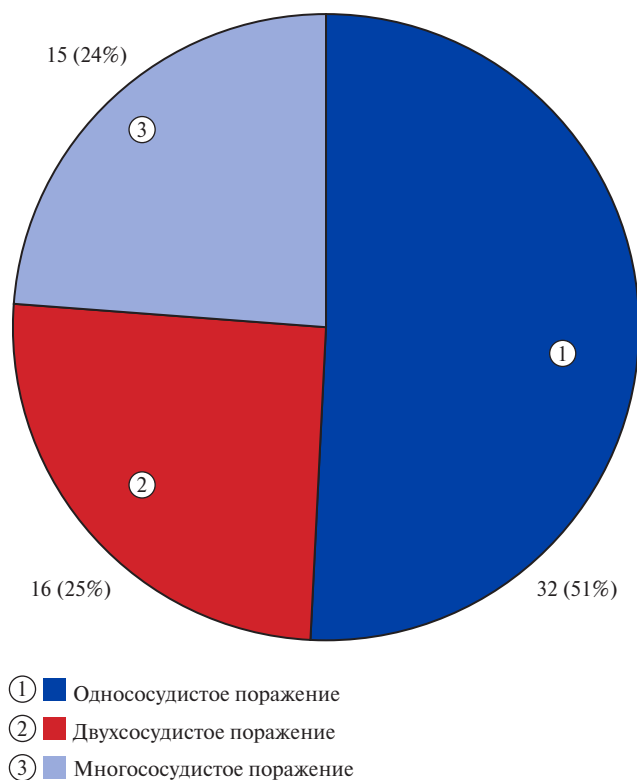


Рис. 3. Особенности поражения КА у пациентов 1 группы по результатам проведения МСКТ КА.

международной классификации болезней, соответствующий хроническим формам ишемической болезни сердца (ИБС). Данному пациенту было выполнено стентирование передней межжелудочковой артерии и присутствовала хроническая окклюзия правой КА.

Медиана периода наблюдения составила 15 мес. Таким образом, смертность от всех причин составила в группе МСКТ КА 4,05%, а в группе иКАГ 7,2% ($p=0,28$). В группе МСКТ КА сердечно-сосудистая смертность составила 0%, а в группе иКАГ 0,9% ($p=0,43$) (рис. 5).

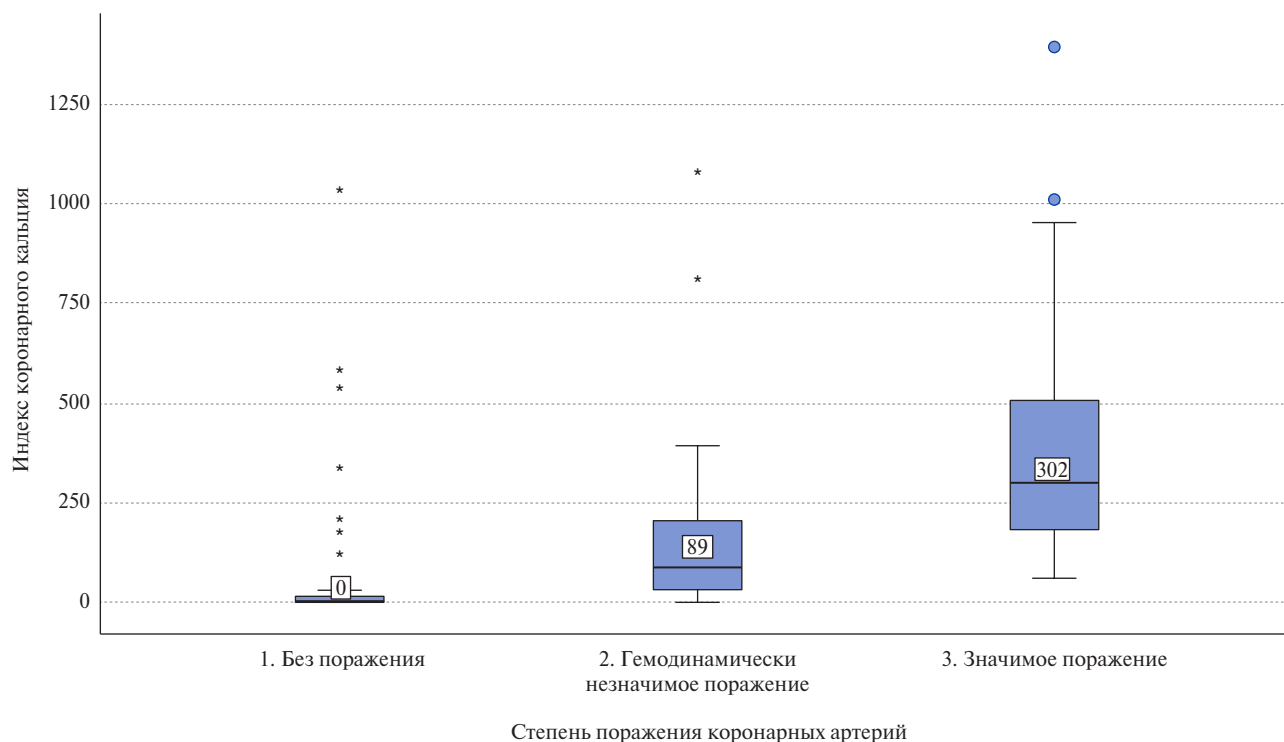


Рис. 4. Значение КИ в зависимости от степени поражения КА.

Примечание: $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} < 0,0001$; $p_{2-3} = 0,42$.

Обсуждение

В нашем исследовании стратегия использования МСКТ КА у пациентов с ОКСбпСТ низкого и промежуточного риска оказалась не хуже, чем выполнение иКАГ. У 12 человек МСКТ КА позволила своевременно выявить значимое поражение КА и выполнить чрескожное коронарное вмешательство (10 человек) или аорто-коронарное шунтирование (1 человек). В то же время $>50\%$ пациентов (76 из 111 пациентов, 68,5%), направленных на иКАГ, имели гемодинамически незначимые стенозы, или чистые КА.

В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) была показана связь значений КИ с возрастом, а также с выраженностью поражения коронарного русла, что соответствует нашим результатам [3].

Наши данные согласуются с результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ) BEACON, в котором сравнивались две аналогичные стратегии у 573 пациентов с ОКС низкого и промежуточного рисков — использование МСКТ КА и стандартной помощи (медикаментозное лечение, стресс-тест, иКАГ не позднее 72 ч при подтвержденной ишемии). Как и в нашем исследовании, среди пациентов группы МСКТ КА, у которых было исключено поражение КА, не было зарегистрировано ни одного случая ИМ, а также смерти от любых причин через 30 дней [4]. В нашем исследовании длительность наблюдения составила 18 мес. и в группе МСКТ КА не

было зарегистрировано ни одной смерти вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В исследовании ROMICAT приняло участие 368 пациентов, поступивших в отделения неотложной помощи с острой болью в груди, не имея положительных тропонинов и изменений на ЭКГ. Полученные результаты показали, что отсутствие ИБС на МСКТ КА обеспечивает 2-летний гарантийный период без смерти вследствие кардиологических причин: повторного ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ), повторной реваскуляризации миокарда или ишемической кардиомиопатии с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью. В то же время коронарный стеноз с нарушением локальной сократимости стенки левого желудочка связан с самым высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5]. Результат исследования ROMICAT совпадает с полученными нами данными, однако в нашем исследовании не было ни одного пациента с развившимся ИМ и, соответственно, с нарушениями локальной сократимости стенки левого желудочка по данным инструментальных методов обследования (эхокардиография).

РКИ Siegersma KR, et al. продемонстрировало прогностическую ценность и надежное прогнозирование сердечно-сосудистых событий с помощью МСКТ КА по сравнению со стандартной помощью без использования МСКТ КА у пациентов с впервые

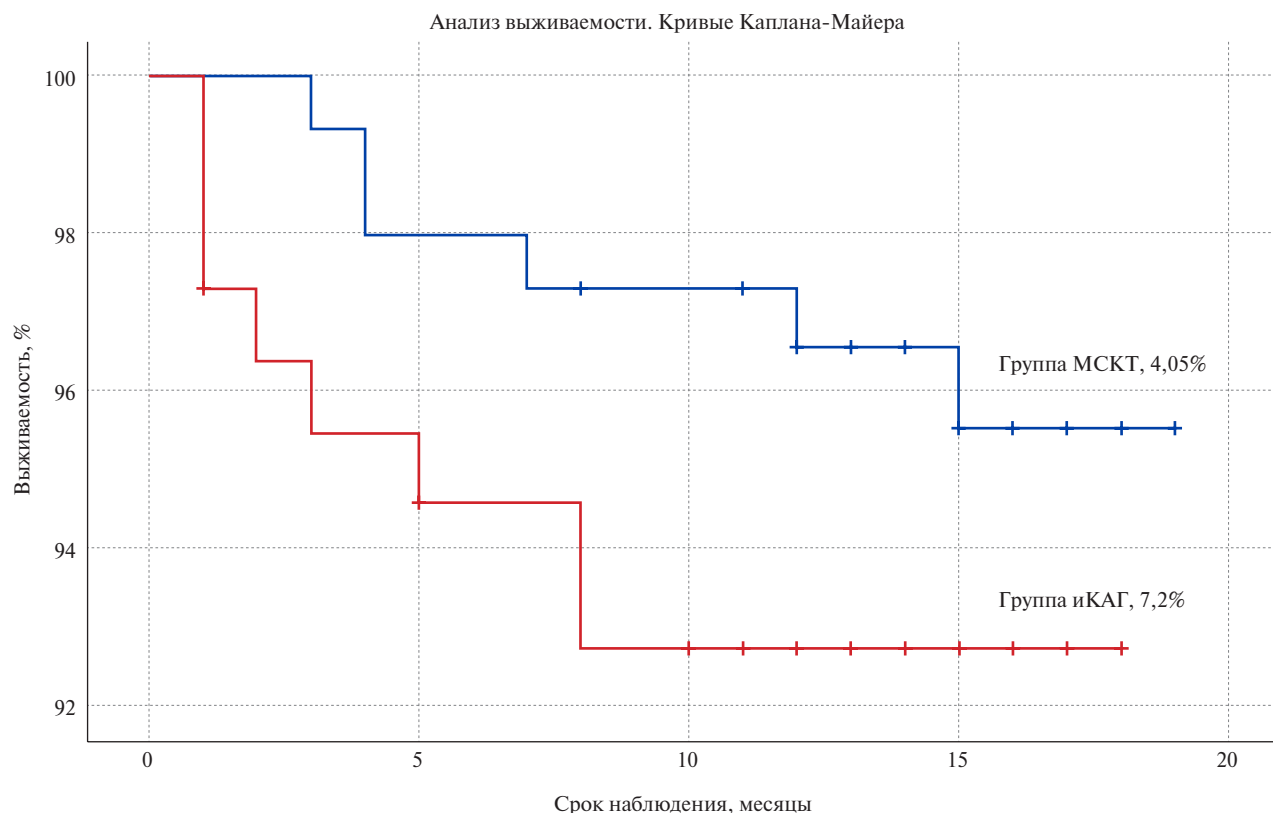


Рис. 5. Кривые Каплана-Майера смертность от всех причин.

Сокращения: иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, МСКТ КА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий.

в жизни возникшей клиникой ОКС. В исследовании 2308 пациентам была выполнена МСКТ КА и медиана периода наблюдения составила 4,9 лет. В группе МСКТ КА сердечно-сосудистая смертность составила 0,7% vs 0,9% в группе без МСКТ КА. Кроме того, 5-летнее наблюдение за пациентами продемонстрировало, что стратегия использования МСКТ КА при подозрении на ОКС значительно снизила вероятность ИМ и ИБС без увеличения количества пациентов, направляемых на иКАГ по сравнению со стандартным лечением [6].

Метаанализ Kong H, et al. оценил эффективность МСКТ КА в ведении пациентов с ОКСбпСТ в сравнении со стандартным подходом (анализ крови на тропонину, стресс-тесты на коронарную недостаточность, иКАГ). В общей сложности 6862 пациента (3663 в группе МСКТ КА и 3199 в группе без МСКТ КА) были проанализированы из 13 РКИ. Не было отмечено статистически значимой разницы между двумя группами в отношении повторной госпитализации и направления на иКАГ. Однако при использовании МСКТ КА более вероятно обнаружение значительных поражений, требующих реваскуляризации по сравнению с группой стандартной помощи [7].

В РКИ (ISRCTN19102565), проведенном с 23 марта 2015г по 27 июня 2019г, в которое было вклю-

чено 1748 участников с подозрением на ОКС промежуточного риска (средний возраст 62 ± 13 лет), 64% мужчины, среднее значение по шкале GRACE 115 ± 35 баллов, были рандомизированы для проведения ранней МСКТ КА ($n=877$) или стандартной помощи ($n=871$). Смерть от любых причин или развившийся ИМ 1 или 4b типа произошли у 51 (5,8%) пациента в группе МСКТ КА и у 53 (6,1%) пациентов в группе без МСКТ КА, иКАГ была выполнена 474 (54,0%) пациентам в группе МСКТ КА и 530 (60,8%) пациентам в группе стандартной помощи. В целом не было различия по количеству коронарных реваскуляризаций, тактики лечения или отдаленных неблагоприятных событий между двумя группами [8].

Заключение

Стратегия использования МСКТ КА у пациентов с ОКС низкого и промежуточного рисков не уступает стандартной тактике ведения этих пациентов, значительно снижая при этом необходимость проведения иКАГ.

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

Литература/References

1. Barabash OL, Duplyakov DV, Zateishikov DA, et al. Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
2. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. Journal of the American college of cardiology. 1990;15:827-32.
3. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358(13):1336-45. doi:10.1056/NEJMoa072100.
4. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. Journal of the American College of Cardiology. 2016;1:16-26. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.045.
5. Schlett C, Banerji D, Siegel E, et al. Prognostic Value of CT Angiography for Major Adverse Cardiac Events in Patients With Acute Chest Pain From the Emergency Department. J Am Coll Cardiol Img. 2011;4:481-91. doi:10.1016/j.jcmg.2010.12.008.
6. Siegersma KR, Onland-Moret NC, Appelman Y, et al. Outcomes in patients with a first episode of chest pain undergoing early coronary CT imaging. Heart. 2022;108:1361-8. doi:10.1136/heartjnl-2021-319747.
7. Kong H, Yang A, He Y. Coronary Computed Tomography Angiography Compared With Standard Of Care For Evaluation Of Nste-acs: A Meta-analysis Of Randomised Controlled Trials. JCCT. 2023;17:5-6. doi:10.1016/j.jcct.2023.05.019.
8. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, et al. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: randomised controlled trial. BMJ. 2021;374:2106. doi:10.1136/bmj.n2106.

Сывороточные биомаркеры у пациентов с псориазом и ишемической болезнью сердца и их влияние на госпитализацию в проспективном 4-летнем одноцентровом неконтролируемом исследовании

Аmineva A. M.¹, Лакман И. А.², Бадькова Е. А.¹, Рахимова Р. Ф.¹, Дождев С. С.¹, Попов Д. В.³, Хисматуллина З. Р.¹, Загидуллин Н. Ш.¹

Цель. Исследование сывороточного биомаркерного профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и псориазом и влияние на частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и псориазу.

Материал и методы. В исследование было включено 90 пациентов в 3 группах: с псориазом (n=30), ИБС (30) и ИБС + псориаз (n=30), у которых в начале исследования определялись сывороточные биомаркеры (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), интерлейкин-17 и фактор некроза опухоли альфа) и в течение 4 лет отслеживалась частота госпитализаций.

Результаты. Имелась достоверная разница концентрации всех биомаркеров между группами (p<0,05), причем максимальные значения были в группе ИБС + псориаз, кроме NT-proBNP. В регрессионном анализе факторами риска сердечно-сосудистых госпитализаций были наличие псориаза (p=0,049) и повышение концентрации NT-proBNP (p<0,001).

Заключение. Наличие коморбидности приводит к повышению концентрации биомаркеров в сыворотке крови, и факторами риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам были наличие псориаза и сывороточный маркер NT-proBNP.

Ключевые слова: псориаз, ишемическая болезнь сердца, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, интерлейкин-17, фактор некроза опухоли альфа, сердечно-сосудистая госпитализация.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, Уфа; ³ФГБОУ ВО Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия.

Аmineva A. M.* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1180-1335, Лакман И. А. — к.т.н., доцент, зав. лабораторией

исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Бадькова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8167-4271, Рахимова Р. Ф. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2958-616X, Дождев С. С. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0009-0070-4154-9189, Попов Д. В. — зав. кафедрой цифровых технологий и моделирования, ORCID: нет, Хисматуллина З. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, ORCID: 0000-0001-8674-2803, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
amineva03@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, СД — сахарный диабет, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, sST2 — сывороточный стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 18.01.2024

Рецензия получена 09.02.2024

Принята к публикации 28.02.2024



Для цитирования: Аmineva A. M., Лакман И. А., Бадькова Е. А., Рахимова Р. Ф., Дождев С. С., Попов Д. В., Хисматуллина З. Р., Загидуллин Н. Ш. Сывороточные биомаркеры у пациентов с псориазом и ишемической болезнью сердца и их влияние на госпитализацию в проспективном 4-летнем одноцентровом неконтролируемом исследовании. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5766. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5766. EDN VNYEGZ

Serum biomarkers in patients with psoriasis and coronary artery disease and their impact on hospitalization: data from a prospective, 4-year, single-center, uncontrolled study

Amineva A. M.¹, Lakman I. A.², Badykova E. A.¹, Rakhimova R. F.¹, Dozhdev S. S.¹, Popov D. V.³, Khismatullina Z. R.¹, Zagidullin N. Sh.¹

Aim. To study serum biomarker profile in patients with coronary artery disease (CAD) and psoriasis and the impact on the incidence of hospitalization for cardiovascular reasons and psoriasis.

Material and methods. The study included 90 patients divided into following 3 groups: with psoriasis (n=30), coronary artery disease (CAD) (n=30) and CAD+psoriasis (n=30) in whom serum biomarkers were determined at the beginning of the study (growth stimulation expressed gene 2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-17 and tumor necrosis factor alpha) and hospitalization rates were monitored over 4 years.

Results. There was a significant difference in the concentrations of all biomarkers between the groups (p<0,05), with the maximum values being in the CAD+psoriasis group, except for NT-proBNP. In regression analysis, risk factors for cardiovascular hospitalizations were psoriasis (p=0,049) and increased NT-proBNP concentrations (p<0,001).

Conclusion. Comorbidity leads to an increase in the serum concentration of biomarkers, while the risk factors for cardiovascular hospitalization were psoriasis and serum NT-proBNP level.

Keywords: psoriasis, coronary artery disease, growth stimulation expressed gene 2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, interleukin-17, tumor necrosis factor alpha, cardiovascular hospitalization.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Ufa University of Science and Technology, Ufa; ³Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, Russia.

Amineva A. M.* ORCID: 0000-0002-1180-1335, Lakman I. A. ORCID: 0000-0001-9876-9202, Badykova E. A. ORCID: 0000-0002-8167-4271, Rakhimova R. F. ORCID: 0000-0002-2958-616X, Dozhdev S. S. ORCID: 0009-0070-4154-9189, Popov D. V. ORCID: none, Khismatullina Z. R. ORCID: 0000-0001-8674-2803, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
amineva03@yandex.ru

Received: 18.01.2024 Revision Received: 09.02.2024 Accepted: 28.02.2024

For citation: Amineva A. M., Lakman I. A., Badykova E. A., Rakhimova R. F., Dozhdev S. S., Popov D. V., Khismatullina Z. R., Zagidullin N. Sh. Serum biomarkers in

patients with psoriasis and coronary artery disease and their impact on hospitalization: data from a prospective, 4-year, single-center, uncontrolled study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5766. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5766. EDN VNYEGZ

Ключевые моменты

- Биомаркерный профиль пациентов в сыворотке крови с псориазом/ишемической болезнью сердца/ишемическая болезнь сердца + псориаз достоверно отличался между собой.
- Факторами риска сердечно-сосудистой госпитализации явились наличие псориаза и повышение биомаркера N-концевого промозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови.

Key messages

- The serum biomarker profile of patients with psoriasis/coronary artery disease/coronary artery disease+psoriasis was significantly different from each other.
- Risk factors for cardiovascular hospitalization were psoriasis and an increase in the serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Псориаз является хроническим иммуновоспалительным заболеванием кожи, с нарушением пролиферации и дифференциации кератиноцитов эпидермиса с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Заболевание характеризуется чешуйчатыми эритематозными бляшками на коже, которые обуславливают значительные физический и психологический дискомфорт и страдания пациентов. Распространённость дерматоза в популяции составляет 1-4%. Последние данные предполагают связь между псориазом и другими сопутствующими заболеваниями, такими как артриты разного генеза, энтериты, гепатиты и воспалительные заболевания почек и др. Современное представление о псориазе указывает на распространение аутоиммунного воспаления у больных за пределами эпидермиса и связи его с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. В исследовании Mehta NN, et al. было показано, что при добавлении псориаза к Фрамингемской шкале оценки сердечно-сосудистого риска, он увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности у более чем 60% пациентов [2]. Исследования геномной ассоциации показали совпадение большого количества генов псориаза и ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. В настоящее время известно, что псориатическое воспаление вызывается осью фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α)/интерлейкином (ИЛ)-23/ИЛ-17А, которая одновременно играет большую роль в развитии метаболических изменений и сердечно-сосудистых заболеваний. Как сердечно-сосудистые биомаркеры, такие как стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), так и маркеры псориаза (ИЛ-17, ФНО- α) могут быть инструментами для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с псориазом и ИБС [4].

Целью исследования было изучение сывороточного биомаркерного профиля (сывороточный (sST2),

NT-proBNP, ИЛ-17, ФНО- α) у пациентов с ИБС и псориазом и влияние на частоту госпитализаций по сердечно-сосудистой и по причине обострения псориаза.

Материал и методы

В исследование было включено 90 пациентов, из которых было 30 с ИБС, 30 — с псориазом и 30 — с ИБС + псориазом, которые наблюдались в течение 4 лет с оценкой следующих конечных точек: госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, по причине обострения псориаза и тех и других вместе (рис. 1). Наблюдение проводилось в период с 2019 по 2022гг.

В группу псориаза вошли пациенты, у которых на основании клинического осмотра кожных покровов, критериев оценки тяжести (индекс PASI) и распространенности кожного процесса (индекс BSA) был выставлен диагноз "Псориаз" средней или тяжелой степени тяжести. В группу ИБС вошли пациенты с диагнозом ИБС, подтвержденным коронарографией, у которых наблюдались атеросклеротические поражения коронарных артерий >50% и/или была ранее проведена реваскуляризация миокарда.

Критерии исключения:

- активное злокачественное заболевание, определяемое как достигнутая выживаемость без опухолей до трех лет,
- тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (III-IV стадия GOLD 2020),
- неконтролируемая бронхиальная астма (согласно Глобальной инициативе по борьбе с астмой, GINA 2019),
- острые инфекционные заболевания,
- острые почечные заболевания,
- почечная недостаточность, определяемая как скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², по формуле MDRD,



Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

- беременность или лактация,
- острый коронарный синдром/инфаркт миокарда в течение прошедших 3 мес.,
- фибрилляция/трепетание предсердий, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма,
- обострение основного заболевания (псориаз), ВИЧ,
- хронический гепатит В, С, цирроз печени.

Кровь для иммуноферментного анализа забиралась в 8:00 натощак с последующим центрифугированием, сбором сыворотки крови и заморозкой при -80°C . Для анализа были использованы следующие наборы: sST2 (Thermo Fisher Scientific, США), NT-proBNP (Вектор-Бест, Россия), ИЛ-17 (BMS, США) и ФНО- α (Вектор-Бест, Россия). Забор крови осуществлялся вне обострения псориаза.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России (протокол № 10 от 11.12.2019), все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

Статистическая обработка данных. Все данные измерений были проверены на нормальность распределения непрерывных переменных, средних значений (M) и стандартных отклонений (SD). Ненормально распределенные данные были выражены в виде медианы Me и межквартильного размаха $Q1-Q3$. Сравнение между двумя независимыми группами числовых признаков в случае их нормального распределения проводили с помощью критерия Стьюдента, в случае отсутствия нормальности признаков использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные были выражены в виде частот и соответствующих им про-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИБС, ИБС+псориаз

Параметр	Показатель, медиана (Q_1 ; Q_3)/абсолютная частота (относительная частота, %)
n	90
Возраст, лет	62,5 (59-68,75)
Пол, м/ж	73/51
Рост, см	164,5 (161-172)
Вес, кг	79,5 (72-89)
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	29,0 (26,3-31,8)
АГ, n (%)	70 (77,8%)
ИБС, n (%)	58 (64,4%)
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (11,1%)
СД, n (%)	11 (12,2%)
Инсульт, n (%)	2 (2,2%)
ХБП, n (%)	2 (2,2%)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

порций. Различия частотных признаков между группами оценивались с помощью критерия Хи-квадрат.

Результаты

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов с ИБС и псориазом. Наиболее распространенными заболеваниями были гипертоническая болезнь и сахарный диабет (СД).

Пациенты были распределены в 3 группы в соответствии с диагнозами — наличием/отсутствием ИБС и псориаза (табл. 2). Возраст, рост и пол пациентов в группах был сопоставим между собой ($p > 0,05$), однако вес и индекс массы тела различался и был максимален в группе с ИБС ($p < 0,05$).

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИБС, псориазом и ИБС

Параметр	Псориаз	ИБС	Псориаз + ИБС	p
n	30	30	30	
Пол, м/ж	14/16	14/16	17/13	p ₁₋₂ =0,632 p ₂₋₃ =0,284 p ₁₋₃ =0,121
Возраст, лет	62 (58,8-69,3)	65,5 (60-68)	61 (57,5-68,5)	p=0,086 [#]
Рост, см	164 (161-170)	168 (161,3-177,8)	164 (161,5-172)	p=0,189 [#]
Вес, кг	73 (63,3-85)	85 (80-90)	76,5 (72-90,5)	p<0,001***, [#] p ₁₋₂ <0,001*** p ₂₋₃ =0,015* p ₁₋₃ =0,269
ИМТ, кг/м ²	26,8 (24,6-30,4)	30,7 (29-31,8)	28,9 (26,2-32,7)	p=0,001***, [#] p ₁₋₂ <0,001*** p ₂₋₃ =0,092 p ₁₋₃ =0,275
Предшествующие заболевания				
АГ, n (%)	16 (50,0)	29 (96,7)	25 (89,2)	p ₁₋₂ <0,001*** p ₂₋₃ =0,268 p ₁₋₃ =0,002**
ИБС, n (%)	0 (0)	30 (100)	28 (100)	p ₁₋₂ <0,001***, [‡] p ₂₋₃ =1,0, p ₁₋₃ <0,001***, [‡]
ИМ в анамнезе, n (%)	0 (0)	5 (16,7)	5 (17,9)	p ₁₋₂ =0,053 [‡] p ₂₋₃ =0,905 p ₁₋₃ =0,043* [‡]
СД, n (%)	1 (3,1)	9 (30,0)	1 (3,6)	p ₁₋₂ =0,004** p ₂₋₃ =0,008** p ₁₋₃ =0,534
Инсульт в анамнезе, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	p ₁₋₂ =1,0 p ₂₋₃ =0,442 [‡] p ₁₋₃ =0,414 [‡]
ХБП, n (%)	1 (3,1)	1 (3,3)	0	p ₁₋₂ =0,963 p ₂₋₃ =0,973 [‡] p ₁₋₃ =0,947 [‡]

Примечание: *, **, *** — различия статистически значимы при p<0,05, p<0,01 и p<0,001, соответственно; [‡] — с учетом поправки Йейтса; [#] — согласно критерию Краскела-Уоллиса.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3

Сравнение концентрации биомаркеров в группах

Биомаркер	Медиана (межквартильный интервал)			p-уровень (Краскел-Уоллис)
	Псориаз (n=30)	ИБС (n=30)	ИБС+псориаз (n=30)	
ST2	13,08 (9,86-17,16)	5,81 (4,44-7,44)	16,73 (12,32-22,24)	χ ² =34,23, p<0,001***
ИЛ-17	6,64 (6,04-7,60)	6,89 (6,06-7,32)	7,56 (6,76-8,85)	χ ² =6,39, p=0,041*
NT-proBNP	143,9 (56,3-308,6)	322,2 (131,8-807,9)	121,4 (63,7-209,5)	χ ² =12,10, p=0,002**
ФНО-α	3,43 (3,13-3,68)	3,05 (2,71-3,48)	3,70 (3,13-4,40)	χ ² =10,28, p=0,006**

Примечание: *, **, *** — различия статистически значимы при p<0,05, p<0,01 и p<0,001, соответственно.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-17 — интерлейкин 17, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Антикоагулянты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ренин ангиотензина и антагонисты минералокортикоидных рецепторов и статины применялись в группах с ИБС, а наружные антисептики, биотерапия и т.п.

в группах с псориазом в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями.
С бляшечным псориазом всего обследовано 60 пациентов (больные только псориазом, n=32, и больные псориазом+ИБС, n=30). Индекс PASI в группах

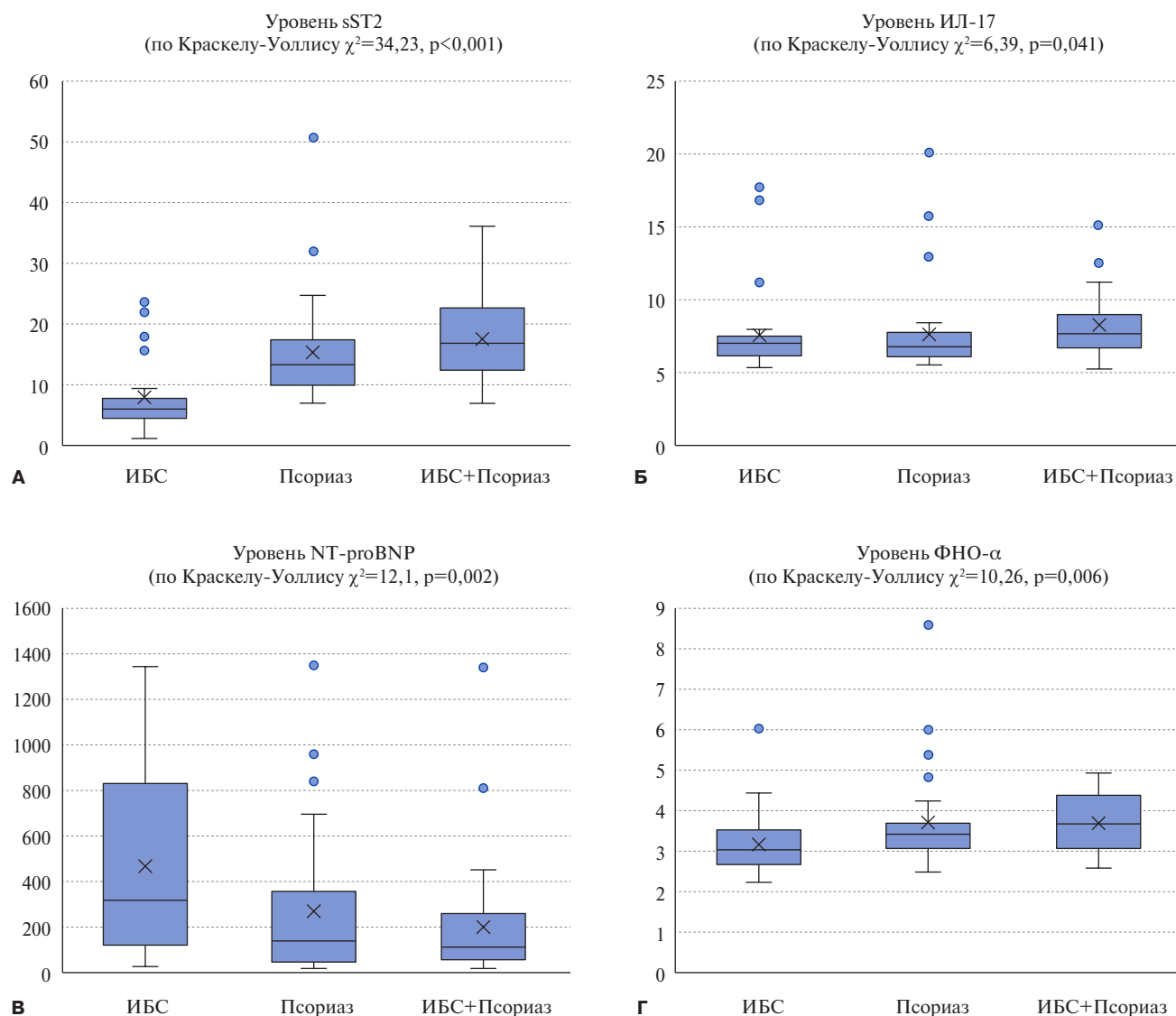


Рис. 2. Бокс-плоты соответственно уровней биомаркеров ST2, ИЛ-17, NT-проBNP и ФНО-α для групп пациентов с ИБС, псориазом и псориазом+ИБС.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — сывороточный стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

составил $17,6 \pm 5,3$ и $16,32 \pm 4,2$ балла, соответственно (что соответствовало средней степени тяжести псориаза), индекс BSA — $7,1 \pm 0,7$ и $6,4 \pm 1,0$ баллов, что также соответствовало средней степени тяжести псориаза ($p=0,568$). Дерматоз носил преимущественно сезонный характер с рецидивами в осенне-зимний период года (зимняя форма) — 31,2% ($n=10$) и 32,1% ($n=9$), соответственно ($p=0,941$), смешанная форма (по сезонности) была представлена в 68,8% ($n=22$) и в 67,9% ($n=19$), соответственно ($p=0,941$). По течению псориатического процесса интермиттирующее течение было выявлено у 78,1% ($n=25$) и 85,7% ($n=24$) больных, соответственно ($p=0,449$), непрерывное — у 21,9% ($n=7$) и 14,3% ($n=4$), соответственно ($p=0,449$). Продолжительность заболевания составила $14,7 \pm 3,9$ лет среди больных псориазом

и $12,2 \pm 4,8$ лет среди больных в группе "псориаз+ИБС" ($p=0,687$). Пациентов с прогрессирующей стадией дерматоза было 24 (75,0%) и 21 (75,0%) человек, соответственно, в стационарном периоде — 8 (25,0%) и 7 (25,0%) человек, соответственно ($p=1,000$).

В начале исследования была проанализирована концентрация сывороточных биомаркеров (sST2, NT-проBNP, ФНО-α и ИЛ-17) в крови у амбулаторных пациентов с ИБС, псориазом и комбинацией ИБС + псориаз. В результате по всем биомаркерам отмечались различия между группами согласно критерию Краскелла-Уоллиса (табл. 3). Данные концентрации биомаркеров в исследуемых группах продемонстрированы на рисунке 2.

Далее в течение 48 мес. проводился анализ развития госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых

Таблица 4

Госпитализация от сердечно-сосудистых причин и псориаза за 4 года наблюдения

Параметр	Псориаз	ИБС	Псориаз+ИБС	p
n	30	30	30	
Сердечно-сосудистые госпитализации (без повтора), n (%)	6 (18,8)	19 (63,3)	19 (67,9)	$p_{1-2}<0,001^{***}$ $_{2-3}=0,718$ $p_{1-3}<0,001^{***}$
Обострения псориаза с госпитализацией, n (%)	23 (71,9)	—	22 (78,6)	$p_{1-3}=0,551$
Общее число всех госпитализаций (на 1 пациента)	80 (1,9)	45 (1,5)	78 (2,8)	

Примечание: *** — различия статистически значимы при $p<0,001$.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 5

Попарное сравнение концентрации биомаркеров

Биомаркер	Псориаз (n=30)/ИБС (n=30)	ИБС (n=30)/ИБС+псориаз (n=30)	ИБС+псориаз (n=30)/псориаз (n=30)
ST2	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,078$
ИЛ-17	$p=0,949$	$p=0,027^*$	$p=0,029^*$
NT-proBNP	$p=0,007^{**}$	$p=0,001^{**}$	$p=0,486$
ФНО- α	$p=0,018^*$	$p=0,003^{**}$	$p=0,346$

Примечание: *, **, *** — различия статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-17 — интерлейкин 17, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

заболеваний, псориаза и их комбинации (табл. 4). В таблице 5 показано попарное сравнение данных в исследуемых группах. Выявлены достоверные различия ($p<0,05$) между группами псориаз/ИБС — разница была по ST2, NT-proBNP и ФНО- α , между ИБС/ИБС + псориаз — по всем биомаркерам и псориаз/ИБС + псориаз — только по ИЛ-17.

Для анализа факторов риска частоты сердечно-сосудистых госпитализаций были оценены однофакторные регрессии Пуассона, в которых факторами частой госпитализации оказались высокие концентрации NT-proBNP (табл. 6).

На втором этапе моделирования была оценена многофакторная модель влияния предикторов риска на частоту комбинации госпитализации от сердечно-сосудистых причин и от псориаза, в которой помимо наличия ИБС и псориаза (что вполне логично) независимым фактором риска оказалась также высокая концентрация NT-proBNP (табл. 7). Полученная модель имеет достоверные оценки, т.к. согласно тесту на равенство математического ожидания и дисперсии остатков, соответствующая гипотеза подтверждается ($p=0,247$). То есть независимо от того, к какой

Таблица 6

Факторы риска частоты сердечно-сосудистых госпитализаций в течение 4 лет наблюдения в регрессии Пуассона (для $p<0,1$)

Фактор риска	Отношение рисков, ДИ 95%	p-уровень
ST2	0,975 (0,962-0,989)	0,093
ИЛ-17	1,025 (0,99-1,062)	0,482
NT-proBNP	1,0009 (1,0007-1,0011)	$<0,001^{***}$
ФНО- α	0,783 (0,699-0,994)	0,066

Примечание: *** — различия статистически значимы при $p<0,001$.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-17 — интерлейкин 17, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Таблица 7

Многофакторная регрессия Пуассона влияния предикторов риска на частоту комбинации госпитализации от сердечно-сосудистых причин и от псориаза

Фактор риска	Отношение рисков, ДИ 95%	p
NT-proBNP	1,0005 (1,0001-1,002)	0,017*
Наличие ИБС	2,128 (1,747-2,591)	$<0,001^{***}$
Наличие псориаза	1,377 (1,125-1,685)	0,049*

Примечание: *, *** — различия статистически значимы при $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

группе принадлежит пациент, при увеличении уровня NT-proBNP всего на 1 нг/мл в сыворотке крови риск увеличения частоты госпитализации в течение 4 лет возрастает в 1,005 раз. Если у пациента есть ИБС, то риск частоты госпитализации в течение 4 лет возрастает в среднем в 2,13 раз, а при наличии псориаза в 1,38 раз. Таким образом, для пациентов с ИБС и псориазом риск госпитализации в среднем за 4 года возрастет в $2,13 \times 1,38 = 2,94$ раза.

Обсуждение

В последние десятилетия эпидемиологические исследования продемонстрировали, что псориаз, особенно его тяжелая форма, связан с повышением риска общей смертности и наличием сопутствующих заболеваний [5]. Хотя в некоторых небольших исследованиях не нашли связи между псориазом и сердечно-сосудистыми событиями [6], в большинстве исследований и метаанализов была показана ассоциация между псориазом и/или псориазическим артритом и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [7-11]. В последнем метаанализе Liu L, et al. на 665009 пациентах с псориазом было показано, что данное заболевание увеличивало риск развития инфаркта миокарда в 1,17 раза (95% доверительный интервал: 1,11-1,24), инсульта — 1,19 (1,11-1,27), сердечно-

сосудистой смерти — 1,46 (1,26-1,69) и ИБС — 1,17 (95%, 1,02-1,34), причем была показана зависимость риска развития сердечно-сосудистых точек от степени псориаза — 1,18 (1,13-1,24) при среднем и 1,41 (95%, 1,31-1,52) — тяжелом течении заболевания [12]. Более того, в генетическом менделеевском мета-анализе была определена ассоциация генов псориаза и сердечно-сосудистой системы [13]. Однако до сих пор исследований в отношении сердечно-сосудистых госпитализаций при псориазе проведено не было.

В нашем исследовании проводили сравнение концентрации биомаркеров sST2, NT-proBNP, ИЛ-17, ФНО-α. sST2 и NT-proBNP являются известными маркерами острой и хронической сердечной недостаточности [9, 10], а последние играют большую роль в патофизиологии псориазического воспаления [1]. В результате было показано, что концентрация 3-х маркеров (ФНО-α, ST2 и ИЛ-17) была максимальной в группе коморбидности, а NT-proBNP — в группе ИБС, что можно объяснить несколько большим возрастом, достоверной более частой встречаемостью СД в данной группе и тяжелой степенью хронической сердечной недостаточности, маркером чего NT-proBNP и является [9]. В унивариантном анализе сердечно-сосудистая госпитализация была связана с высоким уровнем ФНО-α и индексом массы тела. Последний результат объясняется значительной взаимосвязью псориаза с ожирением [11]. Тем не менее независимым фактором риска в мультивариантном анализе для всех госпитализаций остался только высокий NT-proBNP, что свидетельствует о преобладающем значении данного биомаркера при коморбидности. Данный факт был подтвержден рядом

исследований и обзоров. В частности, уровень NT-proBNP был значительно выше в группе с псориазом, чем без него [14], и данный маркер увеличивал риск сердечно-сосудистых точек у больных с псориазом, но не размер атеросклеротических бляшек в сонной артериях [15]. Pourani M, et al. (2021) в одном из последних обзоров также рекомендуют использовать сывороточный NT-proBNP в диагностике псориаза и его осложнений [16].

Ограничения исследования. Исследование было одноцентровым, пилотным, относительно небольшим по количеству пациентов, и в конце проспективного наблюдения оказалось несбалансированным по некоторым факторам между группами (возраст, частота СД и степень сердечной недостаточности).

Заключение

Таким образом, в проспективном 4-летнем одноцентровом неконтролируемом исследовании при сравнении 2-х кардиоспецифических и 2-х псориаз-специфических биомаркеров у пациентов с псориазом/ИБС/ИБС+псориаз было показано, что наличие коморбидности приводило к повышению их концентрации в сыворотке крови. Факторами риска сердечно-сосудистой госпитализации было наличие псориаза и повышение биомаркеров NT-proBNP и ФНО-α, но для комбинированной госпитализации (псориаз + сердечно-сосудистая госпитализация) маркером остался только NT-proBNP.

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

Литература/References

1. Khismatullina ZR, Amineva AM, Zagidullin NSh, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic disorders and cardiovascular disease. What is common? Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2020;(6):137-45. (In Russ.) Хисматуллина З.Р., Аминеева А.М., Загидуллин Н.Ш. и др. Псориаз, псориазический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? Клиническая дерматология и Венерология. 2020;(6):137-45. doi:10.17116/klinderma202019021137.
2. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. J Am Acad Dermatol. 2017;76:393-403. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.065.
3. Koch M, Baurecht H, Ried JS, et al. Psoriasis and cardiometabolic traits: Modest association but distinct genetic architectures. J Invest Dermatol. 2015;135:1283-93. doi:10.1038/jid.2015.8.
4. Gareeva DF, Khamitova AF, Lakman IA, et al. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):3948. (In Russ.) Гареева Д.Ф., Хамитова А.Ф., Лакман И.А. и др. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3948. doi:10.15829/1560-4071-2020-3948.
5. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: A population-based study. JAMA Dermatol. 2013;149:1173-9. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5015.
6. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. J Invest Dermatol. 2013;133(10):2347-54. doi:10.1038/jid.2013.131.
7. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296(14):1735-41. doi:10.1001/jama.296.14.1735.
8. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis. Care Res. (Hoboken). 2017;69(1):67-74. doi:10.1002/acr.22926.
9. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2023;25(11):1891-8. doi:10.1002/ejhf.3036.
10. Savarimuthu S, Goel P, Harky A. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure. Heart Fail Rev. 2022;27(6):2155-64. doi:10.1007/s10741-022-10258-2.
11. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. Dermatology. 2016;232:633-9. doi:10.1159/000455840.
12. Liu L, Cui S, Liu M, et al. Psoriasis Increased the Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes: A New Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Study. Front Cardiovasc Med. 2022;25(9):829709. doi:10.3389/fcvm.2022.829709.
13. Gao N, Kong M, Li X, et al. The Association Between Psoriasis and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Analysis. Front. Immunol. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.918224.
14. Pietrzak A, Bartosinska J, Blaszczyk R, et al. Increased serum level of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as a possible biomarker of cardiovascular risk in psoriatic patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(5):1010-4. doi:10.1111/jdv.12528.
15. Colaco K, Lee K, Akhtari S, et al. Association of Cardiac Biomarkers With Cardiovascular Outcomes in Patients With Psoriatic Arthritis and Psoriasis: A Longitudinal Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2022;74(7):1184-92. doi:10.1002/art.42079.
16. Pourani M, Abdollahimajd F, Zargari O, et al. Soluble biomarkers for diagnosis, monitoring, and therapeutic response assessment in psoriasis. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):1967-74. doi:10.1080/09546634.2021.1966357.

Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 (6 месяцев наблюдения)

Тяпаева А. Р., Наумова Е. А., Семенова О. Н., Булаева Ю. В., Тяпкина Д. А., Бородай А. А.

Цель. Оценить взаимосвязь различных факторов с приверженностью лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материал и методы. В исследование включено 284 пациента (n=176 — госпитальные, n=108 — амбулаторные) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий), перенесших COVID-19. Проводился сбор анамнеза ССЗ, анкетирование о течении COVID-19 (симптомы, степень их выраженности, оценка степени тяжести болезни по субъективному мнению пациентов), лабораторно-инструментальная диагностика. Через 1, 3, 6 мес. после выздоровления все респонденты приглашались для осмотра и проведения лабораторных исследований, заполнялся опросник тревоги и депрессии HADS. Оценивалась приверженность лечению ССЗ через 1, 3 и 6 мес. после выздоровления и приверженность лечению COVID-19 через 1 мес. после включения в исследование посредством сравнения соответствия назначенных при выписке препаратов и реального приема лекарственных средств.

Результаты. 212 опрошенных продолжили участие в исследовании через 1 мес., 64,2% были привержены лечению ССЗ и 56,6% — терапии COVID-19. Комплаентность через 3 и 6 мес. составила 60,4% (n=212) и 52,8% (n=188), соответственно. Выявлена умеренная корреляционная связь приверженности лечению с сохранением чувства страха и тревожности через 1 мес. после выздоровления ($r=0,33$, $p<0,05$), появлением умеренной или выраженной слабости во время болезни ($r=0,31$, $p<0,05$), степенью тяжести COVID-19 ($r=0,39$, $p<0,05$). Респонденты стационара с поражением легочной ткани $>25\%$ (n=64, 36,4%) были более привержены стандартной терапии ССЗ (терапия, назначенная в соответствии с клиническими рекомендациями) ($r=0,336$, $p<0,05$). Наличие неблагоприятных событий в виде гипертонического криза, нарушения ритма, декомпенсации ХСН через 1, 3, 6 мес. после выздоровления достоверно повышало степень выполнения врачебных рекомендаций ($p<0,05$). Выполнение врачебных рекомендаций в отношении перенесенной COVID-19 было связано с тяжестью заболевания, наличием ХСН в анамнезе, чувством страха и тревожности, слабостью, снижением толерантности к физической нагрузке ($p<0,05$).

Заключение. Через 1 мес. приверженность лечению ССЗ и перенесенной COVID-19 достоверно не различались ($p>0,05$). На комплаентность через 1, 3, 6 мес. положительно влияла степень тяжести COVID-19, наличие субъективного чувства слабости, страха и тревоги во время болезни и сохранение субъективного чувства тревоги после выздоровления. Неблагоприятные события (гипертонический криз, нарушение ритма, декомпенсация ХСН) в течение 1, 3 и 6 мес. после COVID-19 достоверно ($p<0,05$) повышали приверженность лечению.

Ключевые слова: проспективное исследование, комплаенс, лечение кардиоваскулярной патологии, сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

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

Тяпаева А. Р.* — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5729-9336, Наумова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5509-5153, Семенова О. Н. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3207-0962, Булаева Ю. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9104-8020, Тяпкина Д. А. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0001-7886-1175, Бородай А. А. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0002-6632-5110.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ahm_fusha@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 10.09.2023

Рецензия получена 11.10.2023

Принята к публикации 16.02.2024



Для цитирования: Тяпаева А. Р., Наумова Е. А., Семенова О. Н., Булаева Ю. В., Тяпкина Д. А., Бородай А. А. Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5605. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5605. EDN MCZBWE

Medication adherence of cardiovascular patients after COVID-19: 6-month follow-up

Тяпаева А. Р., Наумова Е. А., Семенова О. Н., Булаева Ю. В., Тяпкина Д. А., Бородай А. А.

Aim. To evaluate the relationship of various factors with adherence to therapy in cardiovascular patients after a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 284 patients (inpatients — 176, outpatients — 108) with cardiovascular diseases (hypertension, heart failure (HF), coronary artery disease, atrial fibrillation) after COVID-19. We collected data on cardiovascular history, made a questionnaire survey about COVID-19 course (symptoms, their severity, self-assessment of the disease severity). Paraclinical diagnostic investigations were carried out. In addition, 1, 3, 6 months after recovery, all respondents were invited for examination, laboratory tests, and survey using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Cardiovascular therapy adherence was assessed at 1, 3 and 6 months after recovery and adherence to COVID-19 treatment 1 month after inclusion in the study by comparing the compliance of the drugs prescribed at discharge with its actual use.

Results. In total, 212 respondents continued study participation after 1 month, while 64,2% were adherent to cardiovascular therapy and 56,6% — to COVID-19 therapy. Compliance at 3 and 6 months was 60,4% (n=212) and 52,8% (n=188), respectively. A moderate correlation was found between adherence to treatment and the persistence of apprehension 1 month after recovery ($r=0,33$, $p<0,05$), moderate or severe weakness during disease ($r=0,31$, $p<0,05$), COVID-19 severity ($r=0,39$, $p<0,05$). In-hospital respondents with lung tissue involvement $>25\%$ (n=64, 36,4%) were more adherent to standard cardiovascular therapy, prescribed in accordance with clinical guidelines ($r=0,336$, $p<0,05$). Adverse events in the form of a hypertensive crisis, arrhythmias, decompensated HF 1, 3, 6 months after recovery significantly increased the compliance with medical recommendations ($p<0,05$). Medication adherence regarding COVID-19 was associated with the disease severity, HF history, apprehension and anxiety, weakness, and decreased exercise tolerance ($p<0,05$).

Conclusion. After 1 month, adherence to cardiovascular and COVID-19 therapy did not differ significantly ($p>0,05$). Compliance after 1, 3, 6 months was positively influenced by COVID-19 severity, the subjective feeling of weakness, apprehension and anxiety during disease and the persistence of a subjective feeling of anxiety after recovery. Adverse events (hypertensive crisis, arrhythmia, decompensated HF) during 1, 3 and 6 months after COVID-19 significantly ($p<0,05$) increased adherence to treatment.

Keywords: prospective study, compliance, treatment of cardiovascular disease, cardiovascular diseases, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

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

Tyapaeva A. R.* ORCID: 0000-0002-5729-9336, Naumova E. A. ORCID: 0000-0002-5509-5153, Semenova O. N. ORCID: 0000-0003-3207-0962, Bulaeva Yu. V. ORCID: 0000-0002-9104-8020, Tyapkina D. A. ORCID: 0000-0001-7886-1175, Boroday A. A. ORCID: 0000-0002-6632-5110.

*Corresponding author:
ahm_fusha@mail.ru

Received: 10.09.2023 **Revision Received:** 11.10.2023 **Accepted:** 16.02.2024

For citation: Tyapaeva A. R., Naumova E. A., Semenova O. N., Bulaeva Yu. V., Tyapkina D. A., Boroday A. A. Medication adherence of cardiovascular patients after COVID-19: 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5605. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5605. EDN MCZBWE

Ключевые моменты

- Краткосрочная приверженность терапии кардиоваскулярной патологии и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сопоставима.
- Субъективная оценка своего состояния пациентом в период болезни COVID-19 влияет на соблюдение врачебных рекомендаций.
- Неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы повышают комплаентность в течение 6 месяцев после выздоровления после COVID-19.

Низкая приверженность пациентов врачебным назначениям является одной из серьезных и труднопреодолимых проблем современной медицины. Актуальность этой проблемы у кардиологических пациентов взаимосвязана с неуклонным ростом сердечно-сосудистой патологии. Согласно имеющимся данным Всемирной организации здравоохранения¹, комплаентность пациентов после окончания лечения в стационаре составляет не $>50\%$ ¹ [1]. Значительная часть пациентов (~45-50%) прекращает терапию уже в течение первых 6 мес., и лишь 15% соблюдают все рекомендации до года [2, 3]. Кроме того, многие пациенты (~50%) принимают рекомендованные им препараты некорректно, самостоятельно изменяя дозу и кратность приема [1, 4].

Как известно, низкая приверженность лечению отрицательно влияет на течение болезни и выживаемость лиц с хроническими заболеваниями, приводя к росту осложнений и инвалидизации, смерти², и сопровождается финансовыми убытками в здравоохранении, связанными с затратами на повторные госпитализации [5]. Новая коронавирусная инфекция

Key messages

- Short-term adherence to cardiovascular and coronavirus disease 2019 (COVID-19) therapy is comparable.
- A patient's self-assessment during the COVID-19 affects compliance with medical recommendations.
- Adverse cardiovascular events increase compliance up to 6 months after recovery from COVID-19.

(COVID-19) — еще одно бремя организации здравоохранения, поскольку по опубликованным данным, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имеет более тяжелое течение с возникновением декомпенсации и сердечно-сосудистых осложнений [6, 7].

Период пандемии был связан с трудностью посещения медицинских учреждений и выполнением врачебных рекомендаций в связи с перепрофилированием больниц в инфекционные госпитали, страхом инфицирования COVID-19 у пациентов, а также возникшей нехваткой лекарственных препаратов (в т.ч. и кардиологических), что в совокупности могло привести к снижению приверженности лечению [8, 9].

Понимание факторов, влияющих на комплаентность, особенно в условиях возникновения нового инфекционного заболевания, является важным звеном в разработке стратегий по повышению числа пациентов кардиологического профиля, приверженных медикаментозной терапии.

Цель исследования: оценить взаимосвязь различных факторов с приверженностью лекарственной терапии у пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование выполнено на базе Университетской клинической больницы № 1 им. С.Р. Миротворцева и является продолжением предыдущего исследования, критерии включения и невключения которого

¹ WHO Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

² https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghes2019_cod_methods.pdf?sfvrsn=37bcfacc_5.

опубликованы ранее [10]. Протокол исследования рассмотрен и одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Сплошной набор в исследование осуществлялся в период с 01.11.2020 по 28.02.2021.

Критерии исключения из исследования:

- отказ от участия в исследовании,
- невозможность самостоятельного ознакомления и подписания информированного согласия и предоставляемых опросников пациентом,
- тяжелое течение COVID-19,
- нахождение в отделении интенсивной терапии и реанимации,
- III степень дыхательной недостаточности,
- IV функциональный класс (ФК) NYHA хронической сердечной недостаточности (ХСН),
- тяжелая деменция по результатам краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (<10 баллов).

Пациенты разделены на 2 группы: госпитальные (группа 1) со среднетяжелым течением COVID-19 и анамнезом ССЗ и амбулаторные (группа 2) с легким течением COVID-19 и анамнезом ССЗ.

Всем пациентам выполнялась рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки с оценкой степени поражения легочной ткани согласно действующим временным методическим рекомендациям по COVID-19³.

Набор в исследование проводился после стабилизации состояния пациентов: нормализация температуры тела, уменьшение выраженности клинических симптомов.

С пациентами, находившимися на амбулаторном лечении (группа 2), врач-исследователь связывался по телефону, в ходе чего проводилось анкетирование с уточнением терапии COVID-19, базисной терапии ССЗ.

Через 1, 3, 6 мес. после выздоровления и получения отрицательного ПЦР-теста все пациенты приглашались для осмотра, сбора анамнеза жизни и ССЗ, выявления особенностей течения COVID-19, анализа принимаемой медикаментозной терапии и выполнения лабораторных исследований (общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови), оценки приверженности лечению ССЗ и COVID-19 (последняя оценивалась однократно через 1 мес. после выздоровления).

Оценка приверженности лечению оценивалась при помощи опроса: продолжали ли пациенты принимать назначенную терапию при выписке (полностью, частично или не принимали препараты), при-

чины несоответствия (прекращения/изменения) назначенного при выписке лечения, возникновение побочных реакций на принимаемые препараты. Далее проводилось сопоставление назначенной при выписке терапии врачом и названными пациентом препаратами. Приверженными считались лица, продолжившие прием $\geq 80\%$ лекарственных препаратов [10]. За период наблюдения после тщательного опроса оценивались сохраняющиеся симптомы COVID-19 (кашель, одышка, слабость и степень ее выраженности по мнению самого пациента (легкая, умеренная, выраженная), чувство страха и тревоги, нарушение обоняния, вкуса, слуха, снижение толерантности к физической нагрузке, изменение веса, миалгия, лихорадка, нарушение сна, памяти, внимания, высыпания на коже, сухость, шелушение, выпадение волос), неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) (дестабилизация артериального давления, гипертонический криз, гипотония, возникновение аритмии), изменения самочувствия на фоне лечения (исчезновение симптомов, уменьшение их выраженности, ухудшение или появление новых, не зарегистрированных ранее), оценка тревоги и депрессии по шкале госпитального опросника тревоги HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

В исследование было включено 336 пациентов, группу 1 составили 176 пациентов стационара и группу 2 — 160 амбулаторных пациентов с ССЗ (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность I-III ФК NYHA, артериальная гипертензия).

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Значимыми статистически считались различия при $p < 0,05$. Определение возможной связи между продолжением пациентами лечения после выздоровления и изучаемыми клиническими, социально-демографическими и психологическими характеристиками пациента проводилось с помощью метода кросс-табуляции (построение таблиц абсолютных частот парных наблюдений) с применением критерия χ^2 . Использовались методы вариационной статистики с применением непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Gamma), пошаговой логистической регрессии.

Результаты

В таблице 1 представлены основные характеристики включенных в исследование пациентов. Из 160 пациентов поликлиники, подписавших добровольное информированное согласие, в ходе телефонного опроса 52 пациента отказались от дальнейшего участия.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, пациенты стационара имели большее количество со-

³ Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9, утверждены Министерством здравоохранения РФ 26.10.2020.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Пациенты стационара (n=176)	Амбулаторные пациенты (n=108)	Значение p
Пол, мужчины, n (%)	60 (34,0)	36 (33,3)	>0,05
Пол, женщины, n (%)	116 (66,0)	72 (66,7)	
41-50 лет	12 (6,8)	16 (14,8)	>0,05
51-60 лет	56 (31,9)	32 (29,6)	
61-70 лет	68 (38,6)	36 (33,3)	
71-75 лет	40 (22,7)	24 (22,2)	
ИБС. Перенесенный инфаркт миокарда	16 (9,1)	0	<0,0001
ИБС. Стенокардия напряжения 2-3 ФК	12 (6,8)	32 (29,6)	<0,0001
Артериальная гипертензия	172 (97,7)	108 (100,0)	>0,05
ХСН II ФК	32 (18,2)	8 (7,4)	<0,05
ХСН III ФК	48 (27,3)	0	<0,01
Постоянная форма фибрилляции предсердий	16 (9,1)	0	<0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	16 (9,1)	0	<0,01
Сахарный диабет	40 (22,7)	12 (11,1)	>0,05
Ожирение	116 (66,0)	52 (48,1)	>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (2,2)	12 (11,1)	<0,01
Узловой зоб	44 (25,0)	0	<0,005

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Факторы, влияющие на приверженность к лечению ССЗ через 1 мес. после выздоровления, n (%), p<0,05

Фактор		Продолжили лечение	Прекратили лечение
Одышка во время болезни	Да	80 (68,9)	36 (31,1)
	Нет	48 (50,0)	48 (50,0)
Слабость во время болезни	Да	120 (58,8)	84 (41,2)
	Нет	8 (100,0)	0
Миалгия	Да	76 (70,4)	32 (29,6)
	Нет	52 (50,0)	52 (50,0)
Тревога (HADS) через 1 мес.	Норма	96 (57,1)	72 (42,9)
	Субклиническая тревога	24 (100,0)	0
	Клинически выраженная	8 (40,0)	12 (60,0)
Повышение уровня трансаминаз выше 3 норм (АЛТ, АСТ)	Да	8 (6,3)	120 (93,7)
	Нет	20 (23,8)	64 (76,2)
Дислипидемия	Да	60 (46,9)	68 (53,1)
	Нет	56 (66,7)	28 (33,3)
Неблагоприятные события со стороны ССС в период наблюдения	Да	76 (59,4)	52 (40,6)
	Нет	68 (80,9)	16 (19,1)

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ССС — сердечно-сосудистая система.

путствующей патологии по сравнению с амбулаторными пациентами: ХСН (45,5%), ожирение (66%), сахарный диабет (22%).

В качестве базисной терапии ССЗ пациенты чаще принимали: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны (73,2%), β-адреноблокаторы (26,7%), диуретики (28,2%), антагонисты кальциевых каналов (16,9%), антиагреганты (15,5%) и статины (12,7%).

После перенесенной коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе в зависимости от показаний чаще назначались: оральные антикоагулянты

(73,6%), иммуностимулирующие препараты (73,6%), витамины (69,8%), отхаркивающие муколитические средства (60,4%), антибактериальные препараты (52,8%).

Оценка приверженности терапии ССЗ через 1 месяц

Прием стандартной лекарственной терапии ССЗ продолжили 64,2% (n=136) опрошенных. При проведении однофакторного анализа влияния различных факторов на приверженность лечению ССЗ в обеих группах статистически значимых отличий не выявлено (p>0,05), дальнейший анализ проводился в общей группе. В таблице 2 представлены факторы, которые

Таблица 3

Факторы, влияющие на приверженность к терапии (логистический регрессионный анализ) через 3 мес.

Переменная	ОШ	95% ДИ	Значение p
Тяжесть заболевания	2,82	0,04-2,04	<0,05
Слабость во время болезни (умеренная и выраженная)	0,22	0,13-0,38	<0,05
Чувство страха и тревоги во время болезни	0,11	0,05-0,26	<0,05
Чувство страха и тревоги через 3 мес.	3,04	1,17-7,85	<0,05
Неблагоприятные события в течение 3 мес.	0,134	0,037-0,48	<0,01

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

Таблица 4

Факторы, влияющие на приверженность к терапии (логистический регрессионный анализ) через 6 мес.

Переменная	ОШ	95% ДИ	Значение p
Слабость во время болезни	0,30	0,16-0,57	0,00001
Чувство страха и тревоги во время болезни	0,05	0,01-0,21	0,01
Одышка во время болезни	0,01	0-0,08	0,00001
Неблагоприятные события со стороны ССС в течение 6 мес.	29,39	5,89-146,63	0,01
Сохранение чувства страха и тревоги	0,14	0,03-0,62	0,01
Прием бета-блокаторов	0,01	0,01-0,07	0,00001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССС — сердечно-сосудистая система.

статистически значимо отличались при однофакторном анализе между пациентами, продолжившими лечение и его прекратившими.

Пациенты, отмечавшие во время заболевания появление одышки, значительно и умеренно выраженной слабости, миалгии, через 1 мес. чаще соблюдали врачебные рекомендации и продолжали прием стандартной терапии.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная связь приверженности лечению ССЗ с сохранением чувства страха и тревоги через 1 мес. после выздоровления ($r=0,33$, $p<0,05$), появлением слабости во время болезни ($r=0,31$, $p<0,05$), степенью тяжести COVID-19 ($r=0,39$, $p<0,05$). Слабая связь — с миалгией во время болезни ($r=0,21$, $p<0,05$), уровнем тревоги по данным опросника HADS через 1 мес. ($r=0,29$, $p<0,05$), дислипидемией ($r=0,2$, $p<0,05$).

Также среди пациентов стационара через 1 мес. после выписки более приверженными были лица с объемом поражения легочной ткани 25% ($n=64$, 36,4%) и более ($r=0,24$, $p<0,05$) по данным компьютерной томографии, что подтверждается умеренной корреляционной связью ($r=0,336$, $p<0,05$). Оценка связи между степенью поражения легочной ткани и приверженностью лечению в группе амбулаторных пациентов не проводилась, поскольку не всем из них проводилось рентгенологическое исследование.

Оценка приверженности терапии ССЗ через 3 месяца

Прием рекомендованной терапии продолжили 60,4% ($n=132$) пациентов. При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная ассоциативная связь приверженности терапии

со следующими факторами: наличие значительно и умеренно выраженной слабости во время заболевания COVID-19 ($r=0,555$, $p<0,05$), миалгия ($r=0,21$, $p<0,05$), чувство страха и тревоги во время заболевания ($r=0,347$, $p<0,05$), неблагоприятные события со стороны ССС (повышение артериального давления, нарушение ритма сердца) в течение 3 мес. после выздоровления ($r=0,24$, $p<0,05$), снижение толерантности к физической нагрузке ($r=0,576$, $p<0,05$), а также сохранение чувства страха и тревоги на протяжении 3 мес. ($r=0,2$, $p<0,05$).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа значимое влияние на приверженность лечению имели чувство страха и тревоги во время болезни и через 3 мес., слабость и неблагоприятные события через 3 мес. (табл. 3).

Оценка приверженности терапии ССЗ через 6 месяцев

Из 284 включенных в исследование пациентов через 6 мес. после COVID-19 продолжили участие 192 участника, из них принимали назначенную терапию в полном объеме 52,8% ($n=102$). В таблице 4 представлены результаты логистического регрессионного анализа, факторов, ассоциированных с продолжением терапии через 6 мес., наиболее значимым из которых было наличие неблагоприятных событий со стороны ССС в течение 6 мес.

Оценка приверженности терапии COVID-19

Также нами оценивалось выполнение врачебных рекомендаций в отношении перенесенной коронавирусной инфекции. Поскольку чаще всего лекарственная терапия на амбулаторный этап назначалась

Таблица 5

Факторы, влияющие на приверженность к лечению по COVID-19 через 1 мес. после выздоровления, n (%), $p < 0,05$

Фактор		Продолжили лечение	Прекратили лечение
ХСН	Да	32 (47,1)	36 (52,9)
	Нет	88 (61,1)	56 (38,9)
ФП в анамнезе	Да	4 (25,0)	12 (75,0)
	Нет	124 (63,3)	72 (36,7)
Степень тяжести заболевания	Легкая	68 (53,1)	60 (46,9)
	Умеренная	76 (90,5)	8 (9,5)
Слабость во время болезни	Да	132 (64,7)	72 (35,3)
	Нет	0	8 (100,0)
Снижение толерантности к физической нагрузке	Да	132 (67,4)	64 (32,6)
	Нет	0	16 (100,0)
Кожные проявления COVID-19	Да	56 (77,8)	16 (22,2)
	Нет	76 (54,3)	64 (45,7)
Ускорение СОЭ	Да	76 (59,4)	52 (40,6)
	Нет	56 (66,7)	28 (33,3)
Повышение уровня трансаминаз выше 3 норм (АЛТ, АСТ)	Да	8 (28,6)	20 (71,4)
	Нет	120 (65,2)	64 (34,8)

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССС — сердечно-сосудистая система, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 6

Факторы, влияющие на приверженность к терапии COVID-19 через 1 мес. (логистический регрессионный анализ)

Переменная	ОШ	95% ДИ	Значение p
ХСН	7,97	3,22-19,69	0,00001
ФП	7,85	1,98-31,09	0,00001
Слабость во время болезни	0,33	0,2-0,54	0,00001
Снижение памяти и внимания	0,25	0,11-0,59	0,00001
Чувство страха и тревоги через 1 мес.	5,51	2,15-14,11	0,00001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

сроком на 4 нед., то приверженность лечению оценивалась однократно через 1 мес. после выздоровления. При проведении опроса о приверженности лечению: пациенты стационара (72,3%) чаще принимали назначенную терапию по сравнению с амбулаторными пациентами ($p < 0,05$).

Весь рекомендованный срок после выписки (4 нед.) полностью соблюдали врачебные рекомендации 72,3% пациентов стационара и 55,6% амбулаторных пациентов, 2,3% vs 11,1% — 2 нед., 4,5% vs 0% — 3 нед., 2,3% vs 5,6% — не принимали совсем. 27,8% пациентов поликлиники отметили, что не получали никаких рекомендаций после выписки.

В таблице 5 представлены результаты однофакторного анализа, оценки приверженности лечению COVID-19 в группе пациентов, находившихся на амбулаторном лечении ($p < 0,05$). В группе стационарных пациентов выявлено влияние длительности госпитализации на приверженность лечению: пациенты, находившиеся на госпитализации больше 10 дней, чаще продолжали терапию весь рекомендованный срок ($p = 0,029$).

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная зависимость комплаентности со степенью тяжести заболевания ($r = 0,45$), ожирением ($r = 0,34$), снижением толерантности к физической нагрузке ($r = 0,34$), слабая взаимосвязь с появлением слабости ($r = 0,24$), чувством страха и тревожности во время болезни ($r = 0,22$). При проведении логистического регрессионного анализа (табл. 6) выявлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на приверженность лечению, были: фибрилляция предсердий (отношение шансов (ОШ) 7,85; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,98-31,09, $p = 0,00001$), ХСН (ОШ 7,97; 95% ДИ: 3,22-19,69, $p = 0,00001$) и чувство страха и тревожности через 1 мес. (ОШ 5,51; 95% ДИ: 2,15-14,11, $p = 0,00001$).

Обсуждение

Впервые было проведено изучение нового фактора, влияющего на краткосрочную и долговременную приверженность пациентов терапии ССЗ, а также проведен анализ влияния комплекса социально-демографических, клинических, лабораторных и не-

которых психологических факторов на долгосрочную приверженность лечению у пациентов с поражением ССС, перенесших COVID-19.

В процессе анализа полученной информации отмечено, что пациенты со средней степенью тяжести заболевания были более привержены как терапии COVID-19, так и ССЗ через 1 мес. после выписки.

Через 3 и 6 мес. после выздоровления наблюдается взаимосвязь комплаентности с наличием умеренной и выраженной слабости, чувством страха и тревоги во время заболевания COVID-19, а также с сохранением тревоги на протяжении 3 и 6 мес. соответственно, неблагоприятными событиями со стороны ССС в периоде наблюдения. Все эти симптомы отражают именно тяжесть COVID-19 и ее влияние на приверженность лечению, что вполне закономерно. Вероятно, более тяжелое течение заболевания и обилие симптоматики на подсознательном уровне способствует более тщательному контролю состояния здоровья пациентов [11].

Примечательно, что наибольшее влияние факторов, связанных с COVID-19, отмечается через 1 мес. после выздоровления, уменьшаясь через 3 и 6 мес. после выписки, что также может быть связано с улучшением самочувствия пациентов и уменьшением постковидных симптомов.

Факторы, достоверно влияющие на приверженность лечению, полученные при однофакторном анализе, подтверждались методом корреляционного анализа и логистической регрессии, что свидетельствует о достаточной важности полученных результатов.

Интересен и тот факт, что ни один из привычных "традиционных" факторов (перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма, сахарный диабет), влияющих на комплаентность у пациентов с патологией ССС без COVID-19, не оказал влияния на приверженность лечению среди респондентов нашего исследования [12, 13].

Обращает внимание, что респонденты были одинаково привержены и лечению COVID-19 через 1 мес. после выздоровления (56,6%), и приему базисной терапии ССЗ (60,4%). Вероятно, это связано с тем, что COVID-19 как социальный фактор и как болезнь перевешивал влияние других причин на приверженность лечению. Несомненно, этот факт нуждается в дальнейшем изучении.

Показано, что именно субъективная оценка степени выраженности симптомов COVID-19 влияла на дальнейшую приверженность назначенной терапии и COVID-19, и заболеваний ССС.

Следует отметить, что пациенты поликлиники гораздо чаще прекращали участие в долгосрочном наблюдении, что скорее всего связано с более легким течением перенесенного инфекционного заболевания, а также с тем, что респонденты данной группы

менее заинтересованы в продолжительном лечении, т.е. чаще ориентированы на "болезнь, как образ жизни" [14].

К сожалению, опубликовано всего несколько работ, посвященных исследованию приверженности лечению ССЗ в период пандемии COVID-19, и их целью не являлось определить влияние различных факторов на комплаентность пациентов, что затрудняет проведение сравнительного анализа полученных нами результатов с данными других исследований [8, 15]. Так, в работе отечественных авторов изучалась приверженность терапии ССЗ среди пациентов с ишемической болезнью сердца в период самоизоляции во время пандемии COVID-19. Было выявлено, что уровень комплаентности среди данной группы участников во время самоизоляции снизился на треть, а отказ от приема рекомендованных врачом препаратов был чаще всего связан с боязнью развития побочных эффектов и нежеланием принимать большое количество лекарственных средств [8].

В работе зарубежных коллег анализировались национальные медицинские записи Великобритании, фиксирующие количество выданных лекарственных средств пациентам с ССЗ во время пандемии COVID-19 (апрель 2020г — декабрь 2021г). Учитывались препараты для лечения сахарного диабета, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и дислипидемии. Авторы отметили уменьшение количества выданных лекарственных средств упомянутых групп по сравнению с "доковидным" периодом, что, по мнению исследователей, могло повлиять на будущие неблагоприятные события со стороны ССС [15].

Принимая во внимание факт низкого уровня приверженности приему "базисной" терапии у пациентов с заболеваниями ССС, необходимо дальнейшее изучение всевозможных факторов, влияющих на комплаентность и поиск возможных путей улучшения приверженности их лечению.

Ограничения исследования. Наше исследование имело некоторые ограничения: все имеющиеся данные были получены в ходе опроса пациентов и заполнения ими анкет, что не гарантирует полную искренность всех респондентов, а значит и не позволяет на 100% объективно оценивать результаты. Однако в данном исследовании детально изучался анамнез, особенности клинических проявлений заболевания, различных лабораторных и инструментальных параметров, а вся информация была получена непосредственно от самих пациентов, что довольно редко встречается в многочисленных публикациях, делающих упор на анализ баз данных и медицинской документации, также была проведена большая работа по сбору информации непосредственно в инфекционном госпитале у постели больного в период заболевания, а также на дому и во время телефонного

звонка у респондентов поликлиники с одновременным изучением лабораторно-инструментальных показателей, что позволяло реально оценить течение заболевания и максимально полноценно собрать необходимые данные.

Заключение

Проведено изучение нового, не исследованного ранее фактора, повлиявшего на комплаентность пациентов лечению ССЗ, и установлено, что через 1 мес. после COVID-19 на приверженность лечению и ССЗ, и COVID-19 оказали влияние схожие факторы (степень тяжести, некоторые симптомы заболевания), что может быть связано с остаточными явлениями перенесенного заболевания. При этом комплаентность терапии ССЗ и COVID-19 достоверно не различалась и составила ~60%.

Литература/References

- Keenan J. Improving adherence to medication for secondary cardiovascular disease prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:29-35. doi:10.1177/2047487317708145.
- Simon ST, Kini V, Levy AE, et al. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ.* 2021;374:1493. doi:10.1136/bmj.n1493.
- Napalkov DA, Sokolova AA. Adherence to taking medicines as a basis for prevention of cardiovascular diseases. *Medical Council.* 2019;(5):54-9. (In Russ.) Напалков Д.А., Соколова А.А. Приверженность к приему препаратов как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;(5):54-9. doi:10.21518/2079-701X-2019-5-54-59.
- Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf).* 2019;41(1):84-94. doi:10.1093/pubmed/fdy088.
- Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". *Kardiologiya.* 2020;60(11):31-4. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". *Кардиология.* 2020;60(11):31-4. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1398.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Martsevich SY, Lukina YV, Zharkova ED, et al. Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):99-104. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д. и др. Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(1):99-104. doi:10.20996/1819-6446-2021-01-06.
- Kostev K, Kumar K, Konrad M, et al. Prescription rates of cardiovascular and diabetes therapies prior to and during the COVID-19 lockdown in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(9):475-81. doi:10.5414/CP203849.
- Тураева АР, Семенова ОН, Ташкенбаева ЕН, et al. Clinical, laboratory and psychological aspects of moderate COVID-19 in cardiovascular patients one month after discharge from the hospital. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S4):4603. (In Russ.) Тураева А.Р., Семенова О.Н., Ташкенбаева Э.Н. и др. Клинико-лабораторные проявления и психологические особенности COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции через месяц после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(S4):4603. doi:10.15829/1560-4071-2021-4603.
- Nikolaev NA, Skirdenko YuP, Balabanova AA, et al. The Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment "QAA-25": Updating of Formulations, Constructive and Factor Validity and a Measure of Consent. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):845-52. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Балабанова А.А. и др. Шкала количественной оценки приверженности лечению "КОП-25": актуализация формулировок, конструктивная и факторная валидность и мера согласия. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(6):845-52. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-12.
- Rapelli G, Lopez G, Donato S, et al. A Postcard From Italy: Challenges and Psychosocial Resources of Partners Living With and Without a Chronic Disease During COVID-19 Epidemic. *Front. Psychol.* 2020;11:567522. doi:10.3389/fpsyg.2020.567522.
- Fernandez-Lazaro CI, Garcia-González JM, Adams DP, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2019;20:132. doi:10.1186/s12875-019-1019-3.
- Hashimoto K, Urata K, Yoshida A, et al. The relationship between patients' perception of type 2 diabetes and medication adherence: a cross-sectional study in Japan. *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:2. doi:10.1186/s40780-019-0132-8.
- Dale CE, Takhar R, Carragher R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular disease prevention and management. *Nat Med.* 2023;29(1):219-25. doi:10.1038/s41591-022-02158-7.

Выявлено, что именно субъективная оценка тяжести заболевания COVID-19, наличие некоторых симптомов (слабость, чувство страха и тревоги, одышка, снижение толерантности к нагрузке) и неблагоприятные события со стороны ССС являются важными факторами, ассоциированными с приверженностью лечению через 3 и 6 мес. после выздоровления.

При оценке приверженности пациента лечению необходимо обращать внимание на факт перенесенного заболевания COVID-19 и учитывать, что респонденты с длительным сохранением симптомов COVID-19 более привержены лечению основного заболевания в течение первых 6 мес. после выздоровления.

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

Анализ факторов, влияющих на знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности

Пере́печ Н. Б., Трегубов А. В., Михайлова И. Е.

Цель. Выяснить связь между уровнем информированности о положениях клинических рекомендаций (КР) по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка и рядом профессиональных особенностей врача: специальностью, стажем работы, самооценкой уровня знаний, отношением к применению КР, основным способом изучения этого документа. Для повышения эффективности и развития системы последипломного образования важно определить факторы, влияющие на информированность врачей о положениях КР.

Материал и методы. В исследование включены результаты анонимного анкетирования 207 врачей (155 — кардиологи, 44 — терапевты, 8 — врачи других специальностей). Для оценки достоверности различий использовались t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий и точный критерий Фишера.

Результаты. Среднее количество правильных ответов на вопросы анкеты среди кардиологов было достоверно выше, чем среди терапевтов ($p < 0,001$). В группе врачей со стажем работы < 5 лет наблюдалась большая вариабельность среднего количества правильных ответов — $6,2 \pm 4,0$. Врачи со стажем работы по специальности 6–10 лет и 11–20 лет чаще выбирали правильные ответы, чем врачи со стажем > 20 лет. Врачи, считающие себя "полностью информированными" о положениях КР, давали меньше правильных ответов, чем врачи, которые имели менее высокую самооценку ($p < 0,001$). Доля правильных ответов в подгруппе врачей, которые считают КР обязательными к исполнению, была больше, чем в подгруппах врачей, придерживающихся иного мнения ($p < 0,05$). Лучшие результаты показали врачи, указавшие в качестве предпочтительного способа изучения КР непосредственную работу с их текстом ($p < 0,001$).

Заключение. Уровень знаний положений КР по лечению ХСН кардиологами следует признать недостаточным, а терапевтами — крайне низким. Врачи недостаточно информированы о необходимости выполнения положений КР. При планировании обучения следует учитывать специальность и стаж работы врача. Необоснованно высокая самооценка знаний является препятствием к повышению квалификации. Лучшим способом самообразования следует считать непосредственное изучение текста КР.

Ключевые слова: клинические рекомендации, знания врачей, повышение квалификации врачей, самообразование.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Пере́печ Н. Б.* — профессор, д.м.н., руководитель научно-клинического и образовательного центра "Кардиология" СПбГУ, ORCID: 0000-0003-4057-5813, Трегубов А. В. — к.м.н., с.н.с. научно-клинического и образовательного центра "Кардиология" СПбГУ, ORCID: 0000-0002-8836-3740, Михайлова И. Е. — к.м.н., с.н.с. научно-клинического и образовательного центра "Кардиология" СПбГУ, ORCID: 0000-0002-9118-5850.

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

КР — клинические рекомендации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 06.12.2023

Рецензия получена 08.12.2023

Принята к публикации 13.01.2024



Для цитирования: Пере́печ Н. Б., Трегубов А. В., Михайлова И. Е. Анализ факторов, влияющих на знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5722. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5722. EDN NAJUGY

Analysis of factors influencing doctors' awareness of clinical guidelines for heart failure treatment

Perepech N. B., Tregubov A. V., Mikhailova I. E.

Aim. To find out the relationship between the awareness level of clinical guidelines on heart failure (HF) with reduced ejection fraction and a number of professional characteristics (specialty, work experience, self-assessment of awareness level, attitude towards the use of guidelines, the main way of document study). To improve the efficiency and development of the postgraduate education system, the factors that influence doctors' awareness of guidelines should be determined.

Material and methods. The study included the results of an anonymous survey of 207 doctors (155 cardiologists, 44 therapists, 8 doctors of other specialties). To assess the significance of differences, Student's t-test, χ^2 -test and Fisher's exact test were used.

Results. The mean number of correct answers to the questionnaire among cardiologists was significantly higher than among general practitioners ($p < 0,001$). In the group of physicians with less than 5 years of work experience, there was a large variability in the mean number of correct answers — $6,2 \pm 4,0$. Physicians with 6–10 years and 11–20 years of experience in their specialty were more likely to choose the correct answers than doctors with more than 20 years of experience. Professionals who considered themselves "fully informed" on clinical guidelines gave fewer correct answers than doctors who had less high self-rating ($p < 0,001$). The proportion of correct answers in the subgroup of doctors who consider

guidelines to be mandatory was greater than in the subgroups of doctors who hold a different opinion ($p < 0,05$). The best results were shown by physicians who indicated direct text-oriented way as preferred for studying guidelines ($p < 0,001$).

Conclusion. The awareness level of clinical guidelines on the treatment of HF by cardiologists should be considered insufficient, and by therapists — extremely low. Doctors are not sufficiently informed about the need to comply with clinical guidelines. When planning training, the specialty and work experience of the doctor should be taken into account. Unjustifiably high self-rating of knowledge interferes with professional development. The best way of self-education should be considered direct study of the text of clinical guidelines.

Keywords: clinical guidelines, doctors' awareness, advanced education of doctors, self-education.

Relationships and Activities: none.

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Perepech N. B.* ORCID: 0000-0003-4057-5813, Tregubov A. V. ORCID: 0000-0002-8836-3740, Mikhailova I. E. ORCID: 0000-0002-9118-5850.

*Corresponding author:
altregubov@mail.ru

Received: 06.12.2023 Revision Received: 08.12.2023 Accepted: 13.01.2024

For citation: Perepech N.B., Tregubov A.V., Mikhailova I.E. Analysis of factors influencing doctors' awareness of clinical guidelines for heart failure treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5722. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5722. EDN NAJUGY

Ключевые моменты

- При планировании обучения следует учитывать специальность и стаж работы врача.
- Необоснованно высокая самооценка знаний является препятствием к повышению квалификации.
- Непосредственное изучение текста клинических рекомендаций — это лучший способ самообразования врачей.

Key messages

- When planning training, the doctor's specialty and work experience should be taken into account.
- Unjustifiably high self-rating of knowledge interferes with professional development.
- Direct study of the text of clinical guidelines is the best way for doctors to educate themselves.

Обеспечение медицинских учреждений кадрами высокой квалификации — это важнейшее условие выполнения задач, поставленных перед системой здравоохранения Российской Федерации¹. Поддерживать достаточный уровень компетентности медицинских специалистов призвана система последипломного непрерывного медицинского образования и периодическая аккредитация специалистов. Положение об аккредитации специалистов, действующее с 01.01.2023², определяет требования к медицинским работникам, включая общую трудоемкость программ повышения квалификации и образовательных мероприятий. Оценка знаний врача и эффективности обучения затруднена в связи с недостаточной стандартизацией подходов к диагностике и лечению одних и тех же заболеваний в различных медицинских и образовательных учреждениях. Важным условием решения этой задачи является изменение статуса национальных клинических рекомендаций (КР), которое отражено в современной редакции Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"³. В соответствии с п. 3 ч. 1 ст. 37 Федерального закона № 323-ФЗ, КР являются документами, на основе которых медицин-

ские организации обязаны обеспечивать оказание медицинской помощи, а также проведение внутреннего контроля ее качества и безопасности [1].

Значение, которое в настоящее время придается внедрению КР на территории Российской Федерации, обосновано результатами многочисленных исследований. Своевременное и точное выполнение положений КР достоверно уменьшает вероятность неблагоприятных исходов различных заболеваний, влияет на качество жизни больных и смертность [2, 3]. В то же время во многих работах наряду с важным значением КР подчеркивается недостаточная информированность и низкая приверженность врачей положениям этих документов [4, 5].

КР по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6] являются обязательными к исполнению с 2020г. В то же время существует ряд препятствий их реализации, в т.ч. финансовые ограничения системы здравоохранения и льготного лекарственного обеспечения, восприятие пациентами и врачами рекомендуемого лечения как дорогостоящего воздействия с сомнительной эффективностью, неоптимальное амбулаторное ведение больных и фрагментированный характер систем здравоохранения [7].

Цель исследования — выяснить связь между уровнем информированности о положениях КР по лечению ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и рядом профессиональных особенностей врача: специальностью, стажем работы, самооценкой уровня знаний, отношением к применению КР, основным способом изучения этого документа.

Материал и методы

Материалом для исследования стали результаты анонимного анкетирования врачей, проходивших обучение на базе Научно-клинического и образовательного центра "Кардиология" Санкт-Петербургского государственного университета в 2023г. Опрос проводился до обучения по теме "диагностика и лечение

¹ Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254 "О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года" Номер опубликования: 0001201906070052. Дата опубликования: 07.06.2019. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906070052>.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2022 № 709н "Об утверждении Положения об аккредитации специалистов" (Зарегистрирован 30.11.2022 № 71224). Номер опубликования: 0001202211300021. Дата опубликования: 30.11.2022. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211300021>.

³ Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ "О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций". Рос. газ. № 294, 28.12.2018.

Таблица 1

Результаты анкетирования в изучаемых подгруппах врачей

Подгруппа	Количество врачей в подгруппе, n (%)	Среднее количество правильных ответов, m±sd	>70% правильных ответов, n (%)	<50% правильных ответов, n (%)
Специальность				
Кардиологи	155 (76,3)	7,7±2,4	42 (27,7%)	50 (32,3%)
Терапевты	44 (21,3)	4,3±2,6	2 (4,6%)	37 (84,1%)
Стаж работы				
Врачи со стажем 5 лет и менее	30 (14,5)	6,2±4,0	11 (36,7%)	13 (43,3%)
Врачи со стажем от 6 до 10 лет	41 (19,8)	7,3±2,6	15 (36,6%)	14 (34,1%)
Врачи со стажем от 11 до 20 лет	77 (37,2)	7,9±3,1	36 (46,8%)	18 (23,4%)
Врачи со стажем более 20 лет	59 (28,5)	6,8±2,8	18 (30,5%)	22 (37,3%)
Информированность о положениях КР				
Считают себя полностью информированными о положениях КР (вопрос 3, вариант "а")	23 (11,1)	5,1±1,5	3 (13%)	10 (43,5%)
Считают себя достаточно информированными о положениях КР (вопрос 3, вариант "б")	110 (53,1)	7,7±2,5	32 (29,1%)	35 (31,8%)
Считают себя в целом информированными о положениях КР (вопрос 3, вариант "в")	70 (33,8)	5,9±2,8	11 (15,7%)	44 (62,9%)
Отношение к применению КР				
Считают КР обязательными к исполнению (вопрос 4, вариант "а")	59 (28,5)	7,4±2,6	14 (23,7%)	19 (32,2%)
Считают КР важными и стараются выполнять (вопрос 4, вариант "б")	135 (65,2)	6,9±2,7	32 (23,7%)	65 (48,2%)
Считают, что КР иногда бывают полезны (вопрос 4, вариант "в")	13 (6,3)	4,3±3,2	0	9 (69,2%)
Предпочтительный способ ознакомления с КР				
Читают КР непосредственно (вопрос 5, вариант "а")	105 (50,7)	7,6±2,8	33 (31,4%)	34 (32,4%)
Читают статьи о КР в профильных журналах (вопрос 5, вариант "б")	13 (6,3)	4,9±1,6	0	12 (92,3%)
Слушают лекции (в т.ч. онлайн) экспертов о КР (вопрос 5, вариант "в")	81 (39,1)	6,4±2,7	13 (16,1%)	41 (50,6%)
Узнают о КР из внутренних документов своего лечебного учреждения (вопрос 5, вариант "г")	8 (3,9)	4,6±2,2	0	6 (75%)

Сокращение: КР — клинические рекомендации.

ХСН", все участники подписывали согласие на обработку персональных данных. Анкета включала 15 вопросов (Приложение 1). Первые 5 вопросов позволяли уточнить специальность и стаж респондента, определить его самооценку знаний по предмету анкетирования, отношение к применению КР и предпочтительный способ ознакомления с их положениями. 14 вопросов предлагали выбор одного правильного ответа из нескольких предложенных, вопрос № 15 представлял собой задание открытого типа. Вопросы касались базовых подходов к применению основных классов лекарственных средств, влияющих на прогноз при ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка. При анализе результатов анкетирования правильными считались ответы, соответствующие КР в редакции 2020г [6]. Соответствие ответов положениям КР оценивалось для вопросов 6-15. Анкетирование проводилось в смешанном формате — как очно, так и онлайн. Время для заполнения опросника не было ограничено, при выборе правильного ответа респонденты могли воспользоваться любыми источниками информации. Эти условия позволяют расценивать неверный ответ как подтверж-

дение не только низкого уровня знаний респондента по отдельному вопросу, но и его полной уверенности в своей правоте, а также как свидетельство того, что в повседневной практике он поступает в соответствии с избранным вариантом ответа.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением Microsoft Excell 2010. Для оценки достоверности различий между ответами, которые были даны респондентами исследуемых групп, использовался t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий и точный критерий Фишера.

Результаты

В окончательный анализ вошли результаты анкетирования 207 врачей. Ещё 14 анкет не были включены в анализ из-за технических ошибок, допущенных при их заполнении. Среди всех участников анкетирования среднее количество правильных ответов составило $6,9 \pm 2,8$. Более 70% правильных ответов дали 46 респондентов (22,2%), <50% — 93 респондента (44,9%). Результаты анкетирования в изучаемых подгруппах врачей, составленных в зависимости от ответов, данных на вопросы 1-5, представлены в таблице 1.

Среди респондентов анкетирования были 155 кардиологов, 44 терапевта (в эту группу были отнесены также врачи общей практики) и 8 врачей других специальностей. Среднее количество правильных ответов среди кардиологов было достоверно выше, чем среди терапевтов ($p < 0,001$). Доля врачей, выбравших $>70\%$ правильных ответов в группе кардиологов, была больше, чем в группе терапевтов — $27,7\%$ vs $4,6\%$. Менее 50% правильных ответов выбрали $32,3\%$ кардиологов и $84,1\%$ терапевтов.

Стаж работы врачей, принявших участие в опросе, составил в среднем $17 \pm 11,1$ лет. Обращает внимание значительный разброс в среднем количестве правильных ответов врачей со стажем 5 лет и менее, составивший $6,2 \pm 4,0$. Результаты анкетирования врачей со стажем 20 лет и более оказались достоверно хуже, чем результаты, полученные в подгруппах врачей со стажем от 6 до 10 и от 11 до 20 лет ($p < 0,05$ для обоих сравнений).

Среднее количество правильных ответов среди респондентов, выбравших при ответе на вопрос 3 вариант "б" (достаточно информирован: могу оказывать помощь пациентам с ХСН как в условиях амбулаторной практики, так и в специализированном стационаре, $n=110$) было достоверно выше, чем среди врачей, выбравших ответы "а" (полностью информирован: могу консультировать коллег по сложным вопросам диагностики и лечения ХСН, $n=23$) и "в" (в целом информирован: могу оказывать помощь пациентам с ХСН в простых клинических случаях, преимущественно в амбулаторной практике, $n=70$) ($p < 0,001$).

Лишь 59 (28,5%) респондентов при ответе на вопрос 4 выбрали вариант "а" (считаю КР обязательными к исполнению), и ни один не выбрал вариант "г" (считаю КР бесполезными для моей повседневной практики). Среднее количество правильных ответов среди респондентов, выбравших ответ "а", было выше, чем в прочих подгруппах, а среди респондентов, выбравших ответ "в" (считаю, что КР иногда бывают полезны) — ниже, чем в прочих подгруппах ($p < 0,05$).

Врачи, предпочитающие изучать текст КР непосредственно (ответ "а" на вопрос 5), показали лучшие результаты, чем респонденты, выбравшие другие ответы ($p < 0,001$ для всех сравнений). Врачи, выбравшие вариант "в", т.е. получающие информацию о КР из лекций экспертов, давали правильные ответы на вопросы анкеты достоверно чаще, чем врачи, выбравшие ответы "б" и "г", для которых источником информации о КР являются статьи в специализированных журналах и внутренние документы лечебного учреждения ($p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные в результате анкетирования данные показывают, что важной причиной неоптимального ведения больных с ХСН является недостаток знаний

врачей (особенно терапевтов) о методах лечения этой патологии. В литературе отмечалось, что содержание подготовки врачей-терапевтов требует актуализации, т.к. их способность решать профессиональные задачи не соответствует потребностям системы здравоохранения [8]. С другой стороны, широкий круг клинических задач, которые относятся к компетенции терапевтов, большая нагрузка на рабочем месте (особенно у врачей амбулаторно-поликлинического этапа) и другие факторы, влияющие на уровень их подготовки, представляют собой трудности объективного характера на пути решения этой проблемы. Для их преодоления наряду с привычными методами повышения квалификации в настоящее время предлагаются инновационные подходы, в частности применение систем поддержки принятия клинических решений [9].

Большой разброс в среднем количестве правильных ответов врачей со стажем 5 лет и менее позволяет предположить, что уровень подготовки молодых врачей в высших учебных заведениях значительно различается. Низкий уровень знаний КР у врачей с большим стажем работы можно связать с недостаточным доверием к этим документам, снижением заинтересованности в обновлении профессиональных знаний и недостатком навыков в работе с современными информационными ресурсами.

Большое значение имеет выявленный при анкетировании факт снижения доли правильных ответов у респондентов, считающих себя полностью информированными по вопросам диагностики и лечения ХСН. По данным Погосовой Н. В. и др. (2022), наличие у врача высокой квалификационной категории является одним из предикторов невыполнения КР [4]. Другие авторы отмечали, что уверенность врачей в достаточности собственных знаний и правильности привычных алгоритмов является существенным препятствием для применения КР в повседневной работе [10, 11]. Результаты нашего исследования позволяют считать, что необоснованно высокая самооценка профессиональных знаний оказывает негативное влияние и на эффективность обучения врачей.

Значительно большая доля правильных ответов среди врачей, считающих КР обязательными к исполнению, показывает, что понимание врачами необходимости следовать положениям этих документов является важным фактором, влияющим на уровень профессиональных знаний.

С учетом результатов анкетирования в подгруппах, полученных в зависимости от ответов на 5 вопрос, непосредственное изучение текста КР следует считать более эффективным способом самообразования, чем прослушивание лекций, чтение статей и внутренних документов лечебного учреждения. Обращает внимание малая доля врачей, которые узнают о положениях КР из внутренних документов своего учреждения,

и их низкий уровень знаний. Следует полагать, что информирование врачей о КР ответственными за это службами учреждений здравоохранения является недостаточно активным и малоэффективным.

Ограничения исследования. Основным ограничением данного исследования следует считать относительно небольшое количество наблюдений в некоторых подгруппах. Так, терапевтов среди респондентов было лишь 44, врачей со стажем 5 лет и менее — 30, о высокой самооценке знаний по предмету анкетирования сообщили лишь 23 и т.д. Результаты, полученные в этих подгруппах, представляется целесообразным уточнить при увеличении объема выборки. Объем и условия формирования выборки не позволили изучить связь информированности врачей об основных положениях КР с рядом дополнительных факторов: место работы (поликлиника, терапевтическое/кардиологическое отделение стационара, клиника ВУЗа), регион проживания и т.д.

Литература/References

- Malyugin SV, Vinokurova AA. Clinical Guidelines in the System of Medical Care in Modern Russia: Theoretical Statement and Practical Aspects. Lex Russica. 2023;76(7):28-47. (In Russ.) Малиугин С.В., Винокурова А.А. Клинические рекомендации в системе регламентации оказания медицинской помощи в современной России: теоретическое представление и практические аспекты. Lex Russica (Русский закон). 2023;76(7):28-47. doi:10.17803/1729-5920.2023.200.7.028-047.
- Prometnoy DV, Aleksandrovich YuS, Mironov PI, et al. Efficacy of clinical guidelines in the treatment of severe forms of a novel coronavirus infection in children. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2022;(4):78-84. (In Russ.) Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Миронов П.И. и др. Оценка эффективности применения клинических рекомендаций при лечении тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у детей. Анестезиология и реаниматология. 2022;(4):78-84. doi:10.17116/anaesthesiology202204178.
- Botrel T, Cunat S, Helms J, et al. Extraguidelines anial anticoagulant related bleedings admitted to intensive care units: a French multicenter retrospective study. Guidelines it Care. 2023;27(1):312. doi:10.1186/s13054-023-04605-4.
- Pogosova NV, Isakova SS, Sokolova OY, et al. Factors affecting the uptake of national practice guidelines by physicians treating common CVDs in out-patient settings. Kardiologiya. 2022;62(5):33-44. (In Russ.) Порогова Н.В., Исакова С.С., Соколова О.Ю. и др. Факторы, влияющие на применение национальных клинических рекомендаций врачами терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена при лечении наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 2022;62(5):33-44. doi:10.18087/cardio.2022.5.n1945.
- Angeli L, Fieni S, Dall'Asta A, et al. Mode of delivery and peripartum outcome in women with heart disease according to the ESC guidelines: an Italian multicenter study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023;36(1):2184221. doi:10.1080/14767058.2023.2184221.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Jankowska EA, Andersson T, Kaiser-Albers C, et al. Optimizing outcomes in heart failure: 2022 and beyond. ESC Heart Fail. 2023;10(4):2159-69. doi:10.1002/ehf2.14363.
- Astanina SY, Drapkina OM, Shepel RN. The relationship between the quality of gps training and the content of educational programs. Samara Journal of Science. 2022;11(1):265-71. (In Russ.) Астанина С.Ю., Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Взаимосвязь качества подготовки врачей-терапевтов и содержания образовательных программ. Самарский научный вестник. 2022;11(1):265-71. doi:10.55355/snv2022111301.
- Ertugrul DC, Akcan N, Bitirim Y, et al. A knowledge-based decision support system for inferring supportive treatment recommendations for diabetes mellitus. Technol Health Care. 2023. doi:10.3233/THC-230237.
- Packer M, Metra M. Guideline-directed medical therapy for heart failure does not exist: a non-judgmental framework for desguidelines ibing the level of adherence to evidence-based drug treatments for patients with a reduced ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2020;22(10):1759-67. doi:10.1002/ehf.1857.
- Vadapampil ST, Fuzzell LN, Brownstein NC, et al. A guidelines cross-sectional survey examining clinician characteristics, practices, and attitudes associated with adoption of the 2019 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology risk-based management consensus guidelines. Cancer. 2023;129(17):2671-84. doi:10.1002/cncr.34838.

Заключение

В настоящее время уровень знаний врачами положений КР и информированность о необходимости их выполнения на практике недостаточны. Высокая самооценка профессиональных знаний часто бывает ошибочной, и это может оказывать негативное влияние на результат обучения врачей. При планировании обучения врача в ходе пятилетнего цикла (выбор элементов непрерывного медицинского образования, содержание программ повышения квалификации и пр.) нужно учитывать специальность, стаж работы врача и реальный уровень знаний по специальности. Непосредственная работа с текстами КР более эффективна, чем прослушивание лекций или чтение статей в специализированных журналах.

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

Приложение 1. Вопросы анкеты для слушателей циклов повышения квалификации врачей

1. По какой специальности Вы работаете?

- а. кардиология;
б. терапия/общая врачебная практика;
в. другое: _____

2. Каков Ваш стаж работы по специальности (лет)?

3. Насколько Вы считаете себя информированным о диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН)?

- а. полностью информирован: могу консультировать коллег по сложным вопросам диагностики и лечения ХСН;
- б. достаточно информирован: могу оказывать помощь пациентам с ХСН как в условиях амбулаторной практики, так и в специализированном стационаре;
- в. в целом информирован: могу оказывать помощь пациентам с ХСН в простых клинических случаях, преимущественно в амбулаторной практике;
- г. недостаточно информирован и не планирую оказывать помощь пациентам с ХСН.

4. Каково, по Вашему мнению, значение клинических рекомендаций (КР) в повседневной врачебной практике?

- а. считаю КР обязательными к исполнению;
- б. считаю КР важными и стараюсь выполнять;
- в. считаю, что КР иногда бывают полезны;
- г. считаю КР бесполезными для моей повседневной практики.

5. Откуда Вы получаете информацию о положениях КР:

- а. читаю КР непосредственно;
- б. читаю статьи о КР в профильных журналах;
- в. слушаю лекции (в том числе онлайн) экспертов о КР;
- г. из внутренних документов моего лечебного учреждения.

6. Какой из перечисленных вариантов медикаментозной терапии ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (при отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости) Вы считаете обязательным для улучшения прогноза:

- а. только комплекс сакубитрил-валсартан (АРНИ) или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА);
- б. только ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) (дапаглифлозин или эмпаглифлозин);
- в. АРНИ/иАПФ/БРА+бета-адреноблокатор (БАБ)+антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР)+иНГКТ-2;
- г. ни один из перечисленных;
- д. сочетание блокатора АРНИ/иАПФ/БРА+БАБ+АМКР.

7. Каким пациентам с клинически выраженной ХСН (функциональный класс II-IV) и сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ II-IV ФК) Вы назначите АРНИ для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:

- а. всем пациентам, не имеющим противопоказаний, в качестве стартовой терапии
- б. пациентам, получающим иАПФ/БРА, в дополнение к препаратам этого класса при их недостаточной эффективности;
- в. пациентам, получающим иАПФ/БРА, вместо препаратов этого класса при их недостаточной эффективности;
- г. пациентам с непереносимостью иАПФ/БРА.

8. Какую дозу АРНИ Вы считаете оптимальной при лечении ХСНнФВ II-IV ФК?

- а. 50 мг 2 раза в сутки;
- б. 100 мг 2 раза в сутки;
- в. 200 мг 2 раза в сутки;
- г. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;
- д. другое.

9. Каким пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК Вы назначите БАБ для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:

- а. всем пациентам, не имеющим противопоказаний;
- б. пациентам с ЧСС более 70 в покое;

- в. пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе;
- г. пациентам со стенокардией.

10. Какую дозу бисопролола Вы считаете оптимальной при лечении ХСНнФВ II-IV ФК?

- а. 1,25 мг в сутки;
- б. 5 мг в сутки;
- в. 10 мг в сутки;
- г. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;
- д. другое.

11. Каким пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК Вы назначите АМКР для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:

- а. всем пациентам, не имеющим противопоказаний;
- б. при рефрактерности к терапии диуретиками;
- в. пациентам с сохраняющимися симптомами ХСН, несмотря на терапию препаратами основных классов лекарственных средств;
- г. пациентам, у которых на фоне диуретической терапии выявлена гипокалиемия.

12. Какую дозу спиронолактона Вы считаете оптимальной для достижения нейромодуляторного эффекта у больных с ХСНнФВ II-IV ФК?

- а. 12,5-25 мг в сутки;
- б. 25-50 мг в сутки;
- в. 50-100 мг в сутки;
- г. 100-200 мг в сутки;
- д. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;
- е. другое: _____

13. Каким пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК Вы назначите иНГКТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:

- а. всем пациентам, не имеющим противопоказаний;
- б. пациентам с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа;
- в. никому, т.к. ХСН — не показание для применения препаратов из группы иНГКТ-2.

14. Какую дозу дапаглифлозина Вы считаете оптимальной при лечении ХСНнФВ II-IV ФК?

- а. 5 мг в сутки;
- б. 10 мг в сутки;
- в. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;
- г. другое: _____

15. Укажите класс или классы препаратов, которые Вы чаще всего назначаете в качестве поддерживающей терапии пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК в своей практике для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти: _____ (открытый ответ).

Возможные факторы риска, способствующие развитию фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса

Азарпетян Л. Г.^{1,2}, Айрапетян Г. Г.^{1,3}, Григорян С. В.^{1,2}

Цель. Изучение возможных факторов риска (ФР) развития пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНусФВ).

Материал и методы. В исследование были включены 193 пациента с ХСНусФВ и неклапанной пароксизмальной/персистирующей ФП. В качестве контрольной группы обследовались 76 сопоставимых пациентов, но без ФП. Все пациенты были подвергнуты детальному физикальному обследованию, включая электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления и холтеровское мониторирование ЭКГ. Уровни маркеров воспаления, а именно высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и фибринозного маркера, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) измеряли с помощью метода ELISA. Полученные результаты анализировались, используя метод бинарной логистической регрессии и отношения шансов (ОШ), который позволяет оценить взаимосвязь конкретного исхода с возможными ФР и сравнить группы исследования по частоте выявления данного ФР.

Результаты. Установлено, что более высокий уровень диастолического артериального давления (ДАД) (ОШ 1,09, доверительный интервал (ДИ): 1,01-1,17, $p=0,017$) является возможным ФР возникновения пароксизмальной ФП у больных с ХСНусФВ. Возможными ФР пароксизмальной и персистирующей ФП у подобных больных являются учащение эпизодов гипертонического криза (ОШ 1,17, ДИ: 1,07-1,43, $p=0,001$) и увеличение индекса массы тела (ИМТ) (ОШ 1,13, ДИ: 0,93-1,27, $p=0,031$). Увеличение индекса ОШ диастолических и систолических показателей левого желудочка ассоциировалось со значительным ремоделированием предсердий и желудочков, что способствует прогрессированию ФП от пароксизмальной к персистирующей. Более высокие уровни маркеров воспаления наблюдались у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с ХСНусФВ без ФП. Увеличение ОШ уровня маркера фиброза TGF- $\beta 1$ (ОШ 3,84, ДИ: 2,10-6,23, $p=0,005$) было статистически значимым у пациентов с персистирующей ФП.

Заключение. Используя метод ОШ, можно предположить, что повышение ДАД, частоты гипертонических кризов, ИМТ, ремоделирование левого предсердия и желудочков, увеличение маркеров системного воспаления и фиброза являются возможными ФР возникновения ФП у пациентов с ХСНусФВ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, фибрилляция предсердий, маркеры воспаления, маркер фиброза, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹Ереванский Государственный Медицинский Университет им. М.Гераци, Ереван; ²Научно-медицинский Центр "Ереван", Ереван; ³Медицинский центр "Эребуни", Ереван, Армения.

Азарпетян Л. Г. — д.м.н., старший преподаватель кафедры кардиологии, ORCID: нет, Айрапетян Г. Г.* — президент Ассоциации кардиологов Армении, главный кардиолог Минздрава Республики Армения, зав. кафедрой кардиологии, руководитель кардиологического центра МЦ, ORCID: 0000-0002-8764-5623, Григорян С. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardiorebouni@yahoo.com

ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЛП — объем левого предсердия, ОШ — отношение шансов, РЛП — размер левого предсердия, СН — сердечная недостаточность, СНусФВ — сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ФП — фибрилляция предсердий, ХСНусФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, Pdis — дисперсия Р-волны, Pmax — максимальная продолжительность зубца Р.

Рукопись получена 24.01.2024

Рецензия получена 27.01.2024

Принята к публикации 28.02.2024



Для цитирования: Азарпетян Л. Г., Айрапетян Г. Г., Григорян С. В. Возможные факторы риска, способствующие развитию фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5769. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5769. EDN IAADCO

Possible risk factors for atrial fibrillation in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction

Azarapetyan L. G.^{1,2}, Hayrapetyan G. G.^{1,3}, Grigoryan S. V.^{1,2}

Aim. To study possible risk factors (RFs) for the development of paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF) in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrHF).

Material and methods. The study included 193 patients with chronic HFmrHF and non-valvular paroxysmal/persistent AF. Seventy-six comparable patients, but without AF, were studied as a control group. All patients underwent a detailed physical examination, including electrocardiography (ECG), echocardiography, ambulatory blood pressure monitoring, and Holter ECG monitoring. Levels of inflammatory markers, namely high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and fibrotic marker, transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) were measured using ELISA. The results obtained were analyzed using the method

of binary logistic regression and odds ratio (OR), which allows us to assess the relationship of a specific outcome with possible risk factors and compare study groups according to the detection rate of risk factors.

Results. A higher level of diastolic blood pressure (DBP) (OR=1,09, confidence interval (CI)=1,01-1,17, $p=0,017$) is a possible risk factor for paroxysmal AF in patients with CHF. Possible risk factors for paroxysmal and persistent AF in such patients are an increase in episodes of hypertensive crisis (OR=1,17, CI=1,07-1,43, $p=0,001$) and an increase in body mass index (BMI) (OR=1,13, CI=0,93-1,27, $p=0,031$). An increase in the OR index of left ventricular diastolic and systolic parameters was associated with significant atrial and ventricular remodeling, which contributes to AF progression from paroxysmal to persistent. Higher levels of

inflammatory markers were observed in patients with AF compared with patients with HFmrHF without AF. The increase in the OR level of TGF- β 1 (OR=3,84, CI=2,10-6,23, p=0,005) was significant in patients with persistent AF.

Conclusion. Using the OR method, an increase in DBP, the prevalence of hypertensive crisis, BMI, left atrial and ventricular remodeling, an increase in markers of systemic inflammation and fibrosis are possible risk factors for AF in patients with HFmrHF.

Keywords: heart failure mildly reduced ejection fraction, atrial fibrillation, inflammatory markers, fibrosis marker, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan; ²Scientific and Medical Center "Yerevan", Yerevan; ³Erebuni Medical Center, Yerevan, Armenia.

Azarapetyan L. G. ORCID: none, Hayrapetyan G. G.* ORCID: 0000-0002-8764-5623, Grigoryan S. V. ORCID: none.

*Corresponding author:
cardioerebouni@yahoo.com

Received: 24.01.2024 **Revision Received:** 27.01.2024 **Accepted:** 28.02.2024

For citation: Azarapetyan L. G., Hayrapetyan G. G., Grigoryan S. V. Possible risk factors for atrial fibrillation in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5769. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5769. EDN IAADCO

Ключевые моменты

- У больных с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНусФВ) показатели электрического ремоделирования предсердий, а также индекс массы тела играют важную роль в возникновении пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий (ФП).
- Ухудшение диастолической функции левого желудочка и изменения геометрии левого предсердия являются возможными факторами риска при возникновении пароксизмальной/персистирующей формы ФП больных с ХСНусФВ.
- Увеличение концентрации маркеров воспаления способствует появлению пароксизмальной/персистирующей ФП у больных с ХСНусФВ, а повышение уровня профибротического маркера способствует возникновению персистирующей формы ФП у этих больных.

Сердечная недостаточность (СН) широко распространена во всем мире: число случаев СН удвоилось с 33,5 млн в 1990г до 64,3 млн в 2018г, глобальная распространенность остается высокой [1]. В основе СН лежат функциональные и структурные нарушения миокарда. Основные патогенетические механизмы, способствующие СН, включают повышенную гемодинамическую перегрузку, дисфункцию миокарда, часто связанную с ишемией, мутации сократительных белков, ремоделирование желудочков и измененную нейрогуморальную стимуляцию [2]. СН развивается вследствие множества причин, которые затрудняют точную классификацию и лечение [3-5]. СН с умеренным снижением фракции выброса (ФВ) (СНусФВ) была впервые признана Европейским обществом кардиологов в качестве нового фенотипа СН в 2016г. Из более чем 6,5 млн пациентов с СН

Key messages

- In patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrHF), parameters of atrial electrical remodeling, as well as body mass index, play an important role in the occurrence of paroxysmal/persistent atrial fibrillation (AF).
- Deterioration of left ventricular diastolic function and changes in left atrium geometry are possible risk factors for paroxysmal/persistent AF in patients with HFmrHF.
- An increase in the concentration of inflammatory markers contributes to paroxysmal/persistent AF in patients with HFmrHF, and an increase in the level of a profibrotic marker contributes to persistent AF in these patients.

в США 13-24% составляли больные с СНусФВ [6]. Тем не менее характеристики СНусФВ и ее терапевтический потенциал остаются недостаточно изученными. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым устойчивым и гетерогенным типом аритмии. Имеются опубликованные данные, связывающие возникновение и прогрессирование ФП с воспалением и фиброзом [7, 8]. Хотя ФП и СН являются разными заболеваниями, все чаще обнаруживается, что в принципе они имеют общность определенных патогенетических механизмов. Данные Фремингемского исследования сердца показывают, что ФП возникает более чем у половины лиц с СН, а СН встречается более чем у трети лиц с ФП. Таким образом, СН и ФП часто встречаются вместе, тесно взаимосвязаны и каждое из этих заболеваний может способствовать появлению другого. Причем пациенты с сопутствующей СН и ФП имеют более тяжелые симптомы и худший прогноз, а также более высокую летальность [9]. Однако, хотя СНусФВ хорошо описана, детерминанты (основные клиниче-

ские и функциональные характеристики) и прогноз хронической СНусФВ (ХСНусФВ) с сопутствующей ФП остаются неясными. В настоящем исследовании мы постарались выявить возможные факторы риска (ФР), связанные с возникновением и прогрессированием ФП у пациентов с ХСНусФВ.

Материал и методы

Клинико-функциональные характеристики обследованных пациентов

Нами проведено исследование пациентов с неклапанной ФП и СН, поступивших в НИИ кардиологии в период с 2018 по 2022гг. Всего выявлено 373 пациента с ХСНусФВ. Из этих пациентов у 273 с пароксизмальной/персистирующей ФП проведена успешная кардиоверсия и только они были включены в исследование. Из вовлеченных в исследование больных у 103 был пароксизм ФП, а у 90 — персистирующая форма ФП. Для сравнения в качестве контрольной группы были обследованы сопоставимые 76 пациентов с ХСНусФВ, но без ФП. Критериями включения были: ФВ 49-40% и N-концевой промозговой натрийуретический пептид >125 пг/мл, а также наличие ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии. Ишемическая этиология определялась на основании документированного анамнеза инфаркта миокарда или коронарографии. Критериями исключения были: СН вследствие клапанных пороков сердца, хронической обструктивной болезни легких, острого коронарного синдрома, некоронарогенных заболеваний сердца (кардиомиопатии, миокардиты) и системных воспалительных заболеваний. Пациенты с диабетом и нарушениями функции щитовидной железы также не включались в исследование.

Наблюдение за пациентами осуществлялось в соответствии со стандартной клинической практикой центра. Все участники прошли детальное физикальное обследование, которое включало запись электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 отведениях, эхокардиограммы (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления и 24-часовое холтеровское мониторирование. Все обследуемые пациенты заполняли анкету об их образе жизни (курение, употребление алкоголя >50 мл, питание). Были изучены ФР, клинические, инструментальные и лабораторные характеристики пациентов. Для холтеровского мониторирования ЭКГ использовались 12-канальные портативные кардиорегистраторы "Norav Medical LTD" с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ. Так как одним из основных электрофизиологических факторов возникновения и поддержания ФП является негомогенность скорости предсердного проведения, то ЭКГ отображением данного процесса является дисперсия волны Р (Pdis или ДВР), которая определяется как разница между максимальной

(Pmax) и минимальной (Pmin) продолжительностью волны Р, регистрируемой во II отведении ЭКГ.

Для измерения ФВ левого желудочка (ЛЖ) по стандартным критериям использовали традиционную трансторакальную ЭхоКГ "Medison SonoAceX6" (Венгрия). Использовались двухмерный режим, стандартные позиции с определением интегральных параметров левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, размер ЛП (РЛП), объем ЛП (ОЛП), конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, относительная толщина стенки ЛЖ. Были рассмотрены следующие характеристики диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего наполнения (Е пик) ЛЖ, максимальная скорость предсердной систолы (А пик), отношение пиковых скоростей трансмитральных потоков Е и А (Е/А), время спада пика Е или время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ, а также время изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ.

Биохимические и иммунологические исследования крови были проведены в лаборатории НИИ кардиологии. Уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α , трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ и высокочувствительного С-реактивного белка измеряли с помощью стандартных наборов для ELISA с использованием анализатора Stat Fax 303 Plus. Количественные характеристики определялись с использованием стандартных лабораторных процедур.

Статистически значимые различия между параметрами были выявлены с помощью двухэтапного кластерного анализа. Полученные данные были смоделированы с помощью бинарной логистической регрессии с использованием индекса отношения шансов (ОШ) или "odds ratio" (OR). Результаты применения индекса ОШ включают в себя определение статистической значимости связи между фактором и результатом (исходом), а также ее количественную оценку. Очень важно оценить статистическую значимость выявленной связи между исходом и ФР. При этом в каждом случае статистическая значимость индекса ОШ обязательно оценивается на основе значений 95% доверительного интервала (ДИ) (значение $p < 0,05$ считалось значимым). Исследования проводились по простым рандомизированным протоколам с использованием универсального статистического пакета SPSS 13.0.

Исследование было выполнено в соответствии с правилами GCP и принципами Хельсинкской Декларации, а также было утверждено этическим комитетом в каждом исследовательском центре. Каждый участник исследования до выполнения каких-либо связанных с исследованием процедур дал письменное согласие на участие.

Таблица 1

**Исходные демографические и клинические характеристики обследованных пациентов
с ХСНусФВ с ФП и контрольной группы**

Показатели	ХСНусФВ без ФП (n=76)	ХСНусФВ с пароксизмальной ФП (n=103)	ХСНусФВ с персистирующей ФП (n=90)
Возраст (годы)	56 (49-74)	54 (47-71)	56 (51-73)
Мужчины (%)	53,2	50,8	52,4
ИМТ (кг/м ²)	29,8 (27-32)	30,1 (27-34)	30,4 (28-36)
Курение (%)	42,2	44,6	41,7
Употребление алкоголя (%)	11,9	14,7	12,6
ИБС (%)	74,7	72,7	73,3
Гипертония (%)	87,4	88,7	89,1
Гиперхолестеринемия (%)	47,9	48,9	46,8
ЧСС в покое (уд./мин)	75,2 (68-89)	76,7 (72-91)	74,3 (65-90)
САД в покое (мм рт.ст.)	145,9 (125-155)	148,9 (131-160)	147,6 (131-150)
ДАД в покое (мм рт.ст.)	83,7 (75-95)	78,1 (70-90)	84,7 (75-95)

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФП — фибрилляция предсердий, ХСНусФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса.

Результаты

В таблице 1 представлены демографические и клинические характеристики всех обследуемых пациентов. При анализе демографических характеристик пациентов все группы были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Группы были также схожи по доле пациентов с курением и употреблением алкоголя.

Как было указано выше для оценки риска развития пароксизмальной ФП по сравнению с группой без ФП использовали значения показателя ОШ. При этом значимыми ФР для пациентов с ХСНусФВ и ФП относительно группы контроля, т.е. подобных больных, но без ФП были: возраст (ОШ 1,18; ДИ: 1,08-1,28; $p=0,05$); диастолическое артериальное давление (ОШ 1,09; ДИ: 1,01-1,17; $p=0,017$); частота гипертонических кризов (ОШ 1,17; ДИ: 1,07-1,43; $p=0,01$); ИМТ (ОШ 1,13; ДИ: 0,93-1,27; $p=0,031$) (табл. 2). По данным ЭКГ, максимальная продолжительность зубца Р (Pmax) и дисперсия зубца Р (Pdis) были значительно удлинены и по всей вероятности связаны с повышенным риском ФП: как пароксизмальной (Pmax: ОШ 3,92; ДИ: 3,88-3,96; $p=0,002$; Pdis: ОШ 3,91; ДИ: 3,87-3,95; $p=0,002$), так и персистирующей (Pmax: ОШ 4,81; ДИ: 4,07-5,94; $p<0,001$; Pdis: ОШ 4,90; ДИ: 4,86-5,93; $p<0,001$) (табл. 2 и 3). Более того, на основании ЭхоКГ измерений установлено, что при увеличении ОЛП достоверно увеличивается риск возникновения пароксизмальной ФП (ОШ 1,76; ДИ: 1,66-1,88; $p=0,002$). Стоит отметить также повышение уровня маркеров системного воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка: ОШ 5,57; ДИ: 3,38-7,87; $p=0,01$; цитокин ИЛ-6: ОШ 4,80; ДИ: 2,72-6,88; $p=0,001$; цитокин фактора

некроза опухоли- α : ОШ 2,56; ДИ: 1,43-4,73; $p=0,002$) у пациентов с ФП, что способствует высокому риску развития пароксизмальной и персистирующей ФП у пациентов с ХСНусФВ (табл. 2).

У больных ХСНусФВ с персистирующей ФП (табл. 3) значимыми ФР относительно группы контроля были: частота гипертонических кризов (ОШ 1,56; ДИ: 1,04-1,97; $p=0,001$) и ИМТ (ОШ 1,97; ДИ: 0,98-2,21; $p=0,044$). Значения ОШ для РЛП и ОЛП также были значительно выше (ОШ 3,69; ДИ: 2,58-4,82; $p=0,002$; ОШ 3,80; ДИ: 2,65-4,09; $p=0,04$, соответственно). Анализ ЭхоКГ данных показал, что диастолическая дисфункция ЛЖ является возможным ФР у пациентов с персистирующей ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП. Статистически значимое увеличение значения ОШ наблюдалось для толщины межжелудочковой перегородки (ОШ 1,69; ДИ: 1,48-1,98; $p=0,042$), пика Е (ОШ 3,05; ДИ: 3,01-3,05; $p=0,012$) и время изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ (ОШ 3,94; ДИ: 3,90-4,99; $p=0,016$). Выявлено также, что у пациентов с персистирующей ФП важное значение имеет нарушение систолической функции ЛЖ, риск персистирующей ФП был связан с увеличением конечно-диастолического размера ЛЖ (ОШ 1,76; ДИ: 1,58-1,99; $p=0,046$), конечно-диастолического объема ЛЖ (ОШ 1,93; ДИ: 1,89-2,09; $p=0,02$) и некоторым снижением ФВ (ОШ 1,30; ДИ: 1,08-1,57; $p=0,05$). Помимо повышенного значения ОШ маркеров системного воспаления наблюдается увеличенный ОШ профибротического маркера трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (ОШ 3,84; ДИ: 2,10-6,23; $p=0,005$), что также может служить возможным ФР персистирующей ФП у пациентов с ХСНусФВ (табл. 3).

Таблица 2

Анализ значений ОШ различных клинико-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, а также маркеров воспаления и фиброза у пациентов СНусФВ с пароксизмальной ФП по сравнению с контрольной группой*

Показатель	ХСНусФВ с пароксизмальной ФП (n=103)		
	ОШ	95% ДИ	P
Пол	0,24	0,10-0,58	0,07
Возраст	1,18	1,08-1,28	0,05*
САД	1,00	0,94-1,05	0,987
ДАД	1,09	1,01-1,17	0,017*
ЧСС	1,03	0,98-1,08	0,182
ГК	1,17	1,07-1,43	0,01*
Преходящие ишемические атаки	0,65	0,14-2,93	0,583
ИБС	1,16	0,39-3,42	0,788
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,6	0,65-4,33	0,285
Pmax	3,92	3,88-3,96	0,002*
Pdis	3,91	3,87-3,95	0,002*
ИМТ	1,13	0,93-1,27	0,031*
РЛП	0,86	0,70-1,06	0,167
ОЛП	1,76	1,66-1,88	0,002*
КДД ЛЖ	0,92	0,71-1,20	0,558
КДО ЛЖ	0,99	0,94-1,04	0,811
КСД ЛЖ	0,98	0,89-1,08	0,770
ТМЖП	0,94	0,68-1,31	0,751
ТЗС ЛЖ	0,96	0,64-1,45	0,877
ФВ	1,11	0,94-1,30	0,188
Е пик	1,00	0,96-1,03	0,959
А пик	1,00	0,93-1,08	0,927
Е/А	1,05	0,04-2,32	0,975
ВСЕ	0,99	0,97-1,02	0,777
ВИР	0,99	0,95-1,03	0,661
вчСРБ	5,57	3,38-7,87	0,01*
ИЛ-6	4,80	2,72-6,88	0,001*
ФНО-α	2,56	1,43-4,73	0,002*
ТФР-β1	0,57	0,00-4,2	0,995

Сокращения: ВИР — время изоволюметрической релаксации левого желудочка, ВСЕ — время спада пика Е, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГК — гипертонический криз, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, КДД ЛЖ — конечно-диастолический диаметр левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСД ЛЖ — конечно-систолический диаметр левого желудочка, ОЛП — объем левого предсердия, ОШ — отношение шансов, Пик А — пик позднего диастолического наполнения, Пик Е — пик раннего диастолического наполнения левого желудочка, РЛП — размер левого предсердия, САД — систолическое артериальное давление, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста-β1, ФВ — фракция выброса, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФП — фибрилляция предсердий, ХСНусФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, Pdis — дисперсия Р-волны, Pmax — максимальная продолжительность зубца Р.

Обсуждение

ФП является наиболее частой и неоднородной аритмией по спектру симптомов. В настоящее время большое внимание уделяется оценке качества жизни, возможных ФР и сопутствующих заболеваний, которые способствуют ремоделированию предсердий, тем самым приводя к ухудшению течения и прогноза ФП.

Было продемонстрировано, что дисфункция ЛП, а также их структурные нарушения играют важную роль в иницировании ФП, т.е. электрическое и структурное ремоделирование предсердий способствует развитию и прогрессированию ФП [10]. В настоящее время существующие данные неоспоримо свидетельствуют об участии воспаления в па-

Таблица 3

Анализ значения ОШ различных клинико-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, а также маркеров воспаления и фиброза у пациентов СНусФВ с персистирующей ФП по сравнению с контрольной группой*

Показатель	ХСНусФВ с персистирующей ФП (n=90)		
	ОШ	95% ДИ	P
Пол	0,30	0,12-0,74	0,09
Возраст	1,06	0,98-1,14	0,101
САД	0,98	0,94-1,04	0,661
ДАД	1,00	0,94-1,07	0,801
ЧСС	0,96	0,92-1,01	0,142
ГК	1,56	1,04-1,97	0,001*
Преходящие ишемические атаки	0,69	0,14-2,93	0,583
ИБС	1,32	0,45-3,83	0,608
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,20	0,81-5,95	0,120
Pmax	4,81	4,07-5,94	0,001*
Pdis	4,90	4,86-5,93	0,001*
ИМТ	1,97	0,98-2,21	0,044*
РЛП	3,80	2,65-4,09	0,04*
ОЛП	3,69	2,58-4,82	0,002*
КДР ЛЖ	1,76	1,58-1,99	0,046*
КДО ЛЖ	1,93	1,89-2,09	0,019*
КСО ДЖ	0,96	0,88-1,06	0,480
ТМЖП	1,69	1,48-1,98	0,042*
ТЗС ЛЖ	0,83	0,55-1,24	0,368
ФВ	1,30	1,08-1,57	0,05*
Е пик	3,05	3,01-3,09	0,012*
А пик	0,93	0,86-1,00	0,059
Е/А	1,05	1,02-2,55	0,720
ВСЕ	0,97	0,95-1,00	0,071
ВИР	3,94	3,90-4,99	0,016*
вчСРБ	6,37	5,24-8,59	0,002*
ИЛ-6	5,78	4,71-7,87	0,001*
ФНО-α	2,51	2,37-4,68	0,002*
ТФР-β1	3,84	2,10-6,23	0,005*

Сокращения: ВИР — время изоволюметрической релаксации левого желудочка, ВСЕ — время спада пика Е, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГК — гипертонический криз, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический диаметр левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ОЛП — объем левого предсердия, ОШ — отношение шансов, Пик А — пик позднего диастолического наполнения, Пик Е — пик раннего диастолического наполнения левого желудочка, РЛП — размер левого предсердия, САД — систолическое артериальное давление, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста-β1, ФВ — фракция выброса, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ФП — фибрилляция предсердий, ХСНусФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, Pdis — дисперсия Р-волны, Pmax — максимальная продолжительность зубца Р.

тогенезе ФП. Более того, известно, что ФП имеет тесную связь с СН, поскольку многие исследования показали, что ФП и СН часто сосуществуют, имеют общие предрасполагающие факторы и могут ухудшить общий прогноз [9, 11]. Мы изучили клинические, структурные и биохимические предикторы пароксизмальной/персистирующей ФП у пациентов

с ХСНусФВ и сравнили их с подобными пациентами с ХСНусФВ без ФП. Результаты наших исследований показывают, что склонность к ожирению является одним из возможных ФР возникновения ФП у пациентов с ХСНусФВ. У людей с избыточным весом частота, распространенность, тяжесть и прогрессирование ФП выше, чем у людей с нормальным

весом. Пациенты с ожирением часто имеют множественные ФР развития ФП, которые улучшаются в ответ на потерю веса; это делает предпочтительным консолидированный подход к снижению веса и управлению ФР возникновения ФП. Аналогичным образом, стабильная потеря веса снижает тяжесть ФП и рецидивов после лечения, а обратное структурное ремоделирование сердца в ответ на потерю веса предполагает улучшение профиля аритмии. Метаанализ 10 исследований с участием 108996 пациентов показал, что на каждые 5% увеличения веса частота возникновения ФП увеличивается на 13% (отношение рисков 1,13; 95% ДИ: 1,04–1,23; $p < 0,01$). Авторы этого исследования пришли к выводу, что увеличение веса связано с повышенным риском ФП [12]. Наши данные свидетельствуют о том, что ИМТ пациентов является значимым ФР возникновения пароксизмальной и персистирующей ФП у пациентов с ХСНусФВ.

Исследования последних лет продемонстрировали корреляцию между изменениями анатомической структуры предсердий и уровнем воспалительных цитокинов. Этот феномен был принят как новый взгляд на изучение патогенеза ФП, особенно у пациентов с СН [13]. Многие исследователи указывают на связь маркеров воспаления ИЛ-6 и высокочувствительного С-реактивного белка с возникновением и прогрессированием ФП [14, 15]. Проведенное нами сравнение возможных ФР, связанных с пароксизмальной и персистирующей ФП, позволяет предположить, что факторы-предикторы по-разному

способствуют возникновению и прогрессированию ФП. Так, ОШ показателей электрического ремоделирования предсердий (Pmax и Pdis) оказался достаточно информативным при анализе, что может подчеркнуть особую важность повреждения предсердий в возникновении ФП.

На основании изучения взаимосвязи между диастолической функцией ЛЖ и риском возникновения ФП выяснилось, что эти параметры, возможно, не играют особой роли при формировании пароксизмальной формы ФП, но имеют достаточно решающее значение для персистирующей формы ФП.

Ограничения исследования. В исследование не включены пациенты с ХСНусФВ, у которых кардиоверсия не дала положительных результатов; в исследование не включены пациенты с сахарным диабетом; ROC-анализ для определения отрезных значений факторов, ассоциированных с ФП, не проводился.

Заключение

У пациентов с ХСНусФВ возможными ФР возникновения ФП являются повышенное диастолическое артериальное давление, частота гипертонических кризов, РЛП, диастолическая дисфункция ЛЖ, а также повышение уровня маркеров воспаления и фиброза.

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

Литература/References

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28. doi:10.1093/eurjpc/zwaa147.
2. Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Albert CM, et al. Advancing Research on the Complex Interrelations Between Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Report From a US National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation.* 2020;141(23):1915–26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045204.
3. Nso N, Bookani KR, Metz M, Radparvar F. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. *J Arrhythmia.* 2021;37:1–10. doi:10.1002/joa3.12473.
4. Peters AE, Mentz RJ, Sun JL, et al. Patient-reported and Clinical Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2022;S1071-9164(22)00538-3. doi:10.1016/j.cardfail.2022.05.010.
5. Galyavich AS, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Belenkov YuN. About the classification of heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(9):5584. (In Russ.) Галявич А. С., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. О классификации хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(9):5584. doi:10.15829/1560-4071-2023-5584.
6. Mesquita ET, Barbeta L, Correia ETO. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction — State of the Art. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(6):784–90. doi:10.5935/abc.20190079.
7. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, et al. Effect of MRI-guided fibrosis ablation vs conventional catheter ablation on atrial arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation: The DECAAF II randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:2296. doi:10.1001/jama.2022.8831.
8. Kirilova VS, Stukalova OV, Maykov EB. The role of non-invasive assessment of left atrial fibrosis and improved strategies for the treatment of patients with atrial fibrillation. *Russian Cardiology Bulletin.* 2022;17(3):14–22. (In Russ.) Кирилова В. С., Стукалова О. В., Майков Е. Б. Роль неинвазивной оценки фиброза левого предсердия в улучшении стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиологический вестник.* 2022;17(3):14–22. doi:10.17116/Cardiobulletin20221703114.
9. Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients With Prevalent Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017;5(1):44–52. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.016.
10. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation Research.* 2020;127(1):4–20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
11. Kyoung M, Park JJ, Lim NK, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction. *Heart.* 2020;106:1160–8. doi:10.1136/heartjnl-2019-316219.
12. Jones NR, Taylor KS, Taylor CJ, Aveyard P. Weight change and the risk of incident atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(23):1799–805. doi:10.1136/heartjnl-2019-314931.
13. Ihara K, Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2022;13:862164. doi:10.3389/fphys.2022.862164.
14. Saljic A, Grandi E, Dobrev D. TGF- β 1-induced endothelial-mesenchymal transition: a potential contributor to fibrotic remodeling in atrial fibrillation? *J Clin Invest.* 2022;132(13):e161070. doi:10.1172/JCI161070.
15. Yao Y, Yang M, Liu D, Zhao Q. Immune remodeling and atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2022;13:927221. doi:10.3389/fphys.2022.927221.



Доступность обучения основам оказания первой помощи при остановке сердца для людей с ограниченными возможностями здоровья

Биркун А. А.^{1,2}, Косова Е. А.³, Редкокош К. И.⁴, Гапон А. С.⁵

Цель. Цифровое обучение основам оказания первой помощи (ПП) при остановке сердца открывает возможности массового распространения знаний, популяризации и мотивации населения к оказанию помощи, а также может выступать заменой теоретической части аудиторной подготовки, сокращая стоимость обучения. Однако в связи с несовершенным дизайном учебных курсов такое обучение может быть недоступно людям с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), которые составляют обширный контингент потенциальных участников оказания ПП численностью более одного миллиарда человек. Цель исследования — изучить цифровую доступность (веб-доступность) массовых открытых онлайн-курсов по сердечно-легочной реанимации (СЛР) для людей с ОВЗ.

Материал и методы. Выполнен поиск бесплатных англоязычных онлайн-курсов, обучающих принципам и правилам оказания ПП при остановке сердца и проведена экспертная оценка цифрового содержимого онлайн-курсов на предмет соответствия международным Рекомендациям по доступности веб-контента WCAG 2.1.

Результаты. Все проанализированные онлайн-курсы по базовой СЛР (n=28) характеризуются нарушениями веб-доступности. Для каждого курса не выполнены от 26,9% до 51,3% критериев успеха рекомендаций WCAG 2.1. Все курсы имеют ошибки веб-доступности, связанные с нарушениями контрастности и визуального оформления текста, отсутствием альтернативного текстового описания для нетекстового контента, отсутствием расшифровки аббревиатур и нарушениями разметки веб-страниц, которые препятствуют использованию вспомогательных технологий (например, программ для преобразования текста в речь). В целом ни один из курсов не удовлетворяет всем критериям минимального приемлемого уровня соответствия рекомендациям WCAG 2.1. Обнаруженные проблемы веб-доступности могут служить серьезными, иногда непреодолимыми препятствиями для освоения курсов слушателями (в т.ч. пожилыми людьми) с дефектами зрения, слуха, двигательными, когнитивными и неврологическими расстройствами.

Заключение. Все бесплатные массовые онлайн-курсы по базовой СЛР имеют недостатки доступности цифрового контента, существенно затрудняющие освоение учебных материалов пользователями с ОВЗ, вплоть до невозможности прохождения обучения. Разработка единых рекомендаций по формированию доступного образовательного контента, наряду с интенсификацией научных исследований и реализацией организационно-методических мероприятий по обеспечению доступности учебных ресурсов по ПП для различных категорий населения, должны способствовать созданию равных возможностей для качественного обучения ПП, существенному расширению охвата популяции обучением, повышению частоты и результативности оказания ПП.

Ключевые слова: остановка сердца, сердечно-легочная реанимация, первая помощь, веб-доступность, ограниченные возможности здоровья, онлайн-обучение.

Отношения и деятельность: нет.

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь; ²ГБУЗ Республики Крым Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи, Симферополь; ³Физико-технический институт, ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь; ⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; ⁵Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Биркун А. А.* — д.м.н., доцент; доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-2789-9760, Косова Е. А. — к.пед.н., доцент; зав. кафедрой прикладной математики, ORCID: 0000-0002-3263-9373, Редкокош К. И. — магистрант направления подготовки 01.04.02 "Прикладная математика и информатика", направленность "Математическое моделирование, программирование и искусственный интеллект", ORCID: 0000-0003-3535-7336, Гапон А. С. — магистрант направления подготовки 01.04.02 "Прикладная математика и информатика", направленность "Разработка программного обеспечения", ORCID: 0000-0002-8696-3849.

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

MOOK — массовый открытый онлайн-курс, ОВЗ — ограниченные возможности здоровья, ОС — остановка сердца, ПП — первая помощь, СЛР — сердечно-легочная реанимация, AHA — American Heart Association, BLS — basic life support, CPR — cardiopulmonary resuscitation, WCAG — Web Content Accessibility Guidelines.

Рукопись получена 07.09.2023

Рецензия получена 22.09.2023

Принята к публикации 14.10.2023



Для цитирования: Биркун А. А., Косова Е. А., Редкокош К. И., Гапон А. С. Доступность обучения основам оказания первой помощи при остановке сердца для людей с ограниченными возможностями здоровья. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5601. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5601. EDN VUFABE

Availability of basic first aid training for cardiac arrest for people with disabilities

Birkun A. A.^{1,2}, Kosova E. A.³, Redkokosh K. I.⁴, Gapon A. S.⁵

Aim. Basic first aid digital training for cardiac arrest opens up opportunities for mass dissemination of knowledge, popularization and motivation of the population to provide assistance, and can also replace the theoretical part of classroom training, reducing the cost of training. However, due to poor design, such training may not be available to people with disabilities (PWD), who constitute a large population of more than one billion potential participants in first aid. The aim was to study the digital accessibility (web accessibility) of massive open online courses in cardiopulmonary resuscitation (CPR) for PWD.

Material and methods. A search was carried out for free English-language online courses teaching the principles and rules of providing first aid in cardiac arrest. In addition, the digital content of online courses was assessed for compliance with the international Web Content Accessibility Guidelines (WCAG) 2.1.

Results. All basic CPR online courses analyzed (n=28) were characterized by poor web accessibility. For each course, between 26,9% and 51,3% of the WCAG 2.1 guideline success criteria were not met. All courses have web accessibility errors related to text contrast and visual issues, lack of alternative text descriptions for

non-text content, missing abbreviations, and web page layout issues that prevent the use of assistive technologies (such as text-to-speech software). Overall, none of the courses meet all of the criteria for the minimum acceptable level of compliance with WCAG 2.1 guidelines. The discovered problems of web accessibility can serve as serious, sometimes insurmountable barriers to the mastery of courses by students (including older people) with visual impairments, hearing loss, motor, cognitive and neurological disorders.

Conclusion. All free mass online courses on basic CPR have deficiencies in the availability of digital content, which significantly complicate the learning of educational materials by PWD. The development of uniform guidelines for accessible educational content, along with the intensification of research and the implementation of organizational and methodological measures to ensure the availability of educational resources on first aid for various categories of the population, should help create equal opportunities for quality training. In addition, this should significantly expand the population coverage with training, and increase the frequency and effectiveness of first aid.

Keywords: cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, first aid, web accessibility, disability, online learning.

Relationships and Activities: none.

¹S. I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ²Crimean Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Simferopol; ³Physical and Technical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁵ITMO University, St. Petersburg, Russia.

Birkun A. A.* ORCID: 0000-0002-2789-9760, Kosova E. A. ORCID: 0000-0002-3263-9373, Redkokosh K. I. ORCID: 0000-0003-3535-7336, Gapon A. S. ORCID: 0000-0002-8696-3849.

*Corresponding author: birkunalexei@gmail.com

Received: 07.09.2023 **Revision Received:** 22.09.2023 **Accepted:** 14.10.2023

For citation: Birkun A. A., Kosova E. A., Redkokosh K. I., Gapon A. S. Availability of basic first aid training for cardiac arrest for people with disabilities. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5601. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5601. EDN VUFABE

Ключевые моменты

- Люди с ограниченными возможностями здоровья составляют приблизительно 15% мировой популяции и нуждаются в освоении принципов и правил оказания первой помощи при остановке сердца.
- Установлено, что все проанализированные бесплатные онлайн-курсы по сердечно-легочной реанимации имеют нарушения доступности цифрового контента.
- Наиболее уязвимы в части ограничений доступности обучающиеся с дефектами зрения, когнитивными и двигательными расстройствами, в т.ч. пожилые люди, которые с высокой вероятностью могут становиться свидетелями развития остановки сердца дома у своих супругов и поэтому составляют приоритетную категорию для обучения реанимации.

Действенное обучение населения принципам и правилам оказания первой помощи (ПП) при остановке сердца (ОС) считается ключевой образовательной задачей современной реаниматологии [1]. Международное научное сообщество подчеркивает важность приобретения соответствующих знаний и навыков каждым человеком на планете и указывает на целесообразность системных организационных преобразований, направленных на расширение охвата мировой популяции обучением сердечно-легочной реанимации (СЛР) с целью увеличения частоты оказания помощи свидетелями ОС и снижения летальности при этом состоянии [2, 3].

Для максимального вовлечения непрофессионалов в процесс обучения СЛР, наряду с традиционной очной подготовкой под руководством инструктора,

Key messages

- People with disabilities make up approximately 15% of the world's population and need to learn the principles and rules of first aid for cardiac arrest.
- All free online CPR courses analyzed were found to have digital content accessibility issues.
- Students with visual, cognitive and motor impairments are most vulnerable to accessibility restrictions, including older people, who are likely to witness cardiac arrest at home and therefore constitute a priority category for resuscitation training

рекомендуется использовать альтернативные методики преподавания [1-3], среди которых особое место на сегодняшний день занимает онлайн-обучение. При исходно малой доступности очного обучения СЛР для населения земного шара [4-8], пандемия новой коронавирусной инфекции дополнительно сократила возможности аудиторной подготовки в связи с масштабным внедрением ограничительных противоэпидемических мер. Из соображений безопасности был рекомендован переход к самообучению базовой СЛР в дистанционном формате, включая обучение онлайн [9].

Онлайн-обучение СЛР создает условия для массового освоения теоретических основ оказания ПП при ОС, популяризации ПП и мотивации населения к ее оказанию [10, 11], а в сочетании с самостоятельной тренировкой на простейшем манекене может способствовать формированию базовых навыков реанимации [12, 13]. Кроме того, дистанционное освоение учебных материалов онлайн может дополнять подготовку в аудитории или служить заменой теоретической части очных курсов, уменьшая нагрузку на

Таблица 1

Стратегия поиска онлайн-курсов по базовой СЛР

Источники	Ключевые слова
Поисковая система Google*	free, basic life support, course, online free, BLS, course, online free, cardiopulmonary resuscitation, course, online free, CPR, course, online free, basic life support, training, online free, BLS, training, online free, cardiopulmonary resuscitation, training, online free, CPR, training, online
Веб-агрегаторы MOOK (Class Central, CourseBuffet, MOOC List, My Education Path) Веб-платформы MOOK (Coursera, edX, FutureLearn, Swayam, Udemy)	basic life support BLS cardiopulmonary resuscitation CPR

Примечание: * — учитывая, что поиск проводили на английском языке, в качестве региона веб-поиска по умолчанию в настройках Google было выбрано Соединенное Королевство. Для каждой комбинации ключевых слов выполняли скрининг 100 последовательных результатов поиска.

Сокращения: BLS — basic life support (базовое поддержание жизни), CPR — cardiopulmonary resuscitation (сердечно-легочная реанимация), MOOK — массовый открытый онлайн-курс.

инструкторов, сокращая продолжительность и стоимость обучения [1, 14–16].

При очевидной важности онлайн-курсов как средства для широкого распространения знаний по СЛР в условиях скудных возможностей очного обучения, существуют опасения, что для многих такая форма подготовки может быть недоступна. Люди с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ) (расстройствами зрения, слуха, моторной функции и другими дефектами) составляют приблизительно 15% мировой популяции (более одного миллиарда человек)¹ и подобно другим людям нуждаются в освоении принципов и правил оказания ПП при критических состояниях. Вместе с тем ряд исследований показал, что онлайн-курсы по разным дисциплинам часто не соответствуют общепринятым критериям цифровой доступности (веб-доступности) учебных материалов² [17–19] для людей с ОВЗ, что создает препятствия для освоения курсов и становится причиной стресса, тревоги и депрессии у таких обучающихся [20, 21].

Цель исследования состояла в изучении веб-доступности онлайн-курсов по СЛР для людей с ОВЗ. Учитывая, что бесплатные онлайн-курсы по СЛР на русском языке единичны [11, 22], выборку исследования составили общедоступные англоязычные курсы.

Материал и методы

Выполнен поиск массовых открытых онлайн-курсов (MOOK; т.е. бесплатных онлайн-курсов, до-

ступных для всех желающих, что создает вероятность массового участия³) по базовой СЛР на английском языке с помощью поисковой системы Google, популярных веб-сайтов-агрегаторов MOOK и веб-платформ MOOK (табл. 1).

В анализ веб-доступности были включены курсы: обучающие принципам и правилам проведения базовой СЛР при ОС у взрослых пострадавших; рассчитанные на прохождение любым человеком, независимо от базового уровня знаний, образования или профессии; на английском языке; бесплатные; предусматривающие свободный режим освоения без ограничений по времени. Курсы-дубликаты, основанные на идентичных учебных материалах и размещенные на одной веб-платформе, были исключены.

Анализ веб-доступности представлял собой экспертную оценку цифрового содержимого онлайн-курсов на предмет соответствия международным Рекомендациям по доступности веб-контента (Web Content Accessibility Guidelines, WCAG) редакции 2.1⁴. Для этого два эксперта, независимо друг от друга, оценивали соответствие контента каждого онлайн-курса так называемым критериям успеха (success criteria; проверяемые утверждения, подлежащие тестированию) рекомендаций WCAG 2.1 с помощью чек-листа WebAIM's WCAG 2⁵. Результаты независимой оценки сравнивали и в случае выявления рас-

¹ United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Policy Brief. Understanding the impact of COVID-19 on the education of persons with disabilities: Challenges and opportunities of distance education, 2021. URL: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000378404> [Дата обращения 07 сентября 2023г].

² Sanchez-Gordon S, Luján-Mora S. Web accessibility of MOOCs for elderly students. In: Proceedings of the 11th International Conference on Information Technology Based Higher Education and Training (ITHET). IEEE. 2013:1–6.

³ Calle-Jimenez T, Sanchez-Gordon S, Lujan-Mora S. Web accessibility evaluation of massive open online courses on Geographical Information Systems. In: Proceedings of the 2014 IEEE Global Engineering Education Conference (EDUCON). Istanbul. 2014:680–6.

⁴ Kirkpatrick A, Connor JO, Campbell A, et al. Web Content Accessibility Guidelines (WCAG) 2.1, 2018. URL: <https://www.w3.org/TR/WCAG21> [Дата обращения 07 сентября 2023г].

⁵ Institute for Disability Research, Policy, and Practice. Utah State University. WebAIM's WCAG 2 Checklist, 2021. URL: <https://webaim.org/standards/wcag/checklist> [Дата обращения 07 сентября 2023г].

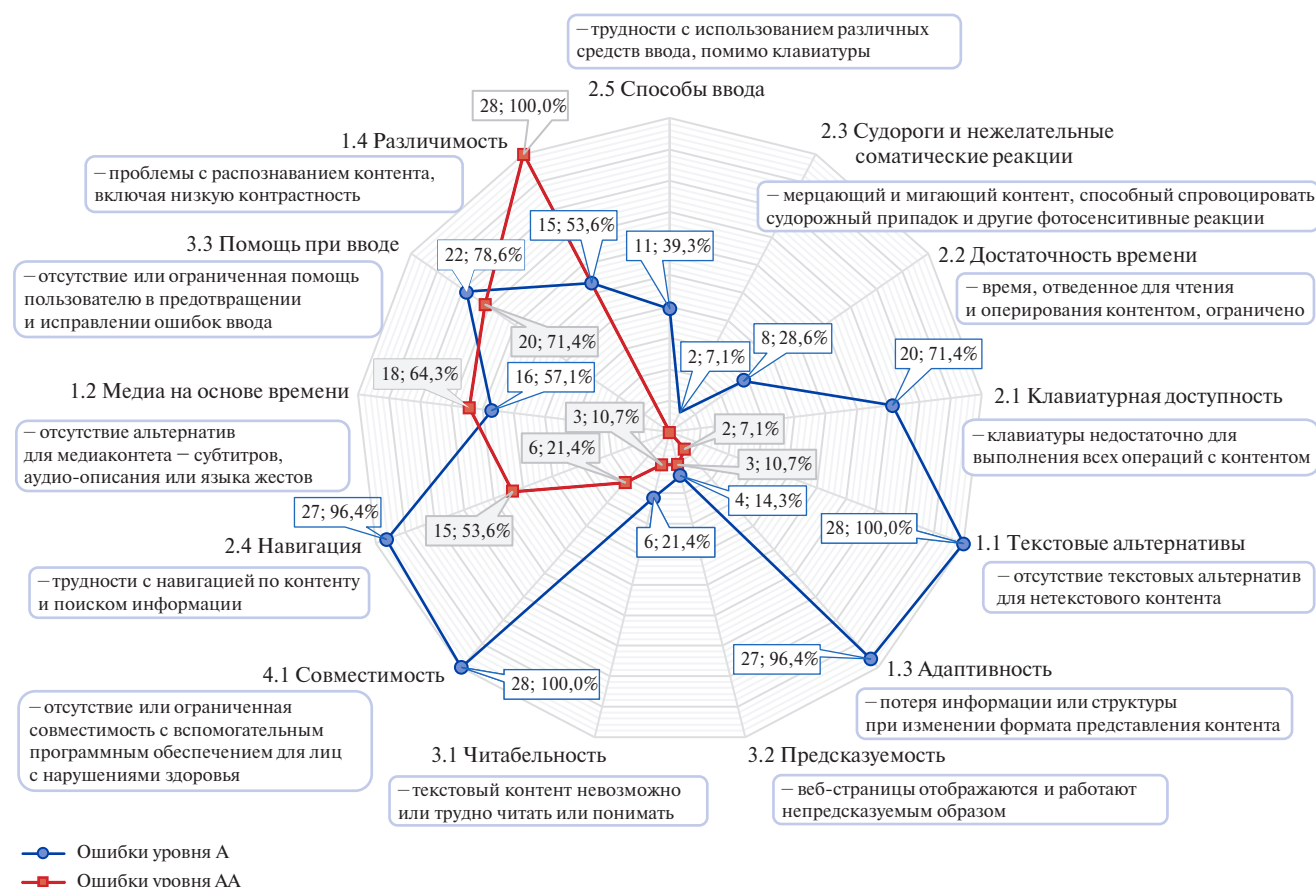


Рис. 1. Распределение онлайн-курсов по СЛР в зависимости от нарушенных руководящих принципов WCAG 2.1 (n; %).

хождений формулировали согласованный результат с привлечением третьего эксперта.

Исходя из результатов экспертной оценки, определяли, удовлетворяют ли курсы руководящим принципам (guidelines; рекомендации, объединяющие критерии успеха с однородной тематикой) и уровням соответствия (levels of conformance) WCAG 2.1, а именно: уровню А (минимально приемлемый уровень соответствия, наивысший приоритет для разработчиков веб-контента), АА (средний уровень соответствия, средний приоритет) или ААА (максимальный уровень соответствия, наименьший приоритет)⁴.

Для представления результатов использовали методы описательной статистики.

Результаты

Все проанализированные курсы по СЛР (n=28) имели ошибки веб-доступности. В процессе исследования обнаружены нарушения всех 13 (100%) руководящих принципов и 67 из 78 (85,9%) критериев успеха WCAG 2.1. Для каждого курса не выполнялись от 26,9% до 51,3% критериев.

Ни один из курсов не удовлетворял уровням соответствия WCAG 2.1 наивысшего (А) и среднего (АА) приоритетов (рис. 1), что может приводить к серьез-

ным затруднениям при использовании учебного контента пользователями с ОВЗ, вплоть до невозможности прохождения обучения.

Характеристика критериев успеха WCAG 2.1 уровней А, АА и ААА, которые оказались невыполненными для большинства курсов по СЛР, приведена в таблице 2. Более подробные сведения об обнаруженных нарушениях опубликованы в виде массива данных в онлайн-репозитории Mendeley Data [23].

На рисунке 2 показано распределение курсов по СЛР с ошибками доступности цифрового контента в зависимости от групп ОВЗ, при которых онлайн-обучение СЛР может быть затруднено или невозможно.

При том, что в контенте семи (25,0%) курсов присутствовало так называемое "сообщение о доступности", включающее описание адаптивных условий прохождения курса и альтернативных методов оперирования его содержимым, курсы, содержавшие такое "сообщение", часто имели ошибки доступности, противоречащие заявленным условиям.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа свидетельствуют об ограниченной доступности цифрового контента онлайн-курсов по базовой СЛР для людей с ОВЗ.

Таблица 2

Наиболее распространенные ошибки доступности онлайн-курсов по СЛР (обнаружены в контенте >50% курсов)

Нарушенный критерий успеха WCAG 2.1 (уровень соответствия)	Количество курсов, n (%)	Объяснение нарушения критерия успеха	Уязвимые ОВЗ
1.1.1 Нетекстовый контент (A)	28 (100,0)	Отсутствует текстовая альтернатива для контента, представленного в нетекстовом формате (рисунков, кнопок-изображений, форм для ввода данных, таблиц, анимации, видео и др.)	Зрительные, когнитивные, слуховые
1.2.5 Аудио-описание (предварительно записанное) (AA)	18 (64,3)	Важные для понимания контекста видеофрагменты не имеют аудио-описания	Зрительные, когнитивные
1.2.6 Язык жестов (предварительно записанный) (AAA)	26 (92,9)	Отсутствует синхронизированный перевод видео на язык жестов	Слуховые
1.2.8 Медиа-альтернатива (предварительно записанная) (AAA)	17 (60,7)	Отсутствует текстовая альтернатива (синхронизированная стенограмма) для медиаконтента (видео или аудио)	Зрительные, слуховые
1.3.1 Информация и отношения (A)	26 (92,9)	Информация, структура или отношения, передаваемые через презентацию, не могут быть определены программно и недоступны в текстовой форме	Зрительные
1.3.2 Значимая последовательность (A)	24 (85,7)	Правильная последовательность чтения контента не определяется программно	Зрительные, когнитивные
1.4.3 Контрастность (минимальные требования) (AA)	28 (100,0)	Визуальное представление текста, включая изображение текста в нетекстовой форме (например, в виде рисунка), имеет коэффициент контрастности менее 4,5:1 для обычного текста и/или менее 3:1 для крупного текста	Зрительные
1.4.5 Изображения текста (AA)	23 (82,1)	Для передачи информации, важной для понимания контекста, используется представление текста в виде рисунка	Зрительные, когнитивные
1.4.6 Контрастность (расширенные требования) (AAA)	28 (100,0)	Коэффициент контрастности между текстом и фоном менее 7:1 для обычного текста и/или менее 4,5:1 для крупного текста	Зрительные
1.4.8 Визуальное представление (AAA)	28 (100,0)	Нарушен хотя бы один из заданных параметров визуального оформления текста (длина строки, горизонтальное выравнивание, интервалы между строками или абзацами, возможность выбора цвета текста и фона пользователем, корректность отображения при увеличении масштаба страницы)	Зрительные, когнитивные
1.4.9 Изображения текста (без исключений) (AAA)	25 (89,3)	Текст, представленный в виде рисунка, используется не только как художественная форма, но и для передачи информации	Зрительные, когнитивные
1.4.10 Перекомпоновка (AA)	18 (64,3)	При увеличении масштаба веб-страницы до 400% часть информации или функциональности теряется, появляются полосы прокрутки	Зрительные
1.4.11 Нетекстовый контраст (AA)	16 (57,1)	Компоненты интерфейса (например, кнопки, элементы форм) и содержательные элементы графического контента имеют коэффициент контрастности менее 3:1 по отношению к соседним цветам	Зрительные
2.1.1 Клавиатура (A)	15 (53,6)	Некоторыми функциями контента нельзя управлять только с помощью клавиатуры. Не учитываются случаи, когда использование клавиатуры не может быть применимо к решению задачи (например, рисование от руки)	Зрительные, двигательные
2.1.3 Клавиатура (без исключений) (AAA)	17 (60,7)	Клавиатура не может быть применима для управления всеми функциями контента без исключения	Зрительные, двигательные
2.4.1 Обход блоков (A)	25 (89,3)	Нет механизма для обхода блоков контента, которые повторяются на нескольких веб-страницах	Зрительные, когнитивные, двигательные
2.4.9 Цель ссылки (только ссылка) (AAA)	22 (78,6)	Из текста ссылки нельзя однозначно определить цель ссылки	Зрительные, когнитивные
2.5.5 Размер цели (AAA)	18 (64,3)	Размер цели для ввода указателя мыши менее 44×44 пикселя	Зрительные, двигательные
3.1.3 Необычные слова (AAA)	18 (64,3)	Отсутствует механизм для обнаружения расшифровки необычных слов и фраз, включая идиомы, жаргонизмы, узкоспециальные термины	Когнитивные, зрительные
3.1.4 Аббревиатуры (AAA)	28 (100,0)	Отсутствует механизм для определения расширенной формы и значения аббревиатур и сокращений	Когнитивные, зрительные
3.1.5 Уровень чтения (AAA)	15 (53,6)	Отсутствует альтернативная (адаптированная) версия контента, рассчитанная на пользователя с когнитивными особенностями, соответствующими образованию менее девяти классов	Когнитивные
3.1.6 Произношение (AAA)	16 (57,1)	Отсутствует механизм для определения произношения слова (в случае, если произношение необходимо для понимания слова)	Когнитивные
3.3.1 Идентификация ошибки (A)	21 (75,0)	При автоматическом обнаружении ошибки ввода элемент с ошибкой не выделяется и/или разъяснение ошибки не предоставляется пользователю в текстовой форме	Зрительные, когнитивные
3.3.2 Метки или инструкции (A)	16 (57,1)	При вводе данных пользователю не предоставляются метки или инструкции	Когнитивные

Таблица 2 (Продолжение)

Нарушенный критерий успеха WCAG 2.1 (уровень соответствия)	Количество курсов, n (%)	Объяснение нарушения критерия успеха	Уязвимые ОВЗ
3.3.3 Предложения по исправлению ошибок (AA)	20 (71,4)	Пользователю не предоставляются рекомендации по исправлению ошибок ввода	Когнитивные
3.3.5 Помощь (AAA)	27 (96,4)	Отсутствует контекстно-зависимая справка, сопровождающая операции пользователя, например, ввод данных	Когнитивные
4.1.1 Синтаксический анализ (A)	27 (96,4)	Нарушения правил разметки веб-страниц препятствуют точному анализу и интерпретации контента вспомогательными технологиями, например, программами для чтения с экрана или управления интерфейсом без помощи рук	Зрительные, когнитивные, двигательные
4.1.2 Имя, роль, значение (A)	28 (100,0)	Назначение и статус некоторых элементов интерфейса не определены программно, что может препятствовать корректной обработке элементов вспомогательными технологиями, например, программами для чтения с экрана или управления интерфейсом без помощи рук	Зрительные, когнитивные, двигательные

Сокращение: ОВЗ — ограниченные возможности здоровья.

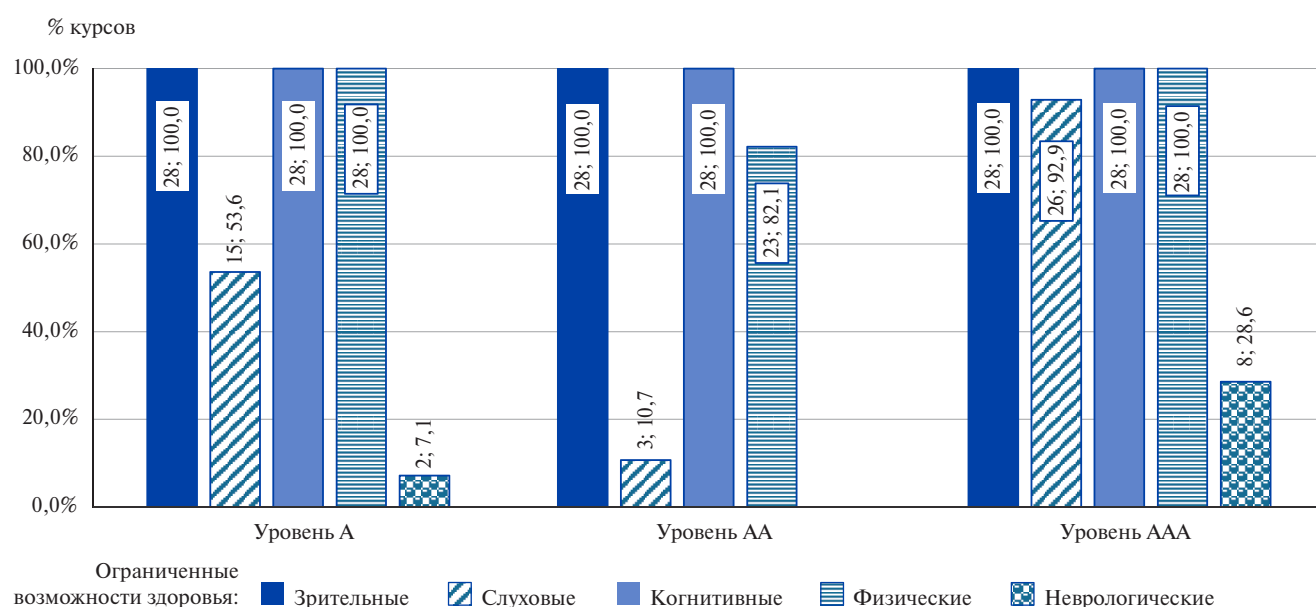


Рис. 2. Распределение онлайн-курсов по SLR с ошибками веб-доступности в зависимости от групп ОВЗ и уровней соответствия WCAG 2.1 (n; %).

Сокращение: ОВЗ — ограниченные возможности здоровья.

В контенте каждого курса обнаружены ошибки доступности, связанные с нарушениями контрастности и визуального оформления текста, отсутствием текстового эквивалента для нетекстового контента, отсутствием расшифровки аббревиатур, а также нарушениями разметки веб-страниц, которые препятствуют использованию вспомогательных технологий, например, программ для преобразования текста в речь. Использование большинства курсов может быть затруднительно для пользователей с ОВЗ на всех этапах обучения — от регистрации на курсе до итогового тестирования. В некоторых случаях нарушения доступности обнаруживают себя в процессе прохождения курса и могут оказаться непреодолимым препятствием для людей с ОВЗ при дальнейшем обучении.

Выявленные в результате анализа проблемы ограничивают доступ к онлайн-обучению слушателей,

имеющих дефекты зрения (слепота, слабовидение, пониженное зрение, расстройства цветового зрения, цветовая слепота); дефекты слуха (глухота, пониженный слух); когнитивные расстройства (сложности с восприятием и пониманием схем и рисунков, движущихся изображений, звуковой информации, расстройства речи, памяти, внимания, функций планирования и принятия решений, трудности обучаемости, чтения и письма, визуального отслеживания, ограничение умственных способностей); двигательные расстройства (ограничения подвижности разной степени тяжести, в т.ч. вызывающие физическую боль, нарушения моторики рук, тремор рук); неврологические расстройства (фоточувствительная эпилепсия и прочие фоточувствительные судорожные припадки, вестибулярные расстройства, вызывающие рассеянность, головокружение, голов-

ные боли и тошноту)⁴. Наиболее уязвимы в части ограничений доступности категории обучающихся с дефектами зрения, когнитивными и двигательными расстройствами. Пожилые и более старые люди, которые как правило имеют ряд ОВЗ вследствие старения, а также с высокой вероятностью могут становиться свидетелями развития ОС дома у своих супругов и поэтому составляют приоритетную категорию для целенаправленного обучения реанимации [24], также сталкиваются с ограничениями доступности онлайн-курсов⁶.

Предпринятый нами поиск литературы не выявил научных публикаций других авторов, посвященных оценке цифровой доступности курсов по СЛР и ПП в целом. Вместе с тем результаты настоящего исследования согласуются с данными проведенного нами предварительного автоматизированного анализа веб-доступности курсов по СЛР [25] и предшествующими работами по оценке онлайн-курсов, не связанных с обучением ПП, которые обнаружили существенные нарушения веб-доступности МООК для людей с ОВЗ [26–29].

В действующих редакциях Международного консенсуса по СЛР [30] и рекомендаций по СЛР Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) [2] впервые был сделан акцент на неравенстве в доступе к обучению СЛР. На основании анализа совокупного научного опыта АНА рекомендовала проведение целенаправленного обучения СЛР в популяциях, имеющих ограниченный доступ к обучению в связи с препятствиями расового, этнического и социально-экономического характера [2]. Однако проблеме малой доступности обучения СЛР для людей с ОВЗ, составляющих обширный контингент потенциальных очевидцев ОС и участников оказания ПП, в научной литературе не уделялось должного внимания [31]. Обеспечение свободного доступа этой категории населения к качественному обучению ПП, включая обучение СЛР, составляет важную, но нерешенную задачу.

Для повышения доступности онлайн-обучения СЛР для людей с ОВЗ, на наш взгляд, требуется создание единых международных практических рекомендаций для разработчиков цифрового образовательного контента по ПП, которые должны быть согласованы с действующими рекомендациями⁴ и стандартами по веб-доступности⁷. Наряду с разработкой таких рекомендаций, представляется важным повышение информированности общественности и научного сообщества о проблеме

ограниченной доступности онлайн-обучения ПП, проведение научных исследований с целью определения оптимальных методов и форматов обучения, адаптация существующих учебных программ и разработка новых целенаправленных обучающих мероприятий по ПП для людей с ОВЗ. Широкий спектр ОВЗ предполагает учёт особых образовательных потребностей людей с различными ОВЗ в разработке учебных курсов [32].

Ограничения исследования. Ограничения настоящего исследования связаны с поисковой стратегией и языком поиска. Поиск с помощью других сочетаний ключевых слов и поисковых систем, кроме Google, а также поиск на иных языках, кроме английского, может обнаружить дополнительные онлайн-курсы, удовлетворяющие критериям включения в данное исследование. Учитывая быструю динамику развития сферы электронного обучения, вероятно появление новых и исчезновение ныне существующих онлайн-курсов, что определяет целесообразность проведения аналогичных исследований в будущем. Также следует учитывать, что настоящее исследование ограничено анализом бесплатных онлайн-курсов, которые составляют меньшинство доступных онлайн-курсов по СЛР. Кроме того, онлайн-обучение — не единственная и не основная методика обучения населения основам СЛР. Это определяет целесообразность научной разработки методов повышения доступности других форм подготовки людей с ОВЗ, включая классическое аудиторное обучение СЛР с отработкой практических навыков в симуляционных условиях.

Заключение

1. Все бесплатные массовые онлайн-курсы по СЛР имеют нарушения доступности цифрового контента. Как следствие, люди с ОВЗ, включая пожилых людей, могут сталкиваться с серьезными трудностями при обучении или быть полностью лишены возможности обучения основам оказания ПП при ОС.

2. Разработка единых рекомендаций по формированию доступного образовательного контента, повышение информированности о проблеме ограниченной доступности обучения ПП, интенсификация научных исследований и реализация организационно-методических мероприятий, направленных на разработку общедоступных учебных ресурсов по ПП, должны способствовать созданию условий для свободного приобретения каждым человеком необходимых элементарных знаний и навыков оказания ПП.

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

⁶ Henry S, Keith S, Roberts K. Developing Websites for Older People: How Web Content Accessibility Guidelines (WCAG) 2.0 Applies, 2018. URL: <https://www.w3.org/WAI/older-users/developing> [Дата обращения 07 сентября 2023г].

⁷ ISO/IEC 40500:2012 Information technology — W3C Web Content Accessibility Guidelines (WCAG) 2.0, 2012. URL: <https://www.iso.org/standard/58625.html> [Дата обращения 07 сентября 2023г].

Литература/References

- Greif R, Lockey AS, Conaghan P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 10. Education and implementation of resuscitation. *Resuscitation*. 2015;95:288-301. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.032.
- Cheng A, Magid DJ, Auerbach M, et al. Part 6: Resuscitation Education Science: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142:S551-79. doi:10.1161/CIR.0000000000000903.
- Greif R, Lockey A, Breckwoldt J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation. *Resuscitation*. 2021;161:388-407. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.016.
- Chen M, Wang Y, Li X, et al. Public Knowledge and Attitudes towards Bystander Cardiopulmonary Resuscitation in China. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3250485. doi:10.1155/2017/3250485.
- Duber HC, McNellan CR, Wollum A, et al. Public knowledge of cardiovascular disease and response to acute cardiac events in three cities in China and India. *Heart*. 2018;104(1):67-72. doi:10.1136/heartjnl-2017-311388.
- Bartlett ES, Flor LS, Medeiros DS, et al. Public knowledge of cardiovascular disease and response to acute cardiac events in three municipalities in Brazil. *Open Heart*. 2020;7(2):e001322. doi:10.1136/openhrt-2020-001322.
- Birkun A, Trunkwala F, Gautam A, et al. Availability of basic life support courses for the general populations in India, Nigeria and the United Kingdom: An internet-based analysis. *World J Emerg Med*. 2020;11(3):133-9. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.001.
- Birkun A, Gautam A, Trunkwala F. Global prevalence of cardiopulmonary resuscitation training among the general public: a scoping review. *Clin Exp Emerg Med*. 2021;8(4):255-67. doi:10.15441/ceem.21.066.
- Nolan JP, Monsieurs KG, Bossaert L, et al. European Resuscitation Council COVID-19 guidelines executive summary. *Resuscitation*. 2020;153:45-55. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.06.001.
- Tobase L, Peres HHC, Gianotto-Oliveira R, et al. The effects of an online basic life support course on undergraduate nursing students' learning. *Int J Med Educ*. 2017;8:309-13. doi:10.5116/ijme.5985.cbce.
- Birkun AA, Dantanarayana VR. Open Online Course on Basic Cardiopulmonary Resuscitation: Investigation of an Audience and the Effects of Distant Training. *General Reanimatology*. 2020;16(2):52-63. (In Russ.) Биркун А.А., Дантанараяна В.Р. Открытый онлайн курс по базовой сердечно-легочной реанимации: исследование аудитории и эффектов дистанционной подготовки слушателей. *Общая реаниматология*. 2020;16(2):52-63. doi:10.15360/1813-9779-2020-2-52-63.
- Isbye DL, Rasmussen LS, Lippert FK, et al. Laypersons may learn basic life support in 24 min using a personal resuscitation manikin. *Resuscitation*. 2006;69(3):435-42. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.10.027.
- Einspruch EL, Lynch B, Aufderheide TP, et al. Retention of CPR skills learned in a traditional AHA Heartsaver course versus 30-min video self-training: a controlled randomized study. *Resuscitation*. 2007;74(3):476-86. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.01.030.
- Cason CL, Stiller J. Performance outcomes of an online first aid and CPR course for laypersons. *Health Education Journal*. 2011;70(4):458-67. doi:10.1177/0017896910379696.
- Lehmann R, Thiessen C, Frick B, et al. Improving Pediatric Basic Life Support Performance Through Blended Learning With Web-Based Virtual Patients: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2015;17(7):e162. doi:10.2196/jmir.4141.
- Birkun AA, Altukhova IV, Perova EA, et al. Blended Distance-classroom Training as an Alternative to the Traditional Classroom Training in Basic Cardiopulmonary Resuscitation and Automated External Defibrillation. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2019;8(2):145-51. (In Russ.) Биркун А.А., Алтухова И.В., Перова Е.А. и др. Смешанное дистанционно-аудиторное обучение как альтернатива традиционному аудиторному обучению базовой сердечно-легочной реанимации и автоматической наружной дефибрилляции. *Журнал им. Н.В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь"*. 2019;8(2):145-51. doi:10.23934/2223-9022-2019-8-2-145-151.
- Bong WK, Chen W. How Accessible Are MOOCs to the elderly? In: Miesenberger K., Bühler C., Penaz P., eds. *Computers Helping People with Special Needs. ICCHP 2016. Lecture Notes in Computer Science*. Springer, Cham; 2016;9758:437-44. doi:10.1007/978-3-319-41264-1_60.
- Kosova EA, Khalilova MYu. Web Accessibility Analysis of Massive Open Online Courses on Mathematical Disciplines. *Vyshee obrazovanie v Rossii*. 2019;28(10):157-66. (In Russ.) Косова Е.А., Халилова М.Ю. Анализ веб-доступности массовых открытых онлайн-курсов по математическим дисциплинам. *Высшее образование в России*. 2019;28(10):157-66. doi:10.31992/0869-3617-2019-28-10-157-166.
- Kosova YA, Gapon AS, Redkokosh KI. Accessibility of Massive Open Online Courses in Computer Sciences and Programming for Persons with Disabilities. *Open education*. 2020;24(5):47-62. (In Russ.) Косова Е.А., Гапон А.С., Редкокош К.И. Доступность массовых открытых онлайн курсов по компьютерным наукам и программированию для лиц с ограниченными возможностями здоровья. *Открытое образование*. 2020;24(5):47-62. doi:10.21686/1818-4243-2020-5-47-62.
- Lee SM, Oh Y. The Mediator Role of Perceived Stress in the Relationship between Academic Stress and Depressive Symptoms among E-learning Students with Visual Impairments. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 2017;111(2):123-34. doi:10.1177/0145482x1711100204.
- Fawaz M, Samaha A. E-learning: Depression, anxiety, and stress symptomatology among Lebanese university students during COVID-19 quarantine. *Nurs Forum*. 2021;56(1):52-7. doi:10.1111/nuf.12521.
- Birkun AA. Availability of public education in cardiopulmonary resuscitation in the Russian Federation: analysis of information resources of the Russian-language segment of the Internet. *Social aspects of population health*. 2018;63(5):8. (In Russ.) Биркун А.А. Доступность обучения сердечно-легочной реанимации для населения Российской Федерации: анализ информационных ресурсов русскоязычного сегмента сети Интернет. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018;63(5):8. doi:10.21045/2071-5021-2018-63-5-8.
- Birkun A, Kosova Y, Redkokosh K, Gapon A. Dataset of manual web accessibility evaluation of English-language massive open online courses in adult basic life support. *Mendeley Data*. 2022;V1. doi:10.17632/2vbr3b68p.1.
- Blewer AL, Ibrahim SA, Leary M, et al. Cardiopulmonary Resuscitation Training Disparities in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e006124. doi:10.1161/JAHA.117.006124.
- Birkun A, Kosova Y. Limited accessibility of free online resuscitation education for people with disabilities. *Am J Emerg Med*. 2022;56:100-3. doi:10.1016/j.ajem.2022.03.039.
- Martin JL, Amado-Salvatierra HR, Hilera JR. MOOCs for all: evaluating the accessibility of top MOOC platforms. *Int J Eng Educ*. 2016;32:2374-83.
- Akgül Y. Accessibility evaluation of MOOCs websites of Turkey. *J Life Economics*. 2018;5:23-36. doi:10.15637/jecon.259.
- Park K, So H-J, Cha H. Digital equity and accessible MOOCs: Accessibility evaluations of mobile MOOCs for learners with visual impairments. *Australasian Journal of Educational Technology*. 2019;35:48-63. doi:10.14742/ajet.5521.
- Kosova Y, Izetova M. Accessibility of Massive Open Online Courses on Mathematics for Students with Disabilities. *Educational Studies Moscow*. 2020;1:205-29. doi:10.17323/1814-9545-2020-1-205-229.
- Greif R, Bhanji F, Bigham BL, et al. Education, Implementation, and Teams: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020;142(16_suppl_1):S222-83. doi:10.1161/CIR.0000000000000896.
- Birkun A. Disparities in resuscitation education for people with disabilities: A research gap. *Resuscitation*. 2022;175:32-3. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.04.011.
- Berlanga-Macias C, Barcala-Furelos R, Méndez-Seijo N, et al. Basic life support training for people with disabilities. A scoping review. *Resusc Plus*. 2023;16:100467. doi:10.1016/j.resplu.2023.100467.



Инфаркт миокарда у молодой женщины без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Ненахова Е. А.¹, Бикбаева Г. Р.², Тухбатова А. А.², Эминова О. Д.², Ковальская А. Н.¹, Костарева А. А.³, Дупляков Д. В.^{1,2}

Инфаркт миокарда, как правило, возникает у людей старше 50 лет, однако ему могут быть подвержены и пациенты молодого возраста. В статье приводится клинический случай молодой пациентки 34 лет, которая поступила в кардиологическое отделение с диагнозом "острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, низкий риск". Пациентка предъявляла жалобы на ангинозные боли, возникшие впервые в жизни. Вместе с тем у нее отсутствовали типичные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Коронарография показала критический стеноз 99% в проксимальной трети 2-го сегмента правой коронарной артерии. Клинический случай наглядно демонстрирует важность тщательного обследования молодых пациентов с жалобами на боли в грудной клетке, которые часто ошибочно интерпретируются как патология других органов и систем, кроме сердечно-сосудистой. Отсутствие известных нам факторов риска у пациента не гарантирует отсутствие возможности развития инфаркта миокарда, а подробное исследование пациента поможет избежать гиподиагностики острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, факторы риска, молодой возраст.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ³ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ненахова Е. А.* — врач-кардиолог приемного отделения, ORCID: 0000-0002-9873-8884, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5,

ORCID: 0000-0002-6725-7180, Тухбатова А. А. — к.м.н., врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 5, ORCID: 0000-0002-8061-6766, Эминова О. Д. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0001-5439-0882, Ковальская А. Н. — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, зав. кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lizanenakhova77@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма.

Рукопись получена 14.04.2023

Рецензия получена 27.12.2023

Принята к публикации 28.02.2024



Для цитирования: Ненахова Е. А., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Эминова О. Д., Ковальская А. Н., Костарева А. А., Дупляков Д. В. Инфаркт миокарда у молодой женщины без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5430. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5430. EDN HQFSPL

Myocardial infarction in a young woman without cardiovascular risk factors: a case report

Nenakhova E. A.¹, Bikbaeva G. R.², Tukhbatova A. A.², Eminova O. D.², Kovalskaya A. N.¹, Kostareva A. A.³, Duplyakov D. V.^{1,2}

Myocardial infarction usually occurs in people over 50 years of age, but younger patients can also be affected. The article presents a case of a young patient, 34 years old, who was admitted to the cardiology department with a diagnosis of low-risk non-ST segment elevation acute coronary syndrome. The patient complained of anginal pain that occurred for the first time. However, she did not have typical risk factors for cardiovascular diseases. Coronary angiography showed a critical stenosis of 99% in the proximal third of the 2nd segment of the right coronary artery. A case clearly demonstrates the importance of a thorough examination of young patients with complaints of chest pain, which is often mistakenly interpreted as a pathology of other organs and systems other than the cardiovascular one. No risk factors in a patient does not guarantee low risk of myocardial infarction, and a detailed examination of the patient will help to avoid underdiagnosis of acute coronary syndrome.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, risk factors, young age.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Nenakhova E. A.* ORCID: 0000-0002-9873-8884, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Tukhbatova A. A. ORCID: 0000-0002-8061-6766, Eminova O. D. ORCID: 0000-0001-5439-0882, Kovalskaya A. N. ORCID: 0000-0003-4526-8003, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: lizanenakhova77@gmail.com

Received: 14.04.2023 Revision Received: 27.12.2023 Accepted: 28.02.2024

For citation: Nenakhova E. A., Bikbaeva G. R., Tukhbatova A. A., Eminova O. D., Kovalskaya A. N., Kostareva A. A., Duplyakov D. V. Myocardial infarction in a young woman without cardiovascular risk factors: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5430. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5430. EDN HQFSPL

Инфаркт миокарда (ИМ), как правило, возникает у людей старше 50 лет, однако ему могут быть подвержены и пациенты молодого возраста [1].

Заболеваемость ИМ у молодых людей ранее составляла всего 2-6%, но в последние 10 лет начала расти [1, 2]. Поэтому врачам необходимо внимательнее от-

Ключевые моменты

- Молодой возраст пациентов не исключает возможности развития острого коронарного синдрома, даже при отсутствии широко известных факторов риска, в т.ч. генетических.

Key messages

- The young age of patients does not rule out the risk of acute coronary syndrome, even in the absence of widely known risk factors, including genetic.

носиться к данной группе пациентов во избежание гиподиагностики острого коронарного синдрома (ОКС) и развития фатальных осложнений.

Женщина, 34 года, поступила 09.09.2022 с предварительным диагнозом ОКС без подъема сегмента ST. В течение 4-х дней стала отмечать давящие боли за грудиной, с иррадиацией в обе руки, возникающие ежедневно при физических нагрузках, а именно при ходьбе на 100 м, длящиеся 5-7 мин, купирующиеся в покое. За медицинской помощью не обращалась. Инфекционные заболевания, в т.ч. коронавирусную инфекцию, последние месяцы не переносила. Из сопутствующих диагнозов пациентка отмечала лишь хронический панкреатит, вне обострения. Повышения артериального давления не отмечала. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Таким образом, факторы риска (ФР), такие как курение, употребление алкоголя или наркотических веществ, ожирение, малоподвижный образ жизни (пациентка занималась аэробикой 2-3 раза в неделю), пол, гиперхолестеринемия, а также сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, были надежно исключены. Репродуктивная функция — менструации регулярные, с 12 лет, беременностей и искусственного прерывания беременности не было, в качестве контрацепции пациентка использует барьерные методы; гормональные методы, такие как комбинированные оральные контрацептивы, не использовала. Также пациентка является домохозяйкой, что исключает вредные условия труда.

Рецидив болей возник утром 09.09.2022 в состоянии покоя, бригадой скорой помощи доставлена в больницу. На этапе скорой медицинской помощи проведено следующее лечение: гепарин 4000 ЕД, аспирин 250 мг, метопролол 25 мг, анальгин 50%

2 мл, нитроглицерин 0,5 мг. На момент поступления общее состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное, кожные покровы нормальной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 74 уд./мин, артериальное давление 130/85 мм рт.ст. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 16-18 в 1 мин. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Масса тела 70 кг, рост 172 см, индекс массы тела 23,7 кг/м², что соответствует нормальной массе тела. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Электрокардиограмма (ЭКГ) при поступлении — ритм синусовый, вольтаж удовлетворительный, двухфазный зубец Т в отведениях aVL, V₁ (рис. 1.1). Высокочувствительный тропонин при поступлении 119,0 нг/л, при норме 0-17,5 нг/л, что позволило снять диагноз ОКС без подъема сегмента ST и поставить новый диагноз "Инфаркт миокарда без зубца Q от 09.09.2022г". В приемном покое было проведено лечение: тикагелор 180 мг перорально, эноксапарин 0,8 мг подкожно. Пациентке в экстренном порядке была проведена коронарография 09.09.2022 (рис. 2). Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами, передняя межжелудочковая ветвь с неровными контурами, стеноз 30% в проксимальном сегменте, огибающая артерия с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов, правая коронарная артерия (ПКА) с неровными контурами, критический стеноз 99% в проксимальной трети 2-го сегмента, дистальные отделы конкурентно заполняются через нативную артерию и систему левой коронарной артерии. Имплантирован стент в ПКА Resolute Onyx (Medtronic), на контрольной коронарографии — анте-

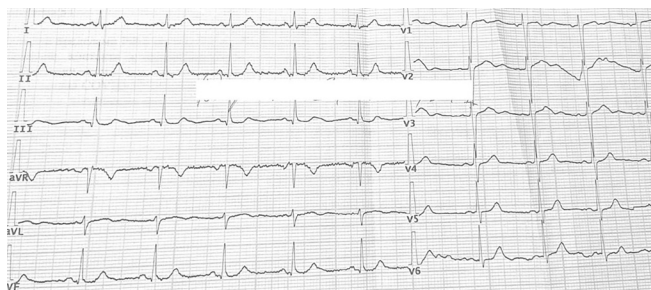


Рис. 1.1. ЭКГ при поступлении 09.09.2022.

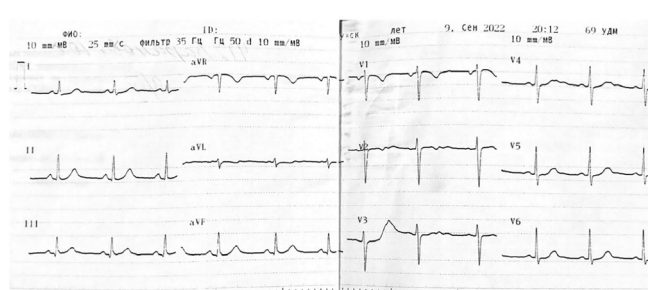


Рис. 1.2. ЭКГ после стентирования 09.09.2022.

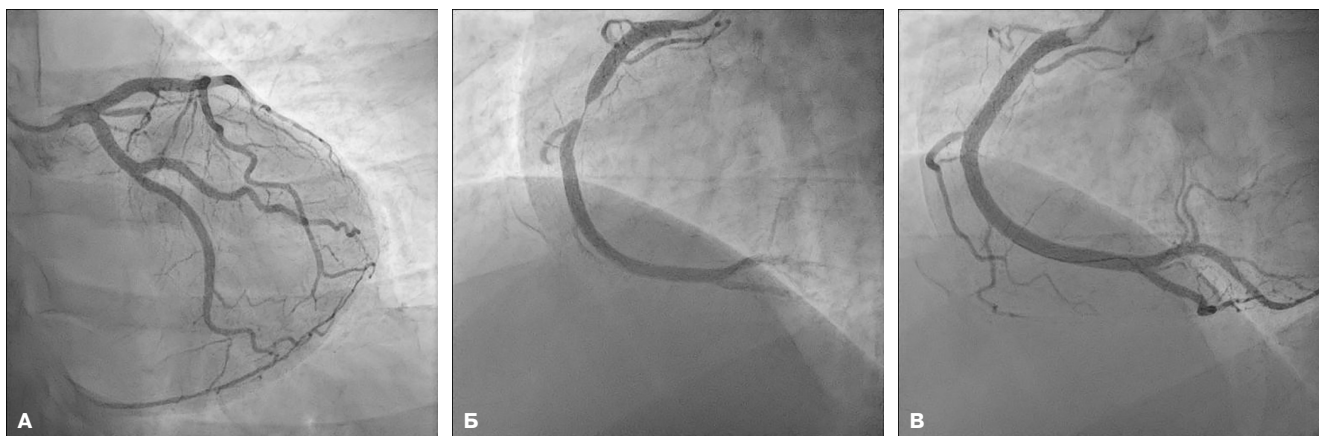


Рис. 2. Коронарограмма: **А** — левая коронарная артерия (визуализируется стеноз 30% в проксимальном сегменте передней межжелудочковой ветви), **Б** — ПКА (визуализируется критический стеноз 99% в проксимальной трети 2-го сегмента), **В** — состояние после стентирования ПКА.

градный кровоток TIMI III по ПКА, без признаков диссекции и дистальной эмболии. Дальнейшее лечение проходило в кардиологическом отделении, где проводилась оптимальная медикаментозная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг, тикагрелор 90 мг, бисопролол 2,5 мг, аторвастатин 80 мг, омепразол 20 мг). Больная отметила существенное улучшение состояния, ангинальные боли не рецидивировали. В динамике на ЭКГ отмечается появление отрицательных зубцов Т в отведениях aVL, V₁-V₂ (рис. 1.2).

Общий холестерин исходно — 2,70 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности — 1,33 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,11 ммоль/л, индекс атерогенности — 1, триглицериды — 1,8 ммоль/л, липопротеин (а) — 63,7 мг/л. Остальные показатели также оставались в пределах референсных значений, фибриноген составил 4,80 г/л, при норме 1,8-3,5 г/л. Общий анализ крови и мочи без особенностей.

Данные эхокардиографии от 13.09.2022 без особенностей. Полости не расширены: конечно-диастолический размер левого желудочка 51 мм, конечно-систолический размер 37 мм, конечно-систолический объем 17 мл, конечно-диастолический объем 60 мл. Фракция выброса по Симпсону 72%. Нарушений локальной сократимости в левом желудочке не выявлено.

Пациентка выписалась из стационара 13.09.2022 в удовлетворительном состоянии и рекомендациями по дальнейшему лечению у кардиолога. Пациентке была проведена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий после выписки из стационара для выявления уязвимых бляшек не в инфаркт-связанных артериях, которые не были обнаружены (рис. 3).

В последующем в НИЛ молекулярной кардиологии и генетики ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова методом секвенирования нового поколения с при-

менением целевых панелей обогащения на приборе Illumina MiSeq было проведено исследование генов, ассоциированных с развитием генетически обусловленных гиперхолестеринемий, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями, с последующей верификацией результата методом секвенирования по Сэнгеру, исследовались гены и однонуклеотидные полиморфизмы: *ABCG5*, *ABCG8*, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CEMP*, *GPD1*, *GPIHBP1*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *LMF1*, *LPL*, *LRP6*, *PCSK9*, *SAR1B*, *SLC25A40*, *STAP1*, *TNFRSF1B*, *USF1*, rs4149056, rs2032582, rs3798220, rs12975366. В исследуемом образце ДНК патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей в анализируемых генах не выявлено.

Обсуждение

Молодые люди подвержены развитию ИМ, как правило, в связи с наличием ФР, таких как курение (74,5%), избыточная масса тела и ожирение (69,2%), артериальная гипертензия (51,8%), отягощенный семейный анамнез (30%) [2]. Дислипидемия влияет на возникновение ишемической болезни сердца (ИБС) у молодых пациентов в большей степени, чем у пожилых. Считается, что ведущую роль в возникновении ИМ у молодых пациентов играют повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. Однако следует отметить, что у молодых пациентов реже, чем у пациентов пожилого возраста, встречается коронарный атеросклероз, и большое число ИМ развивается вследствие тромбоза коронарных артерий, поэтому растет интерес к распространенности тромбофилии и "новым" ФР у молодых людей, переживших ИМ. Gulati R, et al. выделили 5 категорий ИМ у молодых людей: ИМ, связанный с традиционными сердечно-

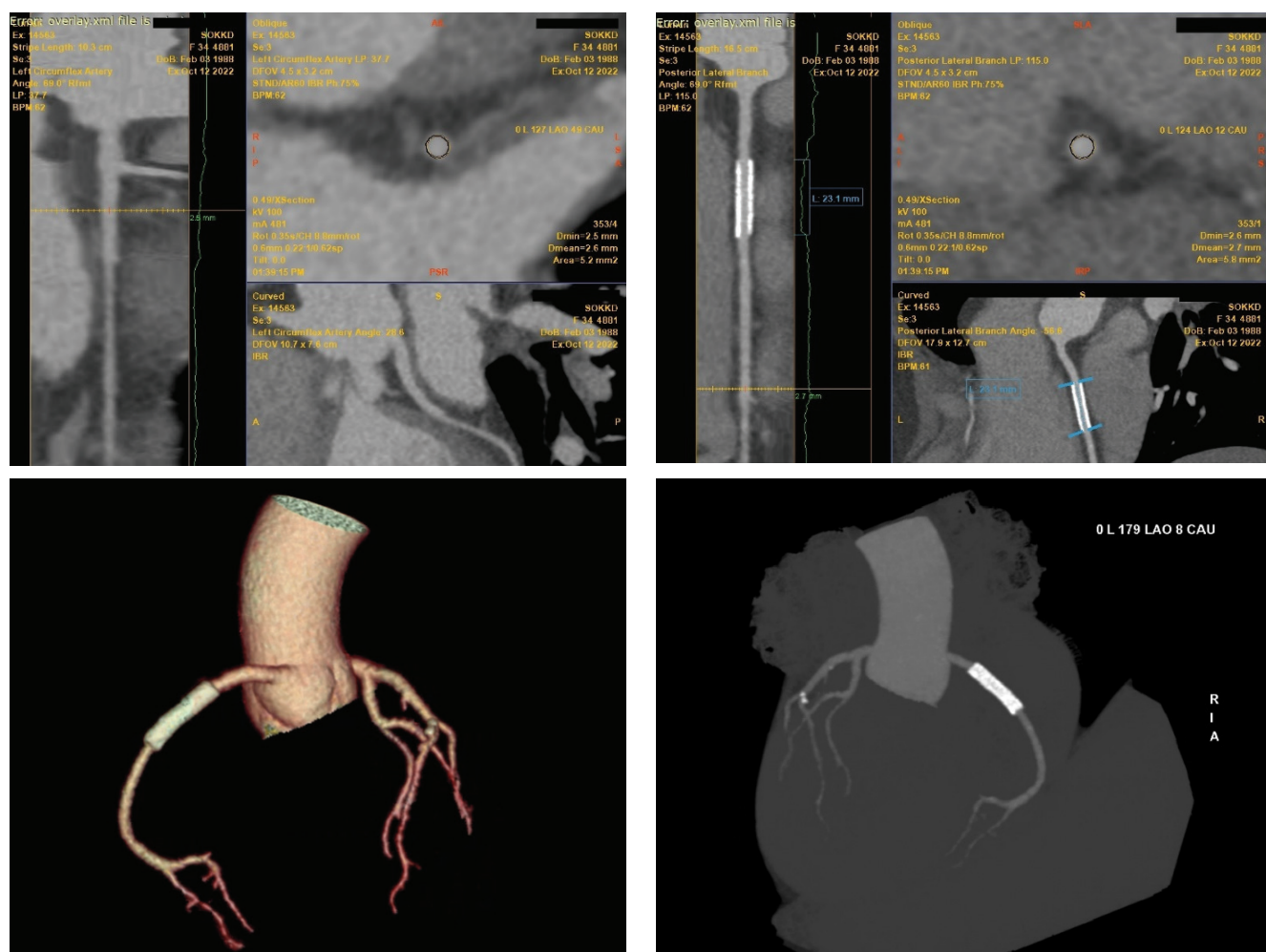


Рис. 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии: состояние после стентирования ПКА.

сосудистыми ФР, аналогичными таковым у пожилых людей; употребление наркотиков, таких как кокаин и метамфетамин; ИМ, вызванный миокардитом или коронарной эмболией; ИМ вследствие атеросклероза коронарных артерий, но без критического коронарного стеноза; и коронарный вазоспазм [3]. Тактика лечения и ведение молодых пациентов не отличается от таковых у когорты среднего и пожилого возраста и сводится к интерпретации жалоб и анамнеза, изменений на ЭКГ, данным эхокардиографии, повышению тропонина и данных коронарографии.

Figtree GA, et al. в крупномасштабном объединенном анализе на уровне отдельных пациентов показали, что лица с ИМ с подъемом сегмента ST без стандартных модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (SMuRF — standard modifiable cardiovascular risk factors), имели более высокие показатели плохого кровотока по TIMI (класс кровотока по TIMI 0/1). Тем не менее у пациентов без SMuRF наблюдались такие же размеры инфаркта и сопоставимые клинические исходы с пациентами по крайней мере с 1 ФР [4].

Существуют половые особенности течения заболевания, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [1, 5, 6]. Число женщин до 50 лет, у которых диагностируется ИМ, за последние 15 лет возросло в 3 раза с 3,7 до 11,1% [6]. В индустриально развитых странах в последние годы фиксируется снижение смертности от ИМ, однако в категории молодых женщин от 35 до 44 лет отмечается неуклонный рост этого показателя. У женщин, перенесших ИМ, риск смерти на 50% выше, чем у мужчин соответствующего возраста в течение 2 лет после ИМ. Тем не менее до сих пор женщины обследуются не столь настойчиво на предмет наличия ИБС, как мужчины [6]. Также имеются важные различия в клинической картине, совокупности сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистых ФР и качестве оказания медицинской помощи у мужчин и женщин с ОКС [5]. Тем не менее остается до конца непонятной роль гормонального фона в развитии ОКС в связи с положительным влиянием эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у молодых женщин [1].

Исследования отечественных авторов показали, что сочетание известных ФР с полиморфизмом генов выявлено у 75% пациентов, поэтому наряду с оценкой традиционных ФР в качестве скринингового обследования у пациентов молодого возраста необходимо рекомендовать исследование полиморфизма генов *FV*, *G1691A*, *MTHFR*, *C677T* для формирования групп высокого сердечно-сосудистого риска [2]. Таким образом, генетическое исследование молодых пациентов с подозрением на ИМ целесообразно.

Понимание наследственных причин ИБС имеет большой потенциал для улучшения будущих стратегий профилактики, прогнозирования и терапии ИБС. Так, Orho-Melander M в обзоре 2015г описал основные генетические локусы ИБС, а именно: хромосома 9p21, ген пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*), однонуклеотидные полиморфизмы (*SNP*) на хромосоме 1p13, в особенности полиморфизм гена, кодирующего сортилин (*SORT1*), ген аполипопротеина С3 (*APOC3*) [7].

В 2022г был опубликован консенсус Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), Общества ритма сердца (HRS), Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма (APHRS) и Латиноамериканского общества сердечного ритма (LAHRS) по генетическому тестированию на сердечно-сосудистые заболевания. Было показано, что моногенная предрасположенность к семейной гиперхолестеринемии является мощным предиктором преждевременной ИБС, основные гены: *APOB*, *LDLR*, *PCSK9*. Однако авторы уточняют, что несмотря на быстрые инновации в понимании генетической изменчивости, которые могут лежать в основе ИБС, и несмотря на растущее развитие комплексных полигенных анализов риска ИБС, клиническое генетическое тестирование в значительной степени направлено на выявление липо-

протеидов низкой плотности, лежащих в основе модифицируемых ФР ИБС [8].

Ограничения исследования. Невозможность полностью исключить генетическую природу развития заболевания у нашей пациентки, т.к. использованная в работе панель генов отражает лишь известные на данный момент мутации, связанные с нарушением липидного обмена.

Заключение

Клинический случай наглядно демонстрирует важность тщательного обследования молодых пациентов с жалобами на боли в грудной клетке, которые часто ошибочно интерпретируются как патология других органов и систем, кроме сердечно-сосудистой. Подробный сбор данных анамнеза и жалоб поможет избежать гиподиагностики ОКС, однако не следует забывать, что отсутствие известных нам ФР у пациента не гарантирует отсутствие возможности развития ИМ, т.к. в клинической практике генетическое тестирование не является рутинным методом исследования, не входит в клинические рекомендации и является затруднительным ввиду дороговизны и низкой доступности. Тактика ведения молодых пациентов с ОКС не отличается от таковой у пациентов более старшего возраста. На основании оценки риска неблагоприятного исхода необходимо выбрать и реализовать стратегию лечения в стационаре: проведение коронарографии с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда (первичное чрескожное вмешательство или коронарное шунтирование) или назначить неинвазивное лечение — оптимальную медикаментозную терапию.

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

Литература/References

- Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, et al. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. J Am Heart Assoc. 2017;6:e007519. doi:10.1161/JAHA.117.007519.
- Ponomarenko IV, Sukmanova IA. Major risk factors for developing acute coronary syndrome in young adults. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):72-81. (In Russ.) Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Ведущие факторы развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):72-81. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81.
- Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. Mayo Clin Proc. 2020;95(1):136-56. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.001.
- Figtree GA, Redfors B, Kozor R, et al. Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation MI and No Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors. J Am Coll Cardiol Intv. 2022;15:1167-75. doi:10.1016/j.jcin.2022.03.036
- Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. Heart. 2020;0:1-6. doi:10.1136/heartjnl-2019-315555.
- Supryadkina TV, Cherepanova VV, Mirolubova OA. Current Tendencies of Acute Coronary Syndrome in Young Women in Urban North Conditions Evidence from Arkhangelsk. Ecologya cheloveka. 2014;21(11):55-60. (In Russ.) Супрядкина Т. В., Черепанова В. В., Миролюбова О. А. Современные тенденции течения острого коронарного синдрома у молодых женщин в условиях урбанизированного севера (на примере г.Архангельска). Экология человека. 2014;21(11):55-60.
- Orho-Melander M. Genetics of coronary heart disease: towards causal mechanisms, novel drug targets and more personalized prevention. Journal of Internal Medicine. 2015;278:433-46. doi:10.1111/joim.12407.
- Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. Heart Rhythm. 2022;19(7):e1-e60. doi:10.1016/j.hrthm.2022.03.1225.

Кардиологическая загадка

Авторы: Скуратова М. А., Гончарова Д. Ю. (Самара)

Вопрос

В приемный покой больницы бригадой скорой медицинской помощи доставлена пациентка А., 63 года, с жалобами на выраженную общую слабость. Из анамнеза известно, что ухудшение состояния пациентка отмечает в течение двух дней, когда появилась общая слабость, синкопальные состояния. Из хронических заболеваний пациентка отмечает гипертоническую болезнь, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, по поводу чего принимает азилсартан, вилдаглиптин, метформин, леводopa+карбидopa, точные дозировки указанных препаратов назвать затрудняется. При физикальном обследовании сознание ясное, артериальное давление 90 и 60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 148 уд./мин. Зарегистрирована электрокардиограмма (ЭКГ). Ваш диагноз?



Рисунок. Исходная ЭКГ пациентки А. при поступлении в стационар.

Ключевые моменты

- Артефакты записи ЭКГ при болезни Паркинсона относятся к высокочастотным (от 20 Гц) артефактам движения и чаще всего связаны с миографической помехой от интенсивно работающих мышц конечностей.
- Мышечные артефакты при болезни Паркинсона могут имитировать аномалии ЭКГ, что может привести к ошибкам в выборе тактики ведения пациентов.
- Наличие физиологических артефактов на ЭКГ может косвенно указывать на основную патологию, по поводу которой обратился пациент.

Ответ

Пациентка была госпитализирована. Результаты эхокардиографии, холтеровского мониторингирования ЭКГ, компьютерной томографии головного мозга, анализов крови не выявили особенностей. Таким образом, данные ЭКГ можно интерпретировать как артефакты в связи с дрожательно-ригидной формой болезни Паркинсона. Пациентка консультирована неврологом, скорректировано лечение основного заболевания. Состояние пациентки улучшилось, изменения на ЭКГ разрешились.

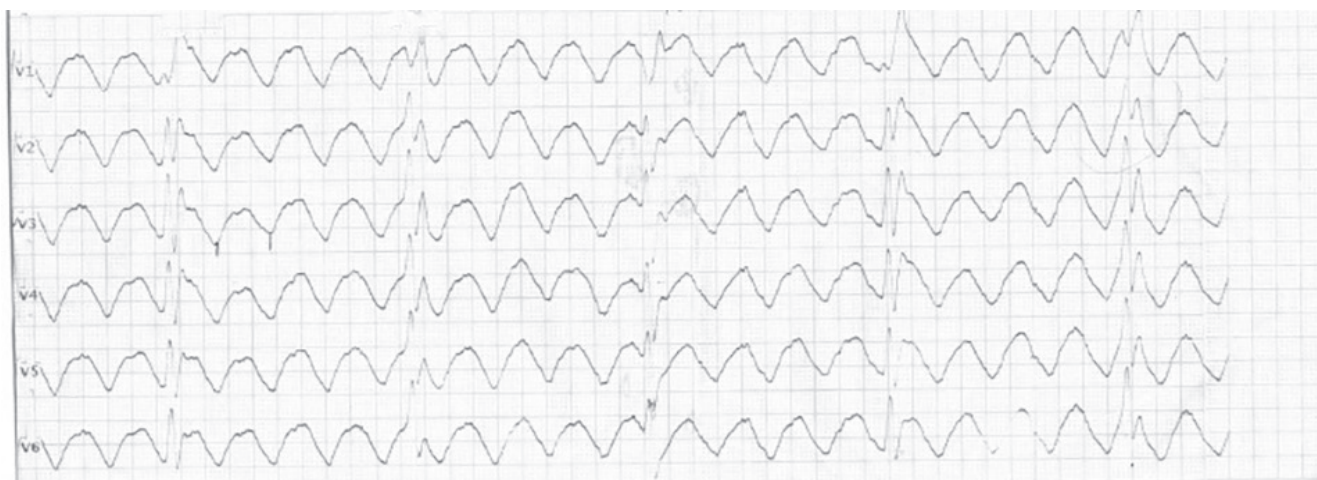


Рис. 1. Исходная ЭКГ пациентки А. при поступлении в стационар.

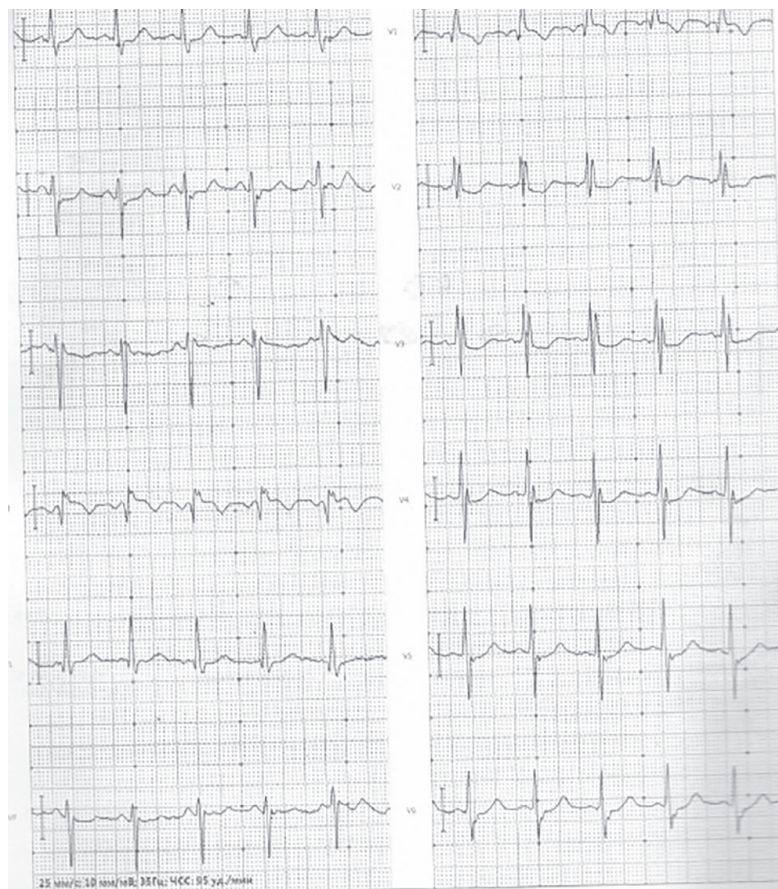


Рис. 2. ЭКГ пациентки А. на фоне проводимого лечения. Синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево, частота сердечных сокращений 60 уд./мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, полная блокада правой ножки пучка Гиса.



Инфаркт миокарда у пациентов с ВИЧ-инфекцией: заболеваемость, факторы риска, особенности патогенеза, клиники и лечения

Протасов К. В.¹, Енисеева Е. С.^{1,2}, Плотникова Ю. К.^{1,3}

ВИЧ-инфекция увеличивает риск преждевременного развития инфаркта миокарда (ИМ) и других сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые являются основной неинфекционной причиной смертности ВИЧ-инфицированных пациентов. В обзоре приведены результаты анализа литературы последних лет о заболеваемости, распространенности и факторах риска ИМ у ВИЧ-инфицированных. Установлено, что ИМ ассоциирован с комбинированным воздействием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, ВИЧ-инфекции и кардиометаболическими эффектами антиретровирусной терапии. Выделены особенности патогенеза острого коронарного синдрома при ВИЧ-инфекции в условиях системного иммуноопосредованного воспаления, гиперкоагуляции и прямого воздействия вируса. Описаны особенности клинической картины и поражения коронарных артерий при ИМ. В сравнительном аспекте приведены данные о методах лечения ИМ. Сделан вывод о недостаточном объеме и качестве оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ и ИМ. С позиции возможных лекарственных взаимодействий с антиретровирусной терапией проведен анализ эффективности и безопасности методов вторичной профилактики ИМ.

Ключевые слова: ВИЧ, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, антиретровирусная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, статины.

Отношения и деятельность: нет.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; ²ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск; ³ГБУЗ Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия.

Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Енисеева Е. С. — к.м.н.,

доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-9069-3570, Плотникова Ю. К. — к.м.н., доцент кафедры туберкулеза и инфекционных болезней, главный врач, ORCID: 0000-0003-2912-9118.

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

АРТ — антиретровирусная терапия, АРП — антиретровирусные препараты, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИП — ингибитор протеазы, ЛЖВ — люди, живущие с ВИЧ-инфекцией, ЛНП — липопротеин низкой плотности, НИОТ — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ННИОТ — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NET — neutrophil extracellular traps.

Рукопись получена 30.10.2023

Рецензия получена 07.11.2023

Принята к публикации 18.12.2023



Для цитирования: Протасов К. В., Енисеева Е. С., Плотникова Ю. К. Инфаркт миокарда у пациентов с ВИЧ-инфекцией: заболеваемость, факторы риска, особенности патогенеза, клиники и лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5670. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5670. EDN OKLPVH

Myocardial infarction in patients with HIV infection: incidence, risk factors, pathogenesis, clinical performance and treatment

Protasov K. V.¹, Eniseeva E. S.^{1,2}, Plotnikova Yu. K.^{1,3}

HIV infection increases the risk of premature myocardial infarction (MI) and other atherosclerotic cardiovascular diseases, which are the main noncommunicable cause of death in HIV-infected patients. The review presents the analysis of recent literature on the incidence, prevalence and risk factors of MI in HIV-infected people. It established that MI is associated with the combined effects of traditional cardiovascular risk factors, HIV infection and the cardiometabolic effects of antiretroviral therapy. Pathogenetic features of acute coronary syndrome in HIV infection under conditions of systemic immune-mediated inflammation, hypercoagulation and direct exposure to the virus are highlighted. The clinical features and coronary damage in MI are described. Methods of treating MI are compared. We concluded that the volume and quality of care for patients with HIV and MI is insufficient. From the perspective of possible drug interactions with antiretroviral therapy, effectiveness and safety of methods for secondary prevention of MI was analyzed.

Keywords: HIV, myocardial infarction, acute coronary syndrome, antiretroviral therapy, percutaneous coronary intervention, statins.

Relationships and Activities: none.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical University, Irkutsk; ³Irkutsk Regional Center for Prevention of HIV and other Infectious Diseases, Irkutsk, Russia.

Protasov K. V.* ORCID: 0000-0002-6516-3180, Eniseeva E. S. ORCID: 0000-0002-9069-3570, Plotnikova Yu. K. ORCID: 0000-0003-2912-9118.

*Corresponding author: k.v.protasov@gmail.com

Received: 30.10.2023 **Revision Received:** 07.11.2023 **Accepted:** 18.12.2023

For citation: Protasov K. V., Eniseeva E. S., Plotnikova Yu. K. Myocardial infarction in patients with HIV infection: incidence, risk factors, pathogenesis, clinical performance and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5670. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5670. EDN OKLPVH

Ключевые моменты

- Рост распространенности ВИЧ-инфекции обуславливает неизбежное увеличение доли ВИЧ-инфицированных среди больных с острым коронарным синдромом (ОКС).
- Увеличение выживаемости пациентов с ВИЧ повышает значимость традиционных факторов риска инфаркта миокарда (ИМ).
- В действующих российских и европейских клинических рекомендациях по ОКС/ИМ отсутствуют основанные на доказательствах рекомендации по ведению пациентов с ВИЧ-инфекцией.
- В обзоре приведены новые данные об особенностях патогенеза, течения и лечения ИМ в данной популяции, что будет иметь практическое значение для врачей-кардиологов.

Key messages

- The increasing prevalence of HIV infection causes an inevitable increase in the proportion of HIV-infected patients among patients with acute coronary syndrome (ACS).
- Increased survival of HIV-infected patients increases the importance of traditional risk factors for myocardial infarction (MI).
- The current Russian and European clinical guidelines for ACS/MI lack evidence-based data on the management of HIV-infected patients.
- The review provides new data on the features of the pathogenesis, course and treatment of MI in this population, which will be of practical importance for cardiologists.

В настоящее время в мире ~39 млн людей живут с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В 2022г зарегистрировано 1,3 млн вновь инфицированных пациентов, 28,9 млн получали антиретровирусную терапию (АРТ)¹. В России в 2020г число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), составляло 1,1 млн человек². Эпидемиологические исследования свидетельствуют о независимой ассоциации ВИЧ-инфекции с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Метаанализ 80 исследований, включивший более чем 790 тыс. ВИЧ-инфицированных и 3,5 млн пациенто-лет наблюдения, показал увеличение риска развития ССЗ в 2,2 раза [2]. Медико-социальная значимость проблемы ССЗ у ВИЧ-инфицированных обусловлена и тем, что, наряду с непрерывным ростом числа ЛЖВ, увеличивается продолжительность их жизни. Ожидается увеличение среднего возраста ЛЖВ с 44 лет в 2010г до 57 лет в 2030г. Распространенность ССЗ среди них возрастёт с 28% до 78% [3]. Таким образом, среди пациентов с острыми сердечно-сосудистыми событиями, поступающих в общую лечебную сеть, количество ВИЧ-инфицированных будет неизбежно увеличиваться.

Цель настоящего обзора — представить анализ данных литературы последних лет о распространен-

ности, факторах риска (ФР), особенностях патогенеза, клиники и лечения инфаркта миокарда (ИМ) у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Методология поиска

Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, РИНЦ за период с 2017 по 2023гг. В единичных случаях использованы более ранние высокоинформативные публикации. Поиск проведен по следующим ключевым словам: ВИЧ-инфекция, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, антиретровирусная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, статины, HIV, myocardial infarction, acute coronary syndrome, antiretroviral therapy, percutaneous coronary intervention, statins.

Результаты

Заболеваемость, распространенность и ФР ИМ у ВИЧ-инфицированных

Результаты многочисленных исследований указывают на более высокую частоту ИМ среди ЛЖВ по сравнению с неинфицированными людьми. По данным Masia M, et al. (2018), стандартизированный коэффициент заболеваемости ИМ среди ЛЖВ был выше, чем в общей популяции, в 1,4 раза в период 2004-2009гг и в 1,3 раза в последующее пятилетие [4]. При сравнении когорт NA-ACCORD ВИЧ-позитивных пациентов (n=29169) и ARIC, состоящей из представителей общей популяции (n=14308), скорректированное отношение рисков (ОР) развития ИМ при ВИЧ-инфекции составило 1,21 при 95% доверительном интервале [1,02-1,45] [5]. В крупной когорте VACS-VC, включающей 81322 пациента, 33% из которых инфицированы, за 5,9 лет проспективного наблюдения ИМ развился

¹ Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (15 August 2023).

² HIV INFECTION. Newsletter No. 46. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. Moscow 2021. (In Russ.) ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. Информационный бюллетень № 46. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Москва 2021. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/05/Bulleten-46-VICH-infektsiya-za-2020-g.-.pdf> (15 August 2023).

у 842 человек. Положительный ВИЧ-статус увеличивал ОР ИМ в 2,0 раза [1,0-3,9]. После поправки на ФР по Фрамингемской модели, коморбидность и прием препаратов ОР составило 1,48 [1,27-1,72] [6]. Данные о двукратном увеличении риска ИМ у ЛЖВ были подтверждены другими исследователями [2, 7]. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) у ВИЧ-инфицированных наблюдается на 10 лет раньше, чем у людей без ВИЧ-инфекции [3, 8]. Распространенность ВИЧ-инфекции среди пациентов с ОКС достигает 3,4% [9]. Вместе с тем заболеваемость ИМ в популяции ВИЧ-инфицированных с течением времени имеет тенденцию к уменьшению, что, вероятно, отражает улучшение качества лечения ВИЧ [4, 7].

Можно выделить 3 группы факторов, ассоциированных с развитием ИМ и других сердечно-сосудистых событий у ВИЧ-инфицированных: традиционные сердечно-сосудистые ФР, факторы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, а также эффекты АРТ.

Как показал анализ данных когорты NA-ACCORD, среди традиционных сердечно-сосудистых ФР с развитием ИМ 1 типа были связаны курение (ОР 1,5 [1,1-2,0]), артериальная гипертензия (ОР 2,5 [1,9-3,2]), прием статинов (ОР 1,9 [1,5-2,5]), сахарный диабет (СД) (ОР 2,5 [1,9-3,2]), хроническая болезнь почек (ОР 6,0 [4,1-8,9]) [5]. Хотя пациенты с ОКС и ВИЧ в среднем моложе, чем неинфицированные (50 vs 57 лет) [9], заболеваемость ИМ у ЛЖВ увеличивается с возрастом. Так, в когорте NA-ACCORD риск развития ИМ 1 типа в возрастных декадах 40-49, 50-59 и 60-69 лет был выше, соответственно, в 2,9 [1,9-4,5], 4,0 [2,6-6,4] и 6,5 [3,9-10,7] раз в сравнении с лицами моложе 40 лет [5]. Частота обнаружения традиционных сердечно-сосудистых ФР существенно ниже в странах Африки к югу от Сахары с наибольшей распространенностью ВИЧ-инфекции, по сравнению с Западной Европой и Северной Америкой [7].

Влияние пола на риск развития ИМ при ВИЧ-инфекции неоднозначно. Среди ЛЖВ с ИМ преобладают мужчины (67-90%) [8-10]. Прямое сравнение по гендерному признаку показало, что среди мужчин с ВИЧ в сравнении с женщинами выше как распространенность (1,16% vs 0,33%), так и заболеваемость ИМ (2,37 vs 0,66 на 1000 пациенто-лет) [10]. Однако прирост заболеваемости ИМ у ВИЧ-инфицированных женщин по отношению к неинфицированным женщинам гораздо выше, чем у ВИЧ-инфицированных мужчин по отношению к мужчинам без ВИЧ (коэффициенты заболеваемости 2,35 и 1,33, соответственно) [11]. Кроме того, при анализе динамики заболеваемости ИМ оказалось, что у мужчин выявлена тенденция к ее снижению, тогда как у женщин этого не отмечалось [10].

При оптимальном профиле сердечно-сосудистого риска (ССР) (отсутствие больших ФР) абсолютная

частота ИМ среди ЛЖВ, напротив, очень низка и мало отличается от общей популяции [7]. Учитывая увеличение выживаемости пациентов с ВИЧ, роль традиционных ФР в развитии ИМ будет увеличиваться, а контроль над ними будет иметь решающее значение для снижения абсолютного риска ИМ.

Роль ВИЧ-инфекции в патогенезе ИМ

Наблюдательные когортные исследования показали, что риск развития ССЗ у ЛЖВ остается повышенным после коррекции на традиционные сердечно-сосудистые ФР. В исследовании ветеранов из когорты VACS-VC выявлено, что заболеваемость ИМ ВИЧ-инфицированных с тремя и более большими сердечно-сосудистыми ФР была на 30 событий/10000 пациенто-лет выше, чем у неинфицированных людей с такой же величиной ССР по Фрамингемской шкале [9]. Это указывает на самостоятельное патогенетическое значение ВИЧ-инфекции в развитии атеросклероза и его осложнений. Интересно отметить, что традиционные сердечно-сосудистые ФР, такие как дислипидемия, явились предикторами ИМ 1 типа, в то время как факторы, связанные с ВИЧ-инфекцией, с большей вероятностью предсказывали ИМ 2 типа [12].

Суммируя результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, можно заключить, что повышение риска сердечно-сосудистых событий обусловлено вызванной ВИЧ-инфекцией хронической иммунной активацией Т-клеток, моноцитов и макрофагов. Это приводит к повышенной экспрессии провоспалительных и профибротических цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, растворимые рецепторы 1 и 2 фактора некроза опухоли- α , моноцитарный хемотаксический фактор (CCL2), растворимые CD163 и CD14), адипокинов (лептин и резистин), молекул клеточной адгезии (ICAM-1), снижению биодоступности оксида азота. Развивается хроническое воспаление, способствующее формированию проатерогенных механизмов, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, увеличение жесткости артерий, нарушение метаболизма липидов, инсулинорезистентность [3, 7, 13, 14]. Часто встречающаяся ко-инфекция ВИЧ с гепатитом С, цитомегаловирусом, герпетической инфекцией усиливает хроническое воспаление [7, 8]. Белки, синтезируемые ВИЧ, такие как транс-активатор транскрипции (Tat), гликопротеин-120 (gp120), негативный регуляторный фактор (Nef), p17, p24 и gp41 оказывают самостоятельный проатерогенный эффект, вызывая иммунную активацию, хроническое воспаление и повреждение эндотелия [15].

Установлена важная роль кишечной транслокации бактерий в поддержании системного воспаления при ВИЧ-инфекции. Потеря CD4+ Т-лимфоцитов в сочетании с гибелью макрофагов приводит к сни-

жению продукции ИЛ-17 и ИЛ-22 и увеличению местной продукции провоспалительных цитокинов, что повышает проницаемость кишечного эпителия. В сочетании с истощением иммунной защиты это делает возможной микробную транслокацию — проникновение бактерий и их эндотоксинов через эпителиальный барьер слизистой кишечника в системный кровоток [16].

Выявлено самостоятельное патогенетическое значение ВИЧ-инфекции в развитии СД 2 типа — общепризнанного ФР ИМ. У ЛЖВ наблюдаются изменения в распределении жира и метаболические нарушения, определяемые как липодистрофия при ВИЧ-инфекции. Повышение уровня провоспалительных цитокинов и липодистрофия способствуют развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа [3, 17].

Интерес представляют особенности основных механизмов ОКС — разрыва/эрозии атеромы и последующего тромбоза коронарной артерии — у ЛЖВ. У ВИЧ-инфицированных взрослых, чаще, чем у неинфицированных, наблюдаются нестабильные некальцинированные атеросклеротические бляшки [15, 18]. Установлена ключевая роль воспаления, опосредованного моноцитами и макрофагами, в механизме разрыва уязвимых бляшек при ВИЧ-инфекции. При хроническом ВИЧ моноциты остаются инфицированными, несмотря на АРТ. Повышенная экспрессия маркеров активации моноцитов растворимых CD163 и CD14 ассоциирована с обнаружением уязвимых бляшек у ВИЧ-инфицированных [15, 19].

В отличие от разрыва уязвимой бляшки, которая богата пенистыми клетками, эрозия бляшки, как одна из причин коронарного тромбоза, возникает в очагах с меньшим количеством воспалительных клеток, обильным внеклеточным матриксом и нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET — neutrophil extracellular traps) [20]. ВИЧ является одним из немногих вирусов, вызывающих NETоз — программируемую гибель нейтрофилов, сопровождаемую выбрасыванием NET, что может способствовать повреждению эндотелия на поверхности атеромы и тромбозу [21]. Кроме того, избыточная при ВИЧ-инфекции экспрессия врожденного иммунного толл-подобного рецептора 2 (TLR2) приводит к апоптозу эндотелиальных клеток, рекрутированию и адгезии нейтрофилов, что также вызывает оголение эндотелия и эрозивное поражение бляшки [22]. Таким образом, NETоз и активация TLR2 могут быть потенциальными механизмами, посредством которых ВИЧ приводит к эрозии бляшек и запуску тромбообразования.

ВИЧ-инфекция является протромботическим состоянием. У ВИЧ-инфицированных с ОКС по данным коронарографии чаще обнаруживаются свежие тромбы коронарных артерий без выраженного атеросклеротического поражения, по сравнению с па-

циентами с ОКС без ВИЧ. Высокий тромбогенный риск, вероятно, обусловлен ВИЧ-ассоциированным воспалением. В некоторых субпопуляциях моноцитов ВИЧ-инфицированных отмечена повышенная экспрессия как тканевого фактора (основного активатора каскада коагуляции при разрыве бляшки), так и провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α . Также у ВИЧ-инфицированных снижается содержание в крови физиологического антикоагулянта протеина С и повышаются уровни фактора свертывания VIII и D-димера [15, 23]. Тромбоциты играют центральную роль в формировании артериального тромба. В норме сосудистые эндотелиальные клетки предотвращают активацию тромбоцитов, экспрессируя CD39 и CD73. При вызванной ВИЧ-инфекцией дисфункции эндотелия снижается экспрессия CD39 и CD73, синтез оксида азота и простагланцинов — ингибиторов активации тромбоцитов. В то же время у ВИЧ-инфицированных наблюдаются процессы, активирующие тромбоциты: экспрессия CD62P, экспозиция фосфатидилсерина и образование комплексов тромбоцит — Т-клетка. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали способность тромбоцитов поглощать вирионы ВИЧ, что приводит к их активации в клеточной культуре. Все это повышает риск коронарного тромбоза при разрыве атеромы у ЛЖВ [16].

Учитывая прямое участие ВИЧ в атерогенезе и развитии ОКС, неудивительно, что заболеваемость ИМ растет по мере увеличения тяжести заболевания — снижения CD4+ Т-лимфоцитов и повышения вирусной нагрузки. Среди ЛЖВ северо-американской когорты NA-ACCORD риск развития ИМ 1 типа существенно увеличивался при нарастании иммунодефицита: при снижении CD4+ до 200–349/мкл ОР составило 1,4 [1,01–1,9], при уровне CD4+ 100–199/мкл — 1,6 [1,1–2,3] и при CD4+ <100/мкл — 2,2 [1,4–3,3] [5]. У 66 ВИЧ-инфицированных проводили внутрикортонное ультразвуковое исследование и оценивали частоту больших сердечно-сосудистых событий. При тяжелом иммунодефиците и уровне CD4+ <200/мкл чаще, чем при уровне CD4+ $\geq$ 200/мкл, выявлялись гипеохогенные (мягкие, уязвимые) бляшки (7 vs 0%; $p < 0,05$). Чаще регистрировались большие сердечно-сосудистые события (17,4 vs 9,1%), повторный ИМ (17,2 vs 0%) и тромбозы стента (6,7 vs 0,3%; все $p < 0,05$) [18].

Влияние вирусной нагрузки на частоту ИМ изучалось в проспективном наблюдении ЛЖВ из когорты CNICS ($n=11324$; 8 центров США). За 10 лет наблюдения у 218 пациентов развился ИМ. При высокой исходной вирусной нагрузке (75 перцентиль), в сравнении с низкой (25 перцентиль), риск ИМ был выше (ОР 1,6 [1,3–2,0]) [24]. В экспериментальных работах величина вирусной нагрузки прямо коррелировала с плазменной концентрацией молекул клеточной ад-

гезии (VCAM-1, ICAM-1, Е-селектина), фактора фон Виллебранда, и обратно коррелировала со степенью поток-зависимой вазодилатации, что указывает на связь вирусной нагрузки с тяжестью дисфункции эндотелия — механизма атерогенеза и атеротромбоза [13]. С другой стороны, анализ базы данных Франции ($n=71204$, 663 случая ИМ) показал, что при контролируемой на АРТ вирусной нагрузке (≤ 500 копий/мл) и отсутствии иммунодефицита ($CD4+ \geq 500$ /мкл) стандартизированные коэффициенты заболеваемости ИМ у ВИЧ-инфицированных не отличались от таковых у лиц без ВИЧ [10].

Влияние АРТ на риск ИМ

Метаанализ 32 исследований 8130 ВИЧ-инфицированных показал, что у получающих АРТ пациентов вероятность развития ИМ была существенно выше, чем у неинфицированных людей (ОР 1,8 [1,2–2,8]), в отличие от нелеченных ВИЧ-позитивных пациентов, у которых увеличение риска было статистически незначимым (ОР 1,25 [0,9–1,7]) [25]. Таким образом, АРТ может увеличивать риск ИМ, особенно ингибиторы протеазы (ИП) первого поколения (индинавир, лопинавир, ампренавир/фосампренавир) [8, 26]. Вероятно, этим объясняется тот факт, что наибольшая частота ИМ наблюдалась в период широкого использования ИП первого поколения, с последующим снижением по мере появления более современных методов лечения [4, 7].

Негативное влияние ИП на сердечно-сосудистый прогноз объясняется более частым развитием на фоне их приема дислипидемии, липодистрофии, инсулинорезистентности [7, 8, 27]. Более поздние ИП (атазинавир, дарунавир) в меньшей степени влияют на липидный обмен [26].

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) вызывают митохондриальную дисфункцию в адипоцитах и подобно ИП способствуют развитию липодистрофии, инсулинорезистентности и абдоминального ожирения [22, 28]. Как показало Тайваньское когортное исследование ($n=4797$), при высокоактивной АРТ (в основном 2 НИОТ в сочетании с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ или ИП) существенно увеличивается риск развития СД 2 типа (скорректированное отношение шансов (ОШ) 2,4 [1,4–4,2]) [27]. По данным метаанализа НИОТ абакавир, диданозин, ламивудин статистически значимо увеличивают риск ИМ при недавнем воздействии в 1,7, 1,3 и 1,5 раза, соответственно [25]. Прирост заболеваемости ИМ при приеме абакавира в 1,4 раза выявлен в исследовании RESPOND [29].

Данные о связи ННИОТ эфавиренза и невирапина с ИМ противоречивы. По результатам метаанализа Еуано О, et al. (2019), прием последних не связан с риском ИМ [25]. В то же время в когорте Veterans Health Administration Clinical Case Registry, состоя-

щей из 24510 ВИЧ-инфицированных, применение эфавиренза повышало частоту сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация) (ОШ 1,4 [1,2–1,7]) [30].

АРТ ингибиторами интегразы связана с увеличением массы тела, однако прием долутегравира и ралтегравира был связан с улучшением липидного профиля [3, 28]. Среди 20242 пациентов с вновь начатой АРТ у 25% применялись схемы лечения, основанные на ингибиторах интегразы (ралтегравир, элвитегравир, долутегравир). Такая терапия незначительно уменьшала частоту ИМ (с 0,43 до 0,32%) [31].

Клинические особенности ИМ у ВИЧ-инфицированных

Среди ВИЧ-инфицированных больных с ОКС на долю ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST) приходится от 14,1–46,7% случаев, меньше, чем ИМ без подъема ST — 22,9–58% [32, 33]. Однако по сравнению с неинфицированными лицами ИМпST при ВИЧ-инфекции в структуре ОКС встречается чаще (в 58% vs 14% случаев) [18]. Данные о тяжести поражения коронарных артерий у ВИЧ-инфицированных с ОКС неоднозначны. В ретроспективном наблюдательном исследовании (92 ВИЧ-инфицированных пациента с ОКС и 184 пациента с ОКС без ВИЧ) многососудистое заболевание у больных с ВИЧ встречалось чаще, чем в контрольной группе (47,8% vs 39,1%; $p=0,05$) [34]. По другим данным среди 86 пациентов с ВИЧ однососудистое поражение наблюдалось в 36% случаев, тогда как в контрольной группе только в 4% (у 8 из 263). Однако степень и распространенность стеноза артерии по индексу Gensini при однососудистом поражении были более выражены [35]. При ВИЧ-ассоциированном ОКС меньше риск по TIMI и выше вероятность поражения проксимальных отделов коронарных артерий в сравнении с неинфицированными [36].

Особенностью ИМ у ЛЖВ является высокая частота ИМ 2 типа. Так, по данным Feinstein MJ, et al. (2019), из 596 случаев ИМ более половины (50,8%) приходилось на ИМ 2 типа. Среди них было больше женщин, афроамериканцев, внутривенных наркоманов, реже применялась АРТ, был ниже уровень $CD4+$ и выше вирусная нагрузка в сравнении с пациентами с ИМ 1 типа. В 35% случаев причиной ИМ 2 типа был сепсис, в 14% — применение наркотических препаратов. Именно поэтому смертность ВИЧ-инфицированных после ИМ 2 типа существенно выше, чем после ИМ 1 типа (22,2 и 8,2 на 100 пациентов/лет, соответственно) [37].

Несмотря на большую тяжесть ИМ, ВИЧ-инфицированным реже оказывается медицинская помощь в соответствии с клиническими рекомендациями. У пациентов с ИМ и ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД по сравнению с ранними стадиями

заболевания больше длительность госпитализации, чаще встречаются дыхательная недостаточность и потребность в механической вентиляции [38]. ВИЧ-позитивные пациенты характеризуются высокой частотой тромбоза стента (3,4% vs 2,2% в общей популяции) и повторной реваскуляризации (10,5%) за 2 года, что можно объяснить увеличением тромбогенности при ВИЧ-инфекции [39]. Частота неблагоприятных исходов ИМ в виде стент-тромбоза, повторного ИМ и таргетной реваскуляризации выше у пациентов с агрессивным течением заболевания ($CD4+ < 200/\text{мкл}$) [18].

По данным объединенного анализа 9 исследований, включавших 8724 пациентов, госпитальная летальность при ОКС у ВИЧ-инфицированных достигает 4,2 (2,6–5,9)% [39], 30-суточная летальность — 20% [38]. Сообщается как о более высокой [18, 33, 40], так и, наоборот, более низкой [41] госпитальной летальности у ВИЧ-инфицированных в сравнении с больными без ВИЧ. Указанные несоответствия, вероятно, объясняются гетерогенностью выборок по тяжести заболевания и методам лечения. Так, по данным Clement ME, et al. (2018), на стадии СПИД увеличивался риск госпитальной летальности (ОШ 2,2 [1,9–2,7]), тогда как у асимптомных ВИЧ-инфицированных этот риск был достоверно ниже (ОШ 0,76 [0,6–1,0]) [42]. Среди ЛЖВ высока частота повторных сердечно-сосудистых событий. В проспективном многоцентровом исследовании, включившем 103 ВИЧ-инфицированных и 195 пациентов без ВИЧ с ОКС, риск повторного ИМ в первые 12 мес. и в течение 3 лет после индексного события был выше у ВИЧ-инфицированных: ОР 7,1 [1,96–26,0] и 6,3 [1,3–30,2], соответственно [43].

Особенности лечения ИМ у ВИЧ-инфицированных

Первичное чрескожное коронарное вмешательство

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у ВИЧ-инфицированных, как и в общей популяции, улучшает прогноз при ИМ [33]. В работе Smilowitz NR, et al. (2016) показано, что госпитальная летальность в группе инвазивного лечения ИМ составила 3%, при консервативном лечении — 8,2%, (ОШ 0,34 [0,21–0,56]). Снижение госпитальной летальности при инвазивном лечении наблюдалось как при ИМпСТ, так и при ИМ без подъема ST [40].

Доля пациентов с ВИЧ, подвергаемых инвазивным вмешательствам при ОКС, в последние годы увеличивается [40]. Анализ крупной базы данных NIS показал, что ЧКВ при ОКС проведено у 53,8% больных с ВИЧ и у 47,2% без ВИЧ ($p < 0,001$). Независимой связи между ВИЧ-инфекцией и проведением реваскуляризации не обнаружено [42]. В ретроспективном когортном исследовании Parks MM, et al. (2020), включившем 6612 ВИЧ-инфицированных, наличие инфекции снижало шанс выполнения инвазивных процедур (ОШ 0,87 [0,83–0,92]), но не при ИМпСТ,

когда ЧКВ выполнялось с одинаковой частотой: 59,4 vs 59,7%; скорректированное ОШ 0,93 [0,81–1,07] [33].

Итак, в настоящее время наличие инфекции в целом мало влияет на частоту выполнения первичного ЧКВ. Однако по мере утяжеления заболевания вероятность проведения инвазивных вмешательств уменьшается. Так, наличие СПИД на 52% снижало шанс выполнения инвазивной процедуры (ОШ 0,48 [0,43–0,55]), в отличие от более ранних стадий ВИЧ, которые не влияли на лечебную тактику. Меньшая частота проведения инвазивного лечения в группе больных со СПИД может быть связана с более частой встречаемостью ИМ 2 типа, когда нет показаний для вмешательства [42].

Преимущества стентов с лекарственным покрытием (СЛП) у ВИЧ-инфицированных продемонстрированы в метаанализе 9 исследований, включившем 8724 ВИЧ-инфицированных, подвергшихся ЧКВ. Частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была в 2 раза выше при имплантации голометаллического стента в сравнении с СЛП (28,9 (10,0–47,1) vs 13,9 (2,0–25,9)%) [39]. Несмотря на это наличие ВИЧ-инфекции ассоциировано со снижением частоты имплантации СЛП [33, 40, 42]. Причиной тому могут быть технические сложности выполнения процедуры из-за аномальной активности тромбоцитов, коагулопатии, персистирующего воспаления, лекарственных взаимодействий. Это приводит к высокой частоте неблагоприятных исходов после ЧКВ, включая повторную реваскуляризацию, ИМ и смерть [44]. Более того, женщины с ВИЧ реже, чем мужчины с ВИЧ, подвергаются инвазивным вмешательствам [36].

Антитромбоцитарная терапия

Влияние АРТ на активность ацетилсалициловой кислоты отсутствует. Последняя при ВИЧ назначается в стандартных дозах с любыми антиретровирусными препаратами (АРП) [45]. Вместе с тем только 52% ЛЖВ с ИБС принимают ацетилсалициловую кислоту, что значительно меньше, чем среди неинфицированных пациентов (65%) [36]. Тикагрелор метаболизируется CYP3A4. ИП, а также ингибитор интегразы элвитегравир увеличивают концентрацию тикагрелора, а значит и геморрагический риск [44–46]. ННИОТ эфавиренз, этравирин и невирапин являются индукторами CYP3A4, что при совместном приеме с тикагрелором может вызвать снижение его концентрации [45, 46]. Клопидогрел метаболизируется главным образом с помощью CYP2C19 и CYP3A4, в меньшей степени — в CYP2B6. ННИОТ эфавиренз и этравирин ингибируют CYP2C19, что может подавить образование активного метаболита клопидогрела [45]. Исследование влияния мощных ингибиторов CYP3A4 ритонавира и кобицистата на антитромбоцитарную активность клопидогрела и прасугрела у здоровых добровольцев и пациентов с ВИЧ пока-

зало, что прасугрел подавлял агрегацию тромбоцитов в обеих группах, тогда как клопидогрел в дозе 300 мг был неэффективен у 44% ВИЧ-инфицированных [47]. Хотя прасугрел является пролекарством, превращение его в активные метаболиты происходит как через CYP3A4, так и при участии CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19. Это минимизирует риск взаимодействия прасугрела с АРТ и определяет возможность его применения в качестве препарата выбора [44-46].

Так как ВИЧ-инфекция повышает тромботический риск, прием двойной антитромбоцитарной терапии может быть продолжен после 12 мес. при отсутствии высокого риска кровотечения [48].

Гиполипидемическая терапия

Выраженные антиатерогенный, противовоспалительный, эндотелиотропный эффекты статинов обуславливают целесообразность их применения в условиях, ассоциированных с ВИЧ хронического воспаления, иммунной активации и высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий после ИМ и ЧКВ. В то же время ВИЧ-инфицированным пациентам после ОКС реже, чем неинфицированным лицам (15% vs 45%), назначается высокоинтенсивная терапия статинами. Соответственно, в меньшей степени снижается уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (на 0,57 и 0,91 ммоль/л, соответственно; $p=0,04$) [36, 43].

Выбор статина при лечении ВИЧ-инфицированных определяется его потенциальными лекарственными взаимодействиями с АРТ. Аторвастатин является субстратом CYP3A4 и OATP1B1 (полипептида, транспортирующего органические анионы), в связи с чем отмечается его выраженное взаимодействие с ИП. При применении атазанавира, усиленного кобицистатом, аторвастатин противопоказан [45]. Также не рекомендована комбинация симвастатина и ловастатина с любыми ИП или эфавирензом [49]. Правастатин в незначительной степени метаболизируется через цитохром P450, что обеспечивает его безопасность при АРТ [49]. Однако он не обладает достаточной мощностью для достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов после ИМ.

Питавастатин не взаимодействует с АРТ [45]. Исследования препарата у ВИЧ-инфицированных показали, что при умеренном действии на уровень ХС (снижение на 31% в течение 12 нед. в дозе 4 мг в сут.) [50] питавастатин уменьшал сывороточные маркеры иммунной активации и воспаления, такие как растворимая форма рецептора моноцитов/макрофагов CD14 (sCD14), окисленные ЛНП и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, но не влиял на уровень ИЛ-6 и высокочувствительного С-реактивного белка [51]. Влияние питавастатина на частоту кардиоваскулярных событий у лиц с хорошо контролируемым течением ВИЧ-инфекции и низким или умеренным ССР будет оценено в про-

должающемся рандомизированном контролируемом исследовании REPRIEVE [52]. Однако результаты исследования будут применимы для первичной сердечно-сосудистой профилактики.

Розувастатин хорошо изучен в популяции людей с ВИЧ. Помимо гиполипидемического действия он способен снижать уровни биомаркеров иммунной активации и воспаления [53]. Розувастатин частично метаболизируется CYP2C9, транспортируется OATP1B1 и белком устойчивости рака молочной железы (BCRP). При совместном приеме с ИП, подавляющими активность OATP1B1, концентрация розувастатина растет [54]. Поэтому начало терапии розувастатином у пациентов, получающих ИП, должно быть с минимальной дозы (5 мг). Наибольшее влияние на уровень розувастатина наблюдается при приеме атазанавира, усиленного ритонавиром или кобицистатом. В этом случае максимальная доза препарата не должна превышать 10 мг. Даруновир и ингибитор интегразы элвитегравир также увеличивают концентрацию розувастатина, но в меньшей степени. У лиц, получающих даруновир или элвитегравир, максимальная доза розувастатина составляет 20 мг. Взаимодействие между розувастатином и ННИОТ отсутствует [45].

Таким образом, для вторичной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с ВИЧ предпочтительнее следует отдавать питавастатину и розувастатину.

Эзетимиб не взаимодействует с АРТ и не метаболизируется в CYP3A4 [55]. В исследовании 43 пациентов с ВИЧ продемонстрированы преимущества комбинации розувастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг перед монотерапией розувастатином 20 мг в снижении общего ХС (-1,0 и -0,5 ммоль/л; $p=0,03$), триглицеридов (-0,62 и -0,17 ммоль/л; $p=0,03$) и ХС не-липопротеинов высокой плотности (-0,97 и -0,53 ммоль/л; $p=0,03$) при 12-нед. приеме [56].

Эффективность и безопасность ингибитора PCSK9 эволокумаба оценивалась в рандомизированном контролируемом исследовании BEIJERINCK среди 467 пациентов с ВИЧ умеренного или высокого ССР на максимально переносимой терапии статинами, рандомизированных в группы PCSK9 и плацебо. За весь период наблюдения в 52 нед., включивший двойную слепую и открытую фазы, уровень ХС ЛНП снизился на 57,8% по сравнению с плацебо. Частота требующих вмешательства неблагоприятных явлений в группах не различалась [57]. Таким образом, при отсутствии контроля ХС на максимальных дозах статинов или их непереносимости ингибиторы PCSK9 могут использоваться у пациентов с ВИЧ [58].

Учитывая неблагоприятное влияние некоторых АРП на липидный обмен, дополнительный эффект при лечении дислипидемии у ВИЧ-инфицированных может оказать изменение АРТ: переключение с усиленного режима, содержащего ритонавир или коби-

цистат, на режим без усиления, использование ИП нового поколения (атазанавир и дарунавир), использование липидно-нейтральных АРП, таких как рилпивирин, доравирин, этравирин, тенофовир дидропроксил фумарат, ламивудин, эмтрицитабин, ралтегравир, долутегравир и биктегравир [55].

Бета-адреноблокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

При назначении бета-блокаторов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ИМ нужно учитывать возможное увеличение концентрации карведилола, метопролола и бисопролола у пациентов, получающих ИП, усиленные ритонавиром или кобицистатом, а также элвитегравир. В этом случае необходимо снижение дозы и мониторинг эффекта. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента назначаются в стандартных дозах со всеми АРП. Валсартан рекомендован при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, возможно увеличение его концентрации при взаимодействии с ИП. Спинолактон не взаимодействует с АРП, назначается в стандартной дозе. Эплеренон противопоказан пациентам, получающим ИП, усиленный ритонавиром или кобицистатом, а также элвитегравир [45].

Заключение

В связи с увеличением числа и продолжительности жизни ЛЖВ актуальность проблемы ВИЧ-ассоциированного ИМ растет. Риск ИМ и других сердечно-сосудистых событий у ВИЧ-инфицированных выше общепопуляционного в 1,2-2 раза.

Необходимо учитывать три группы факторов, ассоциированных с развитием ИМ у ЛЖВ: традиционные сердечно-сосудистые ФР, факторы, связанные с ВИЧ-инфекцией, и влияние АРТ. Риск ИМ возрастает по мере увеличения тяжести основного заболевания, оцениваемой по уровню CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузке, а также при приеме некоторых АРП, прежде всего ИП первого поколения и НИОТ абакавира. Клиническими особенностями ИМ у ВИЧ-инфицированных являются большая частота ИМ 2 типа и ИМпST в структуре ОКС, более частое развитие тромбозов стента, повторных ИМ и реваскуляризации. Первичное ЧКВ пациентам с ВИЧ и неинфицированным выполняется одинаково часто. Вместе с тем ВИЧ-инфицированным реже проводится имплантация СЛП, высокоинтенсивная терапия статинами, антитромбоцитарная терапия. С учетом потенциальных лекарственных взаимодействий с АРТ питавастан и розувастатин могут быть препаратами выбора гиполипидемической терапии. Требуется проведение специально спланированных рандомизированных контролируемых исследований по лечению ИМ у пациентов с ВИЧ. Особенности течения ИМ и высокий риск межлекарственных взаимодействий определяют необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ИМ и ВИЧ с участием врачей-кардиологов, инфекционистов и клинических фармакологов.

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

Литература/References

- Alonso A, Barnes AE, Guest JL, et al. HIV infection and incidence of cardiovascular diseases: an analysis of a large healthcare database. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012241. doi:10.1161/jaha.119.012241.
- Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation.* 2018;138:1100-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.
- Durstenfeld MS, Hsue PY. Mechanisms and primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease among people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021;16(3):177-85. doi:10.1097/COH.0000000000000681.
- Masiá M, Padilla S, García JA, et al. Decreasing rates of acute myocardial infarction in people living with HIV: a nationwide cohort study in Spain, 2004-2015. *HIV Med.* 2018;19:491-6. doi:10.1111/hiv.12616.
- Drozdz DR, Kitahata MM, Althoff KN, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared With the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(5):568-76. doi:10.1097/QAI.0000000000001450.
- Patel AA, Budoff MJ. Coronary artery disease in patients with HIV infection: an update. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21(4):411-7. doi:10.1007/s40256-020-00451-9.
- So-Armah K, Freiberg MS. HIV and cardiovascular disease: update on clinical events, special populations, and novel biomarkers. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018;15(3):233-44. doi:10.1007/s11904-018-0400-5.
- Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(12):745-59. doi:10.1038/s41569-019-0219-9.
- Pennefather C, Esterhuizen T, Doubell A, et al. The 12-month period prevalence and cardiac manifestations of HIV in patients with acute coronary syndrome at a tertiary hospital in Cape Town, South Africa: a retrospective cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21:657. doi:10.1186/s12879-021-06367-2.
- Balde A, Lang S, Wagner A, et al. Trends in the risk of myocardial infarction among HIV-1-infected individuals relative to the general population in France: Impact of gender and immune status. *PLoS One.* 2019;14:e0210253. doi:10.1371/journal.pone.0210253.
- Raffe S, Sabin C, Gilleece Y. Comorbidities in women living with HIV: A systematic review. *HIV Med.* 2022;23(4):331-61. doi:10.1111/hiv.13240.
- Nance RM, Crane HM, Ritchings C, et al. Differentiation of type 1 and type 2 myocardial infarctions among HIV-infected patients requires adjudication due to overlap in risk factors. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018;34(11):916-21. doi:10.1089/AID.2018.0053.
- Kovacs L, Kress TC, de Chantemèle EJB. HIV, combination antiretroviral therapy, and vascular diseases in men and women. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(4):410-21. doi:10.1016/j.jacbs.2021.10.017.
- Alieva AM, Sozykin AV, Lyalina VV, et al. Modern view on the problem of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Cardiological Bulletin.* 2022;17(2):25-32. (In Russ.) Алиева А.М., Созыкин А.В., Лялина В.В. и др. Современный взгляд на проблему атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Кардиологический вестник.* 2022;17(2):25-32. doi:10.17116/Cardiobulletin20221702125.
- Sinha A, Feinstein MJ. Coronary artery disease manifestations in HIV: what, how, and why. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):270-9. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.029.
- Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, et al. Cardiovascular Disease and Thrombosis in HIV Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(2):175-91. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318232.
- Noubissi EC, Katte J-C, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Cur Diab Rep.* 2018;18(11):125. doi:10.1007/s11892-018-1076-3.
- Peyracchia M, De Lio G, Montrucchio C, et al. Evaluation of coronary features of HIV patients presenting with ACS: The CUORE, a multicenter study. *Atherosclerosis.* 2018;274:218-26. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.001.
- Hanna DB, Lin J, Post WS, et al. Association of macrophage inflammation biomarkers with progression of subclinical carotid artery atherosclerosis in HIV-infected women and men. *J Infect Dis.* 2017;215:1352-61. doi:10.1093/infdis/jix082.
- Quillard T, Franck G, Mawson T, et al. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28:434-41. doi:10.1097/MOL.0000000000000440.

21. Delgado-Rizo V, Martinez-Guzman MA, Iniguez-Gutierrez L, et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview. *Front Immunol*. 2017;8:81. doi:10.3389/fimmu.2017.00081.
22. Franck G, Mawson T, Sausen G, et al. Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice: implications for superficial erosion. *Circ Res*. 2017;121:31-42. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310694.
23. Schechter ME, Andrade BB, He T, et al. Inflammatory monocytes expressing tissue factor drive SIV and HIV coagulopathy. *Sci Transl Med*. 2017;9(405):eaam5441. doi:10.1126/scitranslmed.aam5441.
24. Delaney JA, Nance RM, Whitney BM, et al. Cumulative human immunodeficiency viremia, antiretroviral therapy, and incident myocardial infarction. *Epidemiology*. 2019;30:69-74. doi:10.1097/EDE.0000000000000930.
25. Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, et al. Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e025874. doi:10.1136/bmjopen-2018-025874.
26. Costagliola D, Potard V, Lang S, et al. Is the risk of myocardial infarction in people with human immunodeficiency virus (HIV) associated with Atazanavir or Darunavir? A Nested case-control study within the French hospital database on HIV. *J Infect Dis*. 2020;221(4):516-22. doi:10.1093/infdis/jiz481.
27. Lin SP, Wu C-Y, Wang C-B, et al. Risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12268. doi:10.1097/MD.00000000000012268.
28. Sarkar S, Brown TT. Diabetes in people with HIV. *Curr Diab Rep*. 2021;21(5):13. doi:10.1007/s11892-021-01382-8.
29. Jaschinski N, Greenberg L, Neesgaard B, et al. Recent abacavir use and incident cardiovascular disease in contemporary-treated people with HIV. *AIDS*. 2023;37(3):467-75. doi:10.1097/QAD.0000000000003373.
30. Chou R, Dana T, Grusing S, et al. Screening for HIV Infection in Asymptomatic, Nonpregnant Adolescents and Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321(23):2337-48. doi:10.1001/jama.2019.2592.
31. O'Halloran JA, Sahrman J, Butler AM, et al. Integrase strand transfer inhibitors are associated with lower risk of incident cardiovascular disease in people living with HIV. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84(4):396-9. doi:10.1097/QAI.0000000000002357.
32. Liu Y, Chen Y, Hao Y, et al. Assessment of clinical features in HIV-infected patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in China. *J Interv Cardiol*. 2022;2022:8351304. doi:10.1155/2022/8351304.
33. Parks MM, Secemsky EA, Yeh RW, et al. Longitudinal management and outcomes of acute coronary syndrome in persons living with HIV infection. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2021;7:273-9. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa088.
34. Postigo A, Diez-Delhoyo F, Devesa C, et al. Clinical profile, anatomical features, and long-term outcome of acute coronary syndromes in HIV-infected patients. *Intern Med J*. 2020;50(12):1518-23. doi:10.1111/imj.14744.
35. Moran CM, Southmayd G, Devireddy CM, et al. Clinical and procedural characteristics of persons living with HIV presenting with acute coronary syndrome. *AIDS*. 2020;34(1):81-90. doi:10.1097/QAD.0000000000002393.
36. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-e124. doi:10.1161/cir.0000000000000695.
37. Feinstein MJ, Nance RM, Delaney JAC, et al. Mortality following myocardial infarction among HIV-infected persons: the Center for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS). *BMC Med*. 2019;17(1):149. doi:10.1186/s12916-019-1385-7.
38. Henning RJ, Greene JN. The epidemiology, mechanisms, diagnosis and treatment of cardiovascular disease in adult patients with HIV. *Am J Cardiovasc Dis*. 2023;13(2):101-21.
39. Peyracchia M, Verardia R, Rubin SR, et al. In-hospital and long-term outcomes of HIV-positive patients undergoing PCI according to kind of stent: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med*. 2019;20:321-6. doi:10.2459/JCM.0000000000000767.
40. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Influence of human immunodeficiency virus seropositive status on the in-hospital management and outcomes of patients presenting with acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2016;28:403-9.
41. Ogunbayo GO, Ha LD, Ahmad Q, et al. Treatment Bias in Management of HIV Patients Admitted for Acute Myocardial Infarction: Does It Still Exist? *J Gen Intern Med*. 2020;35(1):57-62. doi:10.1007/s11606-019-05416-6.
42. Clement ME, Li Lin L, Ann Marie Navar AM, et al. Lower likelihood of cardiac procedures after acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9849. doi:10.1097/MD.00000000000009849.
43. Boccarra F, Mary-Krause M, Potard V, et al.; PACS-HIV (Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-Infected Patients) Investigators. HIV infection and long-term residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2020;17:e017578. doi:10.1161/JAHA.119.017578.
44. McCutcheon K, Triantafyllis AS, Van den Eynde J, et al. Coronary revascularization in patients with HIV. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022;32(3):163-9. doi:10.1016/j.tcm.2021.02.006.
45. Giguere P, Nhean S, Tseng AL, et al. Getting to the heart of the matter: a review of drug interactions between HIV antiretrovirals and cardiology medications. *Can J Cardiol*. 2019;35(3):326-40. doi:10.1016/j.cjca.2018.12.020.
46. Mondal P, Aljizeeri A, Small G, et al. Coronary artery disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(2):510-30. doi:10.1007/s12350-020-02280-4.
47. Marsousi N, Youssef Daali Y, Fontana P, et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1347-54. doi:10.1007/s40262-018-0637-6.
48. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Supplementary data. *Eur Heart J*. 2023;00:1-52. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
49. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
50. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(7):e284-e94. doi:10.1016/s2352-3018(17)30075-9.
51. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS (London, England)*. 2017;31(6):797-806. doi:10.1097/qad.0000000000001427.
52. Grinspoon SK, Fitch KV, Overton ET, et al. Rationale and design of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE). *Am Heart J*. 2019;212:23-35. doi:10.1016/j.ahj.2018.12.016.
53. Wang SC, Kaur G, Schulman-Marcus J, et al. Implementation of Cholesterol-Lowering Therapy to Reduce Cardiovascular Risk in Persons Living with HIV Cardiovasc Drugs Ther. 2022;36(1):173-86. doi:10.1007/s10557-020-07085-8.
54. Gebhardt A, Fichtenbaum CJ. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(14):1719-29. doi:10.1080/14656566.2019.1636033.
55. Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context*. 2022;11:2021-8-7. doi:10.7573/dic.2021-8-7.
56. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, et al. Lipid lowering efficacy and safety of ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis*. 2015;14:57. doi:10.1186/s12944-015-0054-x.
57. Boccarra F, Caramelli B, Calmy A, et al. Long-term effects of evolocumab in participants with HIV and dyslipidemia: results from the open-label extension period. *AIDS*. 2022;36(5):675-82. doi:10.1097/QAD.0000000000003175.
58. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society(EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0 HIV Med. 2018;19(5):309-15. doi:10.1111/hiv12600.



Пероральные антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты после реконструктивных операций на клапанах сердца: современные рекомендации для практикующего врача

Кузьмин В.П.¹, Геворгян А.А.², Гиматдинова Г.Р.¹, Данилова О.Е.¹, Давыдкин И.Л.¹, Кривова С.П.¹, Хайретдинов Р.К.¹, Давыдкин Г.И.¹

После операций на клапанном аппарате сердца, как правило, рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии. Длительность и необходимость сочетания пероральных антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами зависит от типа проводимой манипуляции, коморбидности пациента и некоторых других факторов. Несколько рандомизированных исследований показали, что продолжение приема прямых пероральных антикоагулянтов в режиме монотерапии у некоторых групп пациентов, требующих кардиохирургических вмешательств, превосходит по эффективности и безопасности лечение, сочетающее антикоагулянты и антитромбоцитарные лекарственные средства. В представленном литературном обзоре отражена тактика ведения пациентов после операций на клапанном аппарате сердца.

Ключевые слова: антикоагулянты, антиагреганты, антитромбоцитарные средства, сердечные клапаны, эндоваскулярная хирургия.

Отношения и деятельность: нет.

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

Кузьмин В.П. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-7019-650X, Геворгян А.А. — зав. кардиохирургическим отделением № 11, врач сердечно-сосудистый хирург высшей квалификационной категории, ORCID: 0000-0003-0730-4608, Гиматдинова Г.Р.* — очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-7133-1689, Данилова О.Е. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4322-0447, Давыдкин И.Л. — проректор по научной работе, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликли-

нической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Кривова С.П. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-1100-3798, Хайретдинов Р.К. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-7983-642X, Давыдкин Г.И. — студент 4 курса института клинической медицины, лауреат именной стипендии им. М.П. Агibalова, ORCID: 0000-0001-8240-5316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gimatdinova1995@icloud.com

ABK — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, TAVI — транскатетерное протезирование аортального клапана.

Рукопись получена 03.02.2023

Рецензия получена 24.05.2023

Принята к публикации 25.12.2023



Для цитирования: Кузьмин В.П., Геворгян А.А., Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Кривова С.П., Хайретдинов Р.К., Давыдкин Г.И. Пероральные антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты после реконструктивных операций на клапанах сердца: современные рекомендации для практикующего врача. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5354. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5354. EDN OIVBEM

Oral anticoagulants or antiplatelet drugs after heart valve reconstructive surgery: modern guidelines for the practitioners

Kuzmin V.P.¹, Gevorgyan A.A.², Gimatdinova G.R.¹, Danilova O.E.¹, Davydkin I.L.¹, Krivova S.P.¹, Khairtdinov R.K.¹, Davydkin G.I.¹

After heart valve surgery, anticoagulant therapy is usually recommended. The duration and necessity of combining oral anticoagulants with antiplatelet drugs depends on the type of manipulation performed, patient comorbidity and some other factors. Several randomized trials have shown that continued direct oral anticoagulation as monotherapy in some groups of patients requiring cardiac surgery is superior in efficacy and safety to treatment combining anticoagulant and antiplatelet drugs. The presented literature review reflects the management strategy of patients after heart valve operations.

Keywords: anticoagulants, antiplatelet agents, heart valves, endovascular surgery.

Relationships and Activities: none.

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

Kuzmin V.P. ORCID: 0000-0002-7019-650X, Gevorgyan A.A. ORCID: 0000-0003-0730-4608, Gimatdinova G.R.* ORCID: 0000-0002-7133-1689, Danilova O.E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Davydkin I.L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Krivova S.P. ORCID: 0000-0002-1100-3798, Khairtdinov R.K. ORCID: 0000-0002-7983-642X, Davydkin G.I. ORCID: 0000-0001-8240-5316.

*Corresponding author: gimatdinova1995@icloud.com

Received: 03.02.2023 **Revision Received:** 24.05.2023 **Accepted:** 25.12.2023

For citation: Kuzmin V.P., Gevorgyan A.A., Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L., Krivova S.P., Khairtdinov R.K., Davydkin G.I. Oral anticoagulants or antiplatelet drugs after heart valve reconstructive surgery: modern guidelines for the practitioners. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5354. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5354. EDN OIVBEM

Ключевые моменты

- Работа освещает вопросы тактики ведения пациентов после оперативных вмешательств на клапанах сердца и отвечает на актуальные вопросы практической кардиологии: терапия пациентов после механического и биологического протезирования клапанов, применение антитромбоцитарных препаратов у пациентов без фибрилляции предсердий в анамнезе после транскатетерной имплантации аортального клапана, определение длительности приема антагонистов витамина К после пластики митрального или трикуспидального клапанов, тактика ведения пациента в случае возникновения тромботических осложнений на протезах клапанов.

Key messages

- The work covers the management of patients after heart valves surgery and answers current issues in practical cardiology: therapy of patients after mechanical and biological valve replacement; the use of antiplatelet agents in patients without prior atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation; determining the duration vitamin K antagonist therapy after mitral or tricuspid valve surgery; choosing management strategy in patients with thrombotic complications on prosthetic heart valves.

Ежегодно регистрируется прирост количества пациентов с заболеваниями аортального, митрального клапанов, которым было проведено оперативное вмешательство (имплантация механического протеза, биопротезирование клапана, транскатетерное протезирование аортального клапана (TAVI)). Во избежание тромботических осложнений в разнообразных ситуациях рекомендован конкретный алгоритм ведения пациентов: прием антитромбоцитарных препаратов (в частности, ацетилсалициловой кислоты (АСК)), прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) или антагонистов витамина К (АВК) в зависимости от степени коморбидности пациента.

Научная новизна представленного обзора обусловлена кратким изложением научных данных крупных клинических исследований, на основании которых сформулирована концепция ведения пациентов после кардиохирургических вмешательств на клапаны сердца. Перспектива дальнейших исследований в области транскатетерных вмешательств на трикуспидальном и митральном клапанах предполагает своевременный пересмотр антитромботической терапии в раннем послеоперационном периоде и в дальнейшем на амбулаторном этапе наблюдения.

Согласно статистическим данным, около трети больных со стенозом аортального клапана, которым выполнена TAVI, имеют в анамнезе фибрилляцию предсердий (ФП). Учитывая степень распространенности нарушения ритма, принято считать ее наиболее частой сопутствующей патологией среди пациентов, перенесших интервенционную операцию на клапане [1]. В литературном обзоре отражен анализ медицинских данных и/или рекомендаций в отно-

шении медикаментозного ведения пациентов после реконструктивных операций на клапанах сердца. Поиск медицинской литературы выполнялся в информационных ресурсах, таких как Cochrane Library, Clinical evidence, PubMed, Elibrary. Прицельное внимание уделялось работам, содержащим систематизированные обзоры, метаанализ, рандомизированные клинические испытания и когортные исследования. Основной целью обзора является освещение вопросов медикаментозного ведения пациентов после конкретной кардиохирургической манипуляции.

TAVI и ФП

Основываясь на рекомендациях Европейского общества кардиологов, у больных с ФП в анамнезе могут использоваться ПОАК или АВК, что позволяет проводить превентивные мероприятия в отношении возникновения тромбоэмболических и/или тромботических осложнений [2, 3]. Таким пациентам, перенесшим TAVI, показано продолжить прием ПОАК или АВК в монорежиме [4, 5].

Долгое время оставался актуальным вопрос о целесообразности дополнительного применения антитромбоцитарных препаратов. Рекомендации ESC/EACTS (2017) предлагают использовать АВК с антитромбоцитарной терапией или без нее в течение 3-6 мес. после TAVI для пациентов с долгосрочными показаниями к приему пероральных антикоагулянтов [6]. Значимость дополнительной антитромбоцитарной терапии заключалась в предотвращении тромбоэмболических осложнений до завершения эндотелизации клапана [7].

Актуальные данные наблюдений за пациентами с ФП, перенесшими TAVI, показали более высокую частоту кровотечений в случаях сочетания АВК с антитромбоцитарными препаратами по сравнению с терапией АВК в монорежиме, при статистически не отличающейся частоте тромбоэмболических осложнений в обеих группах [8, 9]. Зарегистрированные

Таблица 1

Характеристика пациентов исследования POPULAR-TAVI

Характеристика	Пероральные антикоагулянты (N=157)	Пероральные антикоагулянты + клопидогрел (N=156)
Возраст, лет	80,9±6,2	81,0±5,5
Женский пол (%)	69 (43,9)	73 (46,8)
Класс III или IV по NYHA (%)	119 (75,8)	110 (70,5)
Индекс массы тела	27,4±5,3	27,5±5,1
Шкала EuroSCORE (%)		
Медиана	15,6	14,1
Оценка риска Общества торакальных хирургов (%)*		
Медиана	3,2	3,1
Нормальный поток, высокоградиентный аортальный стеноз	98 (62,4)	98 (62,8)
Низкопотоковый низкоградиентный аортальный стеноз	51 (32,5)	50 (32,1)
Аортальная регургитация	6 (3,8)	4 (2,6)
Комбинация вышеперечисленного	2 (1,3)	4 (2,6)
ФП (%)**	150 (95,5)	147 (94,2)
Артериальная гипертензия (%)	115 (73,2)	105 (67,3)
Сахарный диабет (%)	43 (27,4)	46 (29,5)
Ишемическая болезнь сердца (%)	65 (41,4)	69 (44,2)
Перенесенный инфаркт миокарда (%)	14 (8,9)	20 (12,8)
Атеросклероз периферических артерий (%)	30 (19,1)	28 (17,9)
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² (CKD-EPI)	53,4±17,7	55,6±17,1
Хроническая обструктивная болезнь легких (%)	33 (21,0)	30 (19,2)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе (%)	30 (19,1)	30 (19,2)
Предыдущие операции на аортальном клапане (%)	7 (4,5)	9 (5,8)
Фракция выброса левого желудочка (%)		
>50%	91 (58,0)	97 (62,2)
31-50%	54 (34,4)	46 (29,5)
≤30%	12 (7,6)	13 (8,3)

Примечание: * — оценка риска Общества торакальных хирургов варьируется от 0 до 100%, причем более высокие оценки указывают на более высокий риск смерти после операции на сердце; ** — пациенты с ФП в анамнезе и пациенты, у кого ФП впервые диагностирована при поступлении. Другие показания к пероральной антикоагулянтной терапии включали перенесенную легочную эмболию, тромбоз глубоких вен, фракцию выброса <30%. Все пациенты до рандомизации получали пероральные антикоагулянты, которые могли быть как антагонистами витамина К (варфарин), так и ПОАК.

Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

случаи инсульта среди пациентов с ФП колеблются от 3 до 12% в течение первого года после TAVI, из которых примерно четверть происходит в течение первых 24 ч, а половина — в течение 30 дней после TAVI [10]. Интраоперационный инсульт может быть вызван эмболизацией из зоны кальцинированного нативного клапана или ткани аорты, а на более поздних сроках может быть связан с тромбозом клапана [11].

Исследование POPULAR-TAVI проводило сравнение 2 групп пациентов с разными подходами к терапии после процедуры TAVI: пациенты в 1 группе принимали ПОАК, 2 — ПОАК + клопидогрел (табл. 1).

Согласно полученным результатам исследования, кровотечения возникли у 34 из 157 пациентов (21,7%), получавших только ПОАК, и у 54 из 156 (34,6%), получавших их сочетание с клопидогрелом (отношение рисков 0,63; 95% доверительный интервал: 0,43-0,90; $p=0,01$); большинство случаев крово-

течения было в месте доступа TAVI. Кровотечение, не связанное с процедурой, возникло у 34 пациентов (21,7%) и у 53 (34,0%) соответственно (отношение рисков 0,64; 95% доверительный интервал: 0,44-0,92; $p=0,02$). Большинство кровотечений возникло в первый месяц и было незначительным.

Анализ проведенной работы демонстрирует более низкую частоту возникновения кровотечений среди больных, которым была назначена монотерапия ПОАК или АВК по сравнению с их сочетанием с антитромбоцитарным препаратом [12]. Изолированная терапия ПОАК или АВК не уступала в отношении профилактики тромботических клапанных осложнений по сравнению с комбинированной терапией [10, 13].

Параллельно проводились исследования, в которых оценивалась эффективность различных антикоагулянтных препаратов у больных после клапанных оперативных вмешательств. Так, в исследова-

Таблица 2

Продолжительность приема АВК

Вид операции	Продолжительность приема АВК
Биологический протез в митральной и трикуспидальной позиции	3 мес. после операции
Биологический протез в аортальной позиции	3 мес. после операции
Пластика клапанов	3 мес. после операции
Механические протезы любой локализации	пожизненно

Сокращение: АВК — антагонисты витамина К.

нии ATLANTIS (n=1500) сравнивались 2 группы пациентов, получающих терапию АВК или ингибиторами фактора Ха (апиксабан) [14, 15]. Около 60% включенных пациентов дополнительно получали антитромбоцитарный препарат. Оценивая эффективность и безопасность терапии, важно отметить, что 1426 пациентов, получавших терапию ПОАК или АВК, не имели статистически значимых различий по тромботическим осложнениям, включая острую коронарную смерть, ишемический инсульт, системные тромбоэмболии, тромбозы клапанов. Группа пациентов, находящихся на терапии ПОАК (апиксабан) или АВК (варфарин), достоверных различий по случаям кровотечений также не имела [16]. Рандомизированные исследования по другим ПОАК (ривароксабан, дабигатран) в настоящее время продолжаются [17].

Резюмируя результаты исследований, важно отметить, что пациентам с ФП в анамнезе после выполненной операции TAVI необходимо назначать ПОАК или АВК в качестве монотерапии. В случаях дополнительных показаний, например, выполненное плановое чрескожное вмешательство у пациента с TAVI и ФП, следует рассмотреть сочетание ПОАК с АСК+ клопидогрел в рамках тройной терапии. В случае сочетания АВК + АСК + клопидогрел, необходимо поддерживать целевое международное нормализованное отношение в диапазоне от 2,0 до 2,5, со временем нахождения в терапевтическом диапазоне >70% (ЕОК ПаВ). При низком риске тромбоза стента или при риске кровотечения, превышающем риск тромбоза стента, следует рассмотреть длительность терапии (ПОАК или АВК с АСК + клопидогрел) в течение 7 дней. В случае, если риск тромбоза стента выше, чем риск кровотечения, то рекомендуется рассмотреть возможность продления тройной антитромботической терапии (ПОАК или АВК с АСК + клопидогрел) до 1-6 мес. в (ЕОК ПаС). Таким образом, минимальный срок тройной антитромботической терапии может быть ограничен периодом госпитализации, с последующим переводом пациента на двойную антитромботическую терапию (ПОАК или АВК + клопидогрел) сразу после выписки больного из стационара сроком на 6 мес., с последующей отменой клопидогрела [18].

Пациенты после хирургической коррекции клапанной патологии в условиях искусственного кровообращения

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, пациентам как с ФП, так и без нее, после протезирования на аортальном, митральном или трикуспидальном клапанах, показана терапия АВК [19, 20]. Количество пациентов с отягощенным анамнезом по нарушению ритма (наличию ФП) и перенесших операцию на митральном клапане, по данным литературы, достигает 63%, на трехстворчатом — около 92% [21].

Пациентам после выполненной хирургической коррекции механическим протезом на аортальном, митральном или трикуспидальном клапанах показан прием АВК (варфарин) на протяжении всей жизни — подбор дозы в соответствии с целевым международным нормализованным отношением (МНО). Длительность терапии варфарином при различных клинических ситуациях отражена в таблице 2¹.

Все пациенты на протяжении 3 мес. после операции должны получать терапию АВК, а далее — прием лекарственного средства вариабелен для некоторых групп [19]:

А) больным с механическими искусственными клапанами следует продолжить терапию АВК пожизненно;

Б) больным с биопротезами при наличии ФП рекомендовано принимать АВК в течение 3 мес., а далее рассмотреть возможность переключения на ПОАК (ривароксабан, дабигатран или апиксабан) или продолжить терапию варфарином пожизненно;

В) больным с синусовым ритмом и наличием биологического протеза в аортальной позиции следует рассмотреть терапию АВК или АСК.

TAVI без ФП

Антитромбоцитарная терапия у пациентов после TAVI изучалась в нескольких рандомизированных

¹ Авдоница Н. Г., Виллевалде С. В., Загородникова К. А. и др. Вторичная профилактика у пациентов, которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Учебное пособие. Под редакцией генерального директора ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, главного внештатного специалиста-кардиолога Минздрава России по СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, д.м.н., академика РАН Е. В. Шляхто. Санкт-Петербург, 2022.

контролируемых исследованиях [22]. В исследовании GALILEO (n=1644) сравнивалась эффективность терапии ингибитором фактор Ха (ривароксабан в сниженной дозе 10 мг в сут.) вместе с АСК по сравнению с двойной антитромботической терапией. Антикоагулянтной (опытной) группе был назначен ривароксабан в дозе 10 мг в сут. в сочетании с АСК в дозе от 75 до 100 мг в сут. в течение 3 мес. с последующей монотерапией ривароксабаном (10 мг в сут.). Антитромбоцитарной (контрольной) группе был назначен прием АСК в дозе от 75 до 100 мг в сут. вместе с клопидогрелом в дозе 75 мг в сут. в течение 3 мес. с последующей монотерапией АСК (от 75 до 100 мг в сут.). По результатам исследования было выявлено, что группа пациентов, находящихся на терапии ривароксабаном 10 мг/сут., имела более высокий риск смерти от тромбоэмболических осложнений и высокий риск кровотечения, чем группа пациентов на антитромбоцитарной терапии (контрольная группа) [23]. Таким образом, антитромбоцитарная терапия остается стандартом послеоперационного ведения пациентов после TAVI без ФП.

Тромботические осложнения после операций на клапанах

Профилактика тромботических осложнений является основным направлением медикаментозной терапии после вмешательств на клапанах сердца. Ключевые пери- и послеоперационные нежелательные явления включают в себя тромбозы клапанов, церебральные и коронарные события [24].

После биопротезирования клапанов, снижение амплитуды движения створок при нормальном градиенте встречается в 7-23% случаев [25-27]. Дисфункция биопротеза может проявляться в виде субклинического тромбоза створок клапана при относительно нормальном их движении, ограничения движения створок с нормальным градиентом на биопротезе и клинического тромбоза клапана с повышенным градиентом. При тромбозе биопротеза необходима

антикоагулянтная терапия с использованием АВК и/или нефракционированного гепарина перед решением вопроса о повторном оперативном вмешательстве (ЕОК IC). Антикоагулянтная терапия, до обсуждения дальнейшей тактики ведения, должна быть назначена пациентам с утолщением створок и ограничением их подвижности, которое приводит к повышению градиента на биопротезе (ЕОК 2021, ПАб). В случае обструктивного тромбоза механического протеза необходимо экстренное или срочное репротезирование клапана (ЕОК 2021, IB) [19].

Заключение

Реконструктивные операции на сердце в виде протезирования механическим/биологическим протезом требуют приема АВК с контролем целевых показателей МНО. Биопротезирование предусматривает применение АВК не менее 3 мес., с последующим продолжением или переводом на ПОАК (например, при наличии ФП). Прием АСК предусматривает отсутствие у пациента указания на существующую ФП. Процедура TAVI без ФП в анамнезе предполагает применение антитромбоцитарной терапии (в первую очередь АСК) пожизненно. В случае пластики митрального или трехстворчатого клапанов рекомендуется назначение АВК не менее 3 мес. с последующим продолжением приема АВК с целевым уровнем МНО или переводом на ПОАК при наличии показаний. Инициация терапии АВК и/или нефракционированного гепарина необходима при тромбозе биопротеза с последующим решением вопроса о повторном протезировании клапана. В случае обструктивного тромбоза механического протеза необходимо экстренное или срочное репротезирование клапана.

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

Литература/References

- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
- 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- 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;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Berg T, Sibbing D, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2021;42:2265-9. doi:10.1093/eurheartj/ehab196.
- Hochholzer W, Nührenberg T, Flierl U. Antithrombotische Therapie nach strukturellen kardialen Interventionen. *Kardiologie*. 2021;15:57-70. doi:10.1007/s12181-020-00441-w.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e1195. doi:10.1161/CIR.0000000000000503.
- Geis NA, Kiriakou C, Chorianopoulos E, et al. Feasibility and safety of vitamin K antagonist monotherapy in atrial fibrillation patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2017;12:2058-66. doi:10.4244/EIJ-D-15-00259.
- D'Ascenzo F, Benedetto U, Bianco M, et al. Which is the best antiaggregant or anticoagulant therapy after TAVI? A propensity-matched analysis from the ITER Registry: the management of DAPT after TAVI. *EuroIntervention*. 2017;13(12):e1392-e1400. doi:10.4244/EIJ-D-17-00198.
- Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Muñoz-García AJ, et al. Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1706-17. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.025.

11. Van Mieghem NM, Faquir N, Rahhab Z, et al. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:718-24. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.020.
12. 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.
13. Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, et al. Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1566-76. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.003.
14. Collet JP, Van Belle E, Thiele H, et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J.* 2022;43:2783-97. doi:10.1093/eurheartj/ehac242.
15. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med.* 2021;385:2150-60. doi:10.1056/NEJMoa2111016.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
17. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;389:2383-92. doi:10.1016/S0140-6736(17)30757-2.
18. Ueyam H, Kuno T, Ando T, et al. Meta-analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2020;125:1102-7. doi:10.1016/j.amjcard.2019.12.039.
19. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
20. Donal E, Leurent G, Ganivet A, et al. Multicentric randomized evaluation of a tricuspid valve percutaneous repair system (clip for the tricuspid valve) in the treatment of severe secondary tricuspid regurgitation Tri.Fr Design paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;23(12):1617-27. doi:10.1093/ehjci/jeab255.
21. Arora S, Vemulapalli S, Stebbins A, et al. The Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation on 1-Year Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Mitral Valve Repair: Results from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:569-78. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.012.
22. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet.* 2017;390:773-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)31600-8.
23. Dangas GD, Tijssen J, Wöhrle J, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382(2):120-9. doi:10.1056/NEJMoa1911425.
24. Makkar RR, Fontana G, Jilali H, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med.* 2015;373:2015-24. doi:10.1056/NEJMoa1509233.
25. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J.* 2016;37:2263-71. doi:10.1093/eurheartj/ehv526.
26. Rosseel L, De Backer O, Søndergaard L. Clinical Valve Thrombosis and Subclinical Leaflet Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is There a Need for a Patient-Tailored Antithrombotic Therapy *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:44. doi:10.3389/fcvm.2019.00044.
27. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, et al. Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:3003-15. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.043.



Пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в лечении неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии

Скородумова Е. Г.¹, Рубаненко О. А.², Рубаненко А. О.², Энгиноев С. Т.³, Керчева М. А.⁴, Заславская Е. Л.⁵, Ефремова Е. В.⁶, Губарева Е. Ю.², Ляпина И. Н.⁷, Велиева Р. М.⁸, Скородумова Е. А.¹, Сиверина А. В.¹

Цель. Сравнить эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с антагонистом витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) 4 и 5 стадии.

Материал и методы. Был проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2022 гг. исследований, в которых сравнивали ПОАК с АВК у пациентов с ФП и ХБП 4 и 5 стадии. Для поиска статей использовалась стратегия PICO: пациент, вмешательство, сравнение, исход. Данные были извлечены независимыми исследователями и подвергнуты метаанализу.

Результаты. Всего в данный метаанализ были отобраны 6 исследований. В отношении эффективности ПОАК оказались сопоставимыми с АВК. В отношении безопасности ПОАК и АВК также не имели статистических различий: геморрагический инсульт, малые/желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность, но была статистическая значимость в отношении больших кровотечений.

Заключение. В отношении эффективности и безопасности в целом показатели ПОАК оказались сопоставимыми с АВК, однако имелся ряд различий: назначение ПОАК пациентам с 4 и 5 стадиями ХБП, а также находящимся на гемодиализе, сопровождалось статистически значимым уменьшением количества больших кровотечений по сравнению с терапией варфарином.

Ключевые слова: антагонист витамина К, прямые пероральные антикоагулянты, терминальная почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ³ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ⁴Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ⁵ГБУЗ Ленинградская областная больница, Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск; ⁷ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁸ГБУЗ Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер, Кемерово, Россия.

Скородумова Е. Г.* — к.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-4961-5570, Рубаненко О. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент

кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Энгиноев С. Т. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Керчева М. А. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии; н.с. лаборатории трансляционной медицины, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Заславская Е. Л. — к.м.н., зав. отделением кардиологии № 1 с палатой интенсивной терапии для пациентов с острым коронарным синдромом; ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Ефремова Е. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-7579-4824, Губарева Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Ляпина И. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Велиева Р. М. — к.м.н., отделение кардиохирургии, кардиолог, ORCID: 0000-0002-2848-6810, Скородумова Е. А. — д.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-5017-0214, Сиверина А. В. — к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-6831-2153.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Lisavetta91@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, ГД — гемодиализ, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 23.08.2023

Рецензия получена 11.09.2023

Принята к публикации 07.10.2023



Для цитирования: Скородумова Е. Г., Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Энгиноев С. Т., Керчева М. А., Заславская Е. Л., Ефремова Е. В., Губарева Е. Ю., Ляпина И. Н., Велиева Р. М., Скородумова Е. А., Сиверина А. В. Пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в лечении неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5577. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5577. EDN ZLUXQM

Oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of non-valvular atrial fibrillation in patients with stage 4-5 chronic kidney disease

Skorodumova E. G.¹, Rubanenko O. A.², Rubanenko A. O.², Enginiov S. T.³, Kercheva M. A.⁴, Zaslavskaya E. L.⁵, Efremova E. V.⁶, Gubareva E. Yu.², Lyapina I. N.⁷, Velieva R. M.⁸, Skorodumova E. A.¹, Siverina A. V.¹

Aim. To compare the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) with a vitamin K antagonist (VKA) in patients with atrial fibrillation (AF) and stage 4 and 5 chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. We searched in the PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases from 1990 to 2022 for studies that compared DOACs with VKAs in patients with AF and stage 4 and 5 CKD. The patient, intervention, comparison,

outcome (PICO) search strategy was used. Data were extracted by independent researchers and meta-analyzed.

Results. A total of 6 studies were included in this meta-analysis. In terms of effectiveness, DOACs were comparable to VKAs. In terms of safety, DOACs and VKAs also had no statistical differences in hemorrhagic stroke, minor/gastrointestinal bleeding, overall mortality, but there was statistical significance in major bleeding.

Conclusion. In terms of efficacy and safety, in general, DOACs were comparable to VKAs, but there were a number of following differences: the administration of DOACs to patients with stage 4 and 5 CKD, as well as those on hemodialysis, was accompanied by a significant reduction in the number of major bleedings, compared with warfarin therapy.

Keywords: vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants, end-stage renal failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

¹St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg; ²Samara State Medical University, Samara; ³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ⁴Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ⁵Leningrad Regional Hospital, St. Petersburg; ⁶Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; ⁷Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁸Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia.

Skorodumova E. G.* ORCID: 0000-0002-4961-5570, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689,

Enginiev S. T. ORCID: 0000-0002-8376-3104, Kercheva M. A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Zaslavskaya E. L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Efremova E. V. ORCID: 0000-0002-7579-4824, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Lyapina I. N. ORCID: 0000-0002-4649-5921, Velieva R. M. ORCID: 0000-0002-2848-6810, Skorodumova E. A. ORCID: 0000-0002-5017-0214, Siverina A. V. ORCID: 0000-0002-6831-2153.

*Corresponding author:

Lisavetta91@mail.ru

Received: 23.08.2023 **Revision Received:** 11.09.2023 **Accepted:** 07.10.2023

For citation: Skorodumova E. G., Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Enginiev S. T., Kercheva M. A., Zaslavskaya E. L., Efremova E. V., Gubareva E. Yu., Lyapina I. N., Velieva R. M., Skorodumova E. A., Siverina A. V. Oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of non-valvular atrial fibrillation in patients with stage 4-5 chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5577. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5577. EDN ZLUXQM

Ключевые моменты

- Показатели пероральных антикоагулянтов сопоставимы с антагонистами витамина К в отношении эффективности и безопасности.
- Назначение прямых пероральных антикоагулянтов пациентам с 4 и 5 стадиями хронической болезни почек, включая находящихся на гемодиализе, сопровождалось статистически значимым уменьшением количества больших кровотечений по сравнению с терапией варфарином.

Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП), в т.ч. находящихся на гемодиализе (ГД), вызывает затруднения в клинической практике [1]. Наличие ХБП у пациентов с ФП обуславливает увеличение риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Таким образом, при подборе антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов необходимо учитывать соотношение максимальной эффективности в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений при наименьшем риске развития кровотечений и прогрессировании почечной дисфункции. Антагонисты витамина К (АВК) являются стандартом лечения пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, однако необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения и возможных межлекарственных взаимодействий создает определенные трудности для пациентов и ухудшает

Key messages

- Efficacy and safety of oral anticoagulants and vitamin K antagonists are comparable.
- The administration of direct oral anticoagulants to patients with stage 4 and 5 chronic kidney disease, including those receiving hemodialysis, was accompanied by a significant reduction in the number of major bleedings, compared with warfarin therapy.

приверженность к терапии. Наблюдательные исследования не смогли убедительно продемонстрировать влияние АВК на снижение риска тромбоэмболии в популяции, находящейся на ГД [2, 3]. Кроме того, пациенты, находящиеся на ГД, получающие АВК, имеют непропорционально высокий риск кровотечений, в частности геморрагического инсульта [3, 4]. По данным крупного метаанализа 15 рандомизированных исследований (Wald R, et al., 2020) с участием 47840 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих хронический ГД, не было выявлено статистически значимой разницы относительно частоты развития ишемического инсульта, клинически значимого кровотечения и общей смертности при сравнении групп на терапии варфарином и плацебо, однако прием варфарина достоверно увеличивал частоту случаев геморрагического инсульта [5]. Имеются научные данные о повышенном риске кальцификации сосудов у пациентов, принимающих АВК, что особенно важно в популяции диализных пациентов, для которых характерна данная проблема. Однако, по данным недавнего рандомизирован-

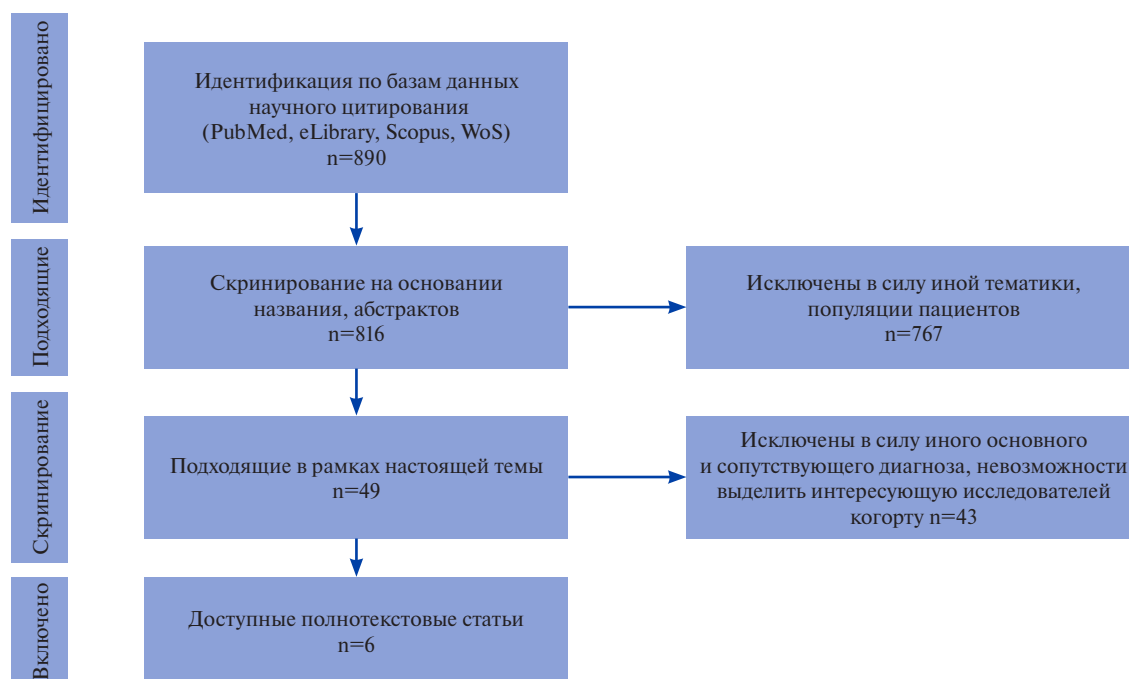


Рис. 1. Диаграмма отбор PRISMA.

ного контролируемого исследования (РКИ) Jame S и Barnes G (2020), влияние АВК на кальцификацию сосудов не было подтверждено [6, 7].

Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) неуклонно растет в рутинной клинической практике, несмотря на небольшое количество данных об их безопасности и эффективности, отсутствие утвержденных инструкций и рекомендаций по применению в группе пациентов, находящихся на ГД. Ожидается, что ПОАК будут иметь лучший профиль в отношении риска и пользы, чем АВК в данной категории пациентов. ПОАК обеспечивают более предсказуемый и пропорциональный дозе антикоагулянтный эффект, что особенно важно для диализных пациентов, которым крайне сложно контролировать международное нормализованное отношение. Кроме того, ПОАК ассоциируются с более низким риском внутричерепного кровотечения и не влияют на кальцификацию сосудов [6]. Пациентам с ФП и сохраненной функцией почек рекомендуется назначать ПОАК в качестве первой линии антикоагулянтной терапии, учитывая их эффективность и низкий риск кровотечений [6]. При ХБП с умеренно сниженной функцией почек субанализы ведущих РКИ продемонстрировали эквивалентную или превосходящую эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с АВК при условии снижения рекомендуемой дозы препаратов в зависимости от клиренса креатинина [8-10]. Однако, учитывая особенности популяции, находящейся на заместительной почечной терапии, данные по использованию анти-

коагулянтной терапии неоднозначны. Метаанализ, проведенный Kuno T, et al. (2020), показал, что прием ряда антикоагулянтных препаратов не был связан со снижением риска тромбозии у пациентов с ФП, находящихся на длительном ГД: варфарин, дабигатран и ривароксабан ассоциировались со значительно более высоким риском кровотечения по сравнению с апиксабаном и отсутствием антикоагулянтной терапии. Наибольшую безопасность относительно риска развития больших кровотечений имел апиксабан. По результатам анализа, авторы делают выводы, что соотношение пользы и риска ПОАК у пациентов с ФП, находящихся на длительном ГД, требует проверки в рандомизированных клинических исследованиях [8]. Более того, снижение риска крупных кровотечений при применении апиксабана по сравнению с АВК, по-видимому, увеличивается по мере снижения функции почек [11, 12].

Предположения о преимуществах применения ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с ХБП 4-5 стадии и получающих хронический ГД не имеют достоверных доказательств. Обсервационные исследования демонстрируют, что апиксабан связан с более низким риском крупного кровотечения и инсульта по сравнению с АВК [13], с более высоким риском смертельного или внутричерепного кровотечения и аналогичным риском инсульта по сравнению с отсутствием антикоагулянтов [14] в группе пациентов на ГД. Результаты наблюдательных исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку нельзя исключить предвзятость вследствие избира-

	D1	D2	D3	D4	D5	D6
De Vriese An S, 2020	+	+	+	+	+	+
Pokorney S, 2019	+	X	X	X	X	X
Чашкина М. И., 2020	+	+	+	+	+	+
Reinecke et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Pokorney S, 2022	+	+	+	+	+	+
Stanifer et al., 2020	+	+	+	+	+	+

D1: Смещение из-за рандомизации
D2: Смещение из-за отклонений от запланированного вмешательства
D3: Систематическая ошибка из-за отсутствия данных
D4: Систематическая ошибка из-за измерения результатов
D5: Смещение из-за выбора сообщаемого результата
D6: Общее смещение

Оценка

X Высокий
— Есть проблемы
+ Низкий

Рис. 2. График оценки публикационного смещения типа "светофор".

тельного назначения препарата. В настоящее время проведены три РКИ, оценивающие безопасность апиксабана по сравнению с АВК у пациентов с ФП, находящихся на ГД. В РКИ AXADIA (NCT02933697) рандомизировано 222 пациента (прием АВК или 2,5 мг апиксабана 2 раза/сут. в течение 6-24 мес.) [15]. SAFE-D (NCT03987711) включает 150 участников, за которыми наблюдали в течение 26 нед. (сравнение АВК с 5 мг апиксабана 2 раза/сут. (или 2,5 мг 2 раза/сут. у пациентов, соответствующих критериям снижения дозы) и группа без антикоагулянта). В исследовании RENAL-AF (NCT02942407) участвовало 760 пациентов с наблюдением в течение 15 мес. Сравнивались АВК с 5 мг апиксабана 2 раза/сут. (или 2,5 мг 2 раза/сут. у пациентов, отвечающих критериям снижения дозы). Исследование было преждевременно прекращено после включения 154 пациентов. Предварительные данные не показали разницы между группами лечения в отношении развития инсульта, кровотечения и смертельного исхода [16].

Таким образом, применение антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП 4-5 стадии, в т.ч. находящихся на заместительной почечной терапии, требует обоснования путем проведения систематического обзора и метаанализа для оценки риска инсульта, кровотечения и иных исходов.

Целью представленного метаанализа является оценка и сопоставление рисков развития инсульта, кровотечений и иных неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП 4-5 стадии и неклапанной ФП, принимающих АВК и ПОАК.

Материал и методы

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями (PRISMA) (рис. 1). Для поиска статей использовалась стратегия PICO:

- пациент (Patient) — пациенты старше 18 лет с ФП и ХБП 4-5 стадии (в т.ч. получающие хронический ГД);
- вмешательство (Intervention) — применение ПОАК;
- сравнение (Comparison) — применение АВК;
- исходы (Outcomes) — количество конечных точек: ишемический инсульт, системные эмболии, геморрагический инсульт, большие кровотечения, малые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность.

Включенные в метаанализ 6 исследований содержат информацию о 873 пациентах.

Среди 6 РКИ одно исследование проведено в Российской Федерации. Исследование Pokorney S,

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Автор и ссылка на исследование	Количество пациентов	Препарат ПОАК	Средний возраст, лет	Женский пол, %	Средний балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	Инсульт, %	СН, %	АГ, %	СД, %	ИМ, %	Средний балл по шкале HASBLED	Прием антиагрегантов, %
De Vriese AS (2020) [18]	ABK — 44 P — 46	ривароксабан	ABK — 80,3 P — 79,9	ABK — 43,3 P — 23,9	ABK — 4,8 P — 4,7	ABK — 36,4 P — 32,6	ABK — 20,5 P — 37,0	нет данных	ABK — 45,5 P — 45,5	ABK — 47,7 P — 45,7	ABK — 4,7 P — 4,6	ABK — 31,8 P — 32,6
Rokomey S (2019) [13]	ABK — 72 A — 82	аликсабан	нет данных	ABK — 30,6 A — 41,5		ABK — 16,7 A — 20,7	ABK — 52,9 A — 52,4	ABK — 93,1 A — 96,3	ABK — 65,3 A — 51,2	ABK — 30,6 A — 19,5		ABK — ASK 45,7; клопидогрел 2,5; A — ASK 36,7; клопидогрел 2,5
Shashkina M (2020) [31]	ABK — 36 P — 73	ривароксабан	ABK — 78 P — 77	ABK — 61 P — 56	ABK — 4,7 P — 4,6	ABK — 36 P — 10	ABK — 44 P — 56	ABK — 96 P — 98	ABK — 44 P — 37	ABK — 44 P — 40	ABK — 3,1 P — 3	нет данных
Reinecke H (2022) [17]	ABK — 49 A — 48	аликсабан	ABK — 74,8 A — 74,7	ABK — 24,5 A — 35,4	ABK — 4,54 A — 4,5	нет данных	ABK — 22,5 A — 33,3	нет данных	нет данных	ABK — 24,5 A — 18,8	ABK — 4,15 A — 4,25	ABK — 34,7 A — 33,3
Stanifer JW (2020) [13]	ABK — 133 A — 136	аликсабан	-	ABK — 59,4% A — 61,8	ABK — 4,7 A — 4,9	ABK — 24,8 A — 29,4	ABK — 40,6 A — 56,6	ABK — 88,7 A — 87,5	ABK — 23,3 A — 20,6	-	ABK, A — 2,3	ABK — ASK 41,4; клопидогрел 2,3; A — ASK 32,4; клопидогрел — 1,5

Сокращения: А — аликсабан, АВК — антагонист витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, Р — ривароксабан, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность.

2019г было остановлено в связи с отсутствием финансирования, однако часть его результатов доступна [13]. Остальные РКИ проведены в соответствии с протоколами и включали небольшие выборки. Таким образом, вероятность смещений на различных этапах проведения данных исследований оценивается как достаточно низкая. Ниже представлен график "светофор" (рис. 2). Все включенные исследования по-разному декларировали оценку конечных точек, учет критериев безопасности и эффективности. Цели данных исследований также не были идентичны, что потенциально может привести к конфаундингу при оценке взвешенного эффекта.

Отбор исследований. В метаанализ были включены все исследования, сравнивающие ПОАК и АВК у лиц с ФП и ХБП 4-5 стадии, в т.ч. получающих хронический ГД. На рисунке 1 показана PRISMA-диаграмма отбора.

Критерии исключения:

- исследования, в которых не сообщалось о клинических исходах,
- статьи, в которых не вся группа имела ФП,
- статьи, в которых пациенты имели расчетную скорость клубочковой фильтрации >29 мл/мин/1,73 м².

Извлечение данных и оценка качества. 5 рецензентов независимо друг от друга извлекли данные, включая подробности публикаций, критерии включения/исключения, демографические данные пациентов, объем выборок и полученные результаты. Системные ошибки публикаций оценивались с помощью воронкообразного графика. Асимметричность графика свидетельствовала о системной ошибке публикации (табл. 1).

В исследование включено 873 пациента, из которых на терапии АВК находились 406 пациентов, на аликсабане — 348, на ривароксабане — 119 пациентов. В целом группы были сопоставимы по основным демографическим показателям.

Результаты

Оценка критериев эффективности. Основной целью приема антикоагулянтов среди пациентов с ФП является профилактика тромбоэмболических осложнений. Среди критериев эффективности были оценены развитие нового ишемического инсульта и артериальные эмболии.

Ишемический инсулт. В отношении ишемического инсульта ПОАК в целом оказались сопоставимыми с варфарином во всех исследованиях, отношение шансов (ОШ) 0,42 [0,14; 1,24], p=0,12 (рис. 3).

Визуально на воронкообразном графике результаты РКИ смещены больше в сторону преимущества ПОАК. Однако другое крупное РКИ уравнивает влияние, минимизируя публикационное смещение (рис. 4).

При добавлении субанализа РКИ ARISTOTLE trial [12], где ишемический инсулт входил в состав

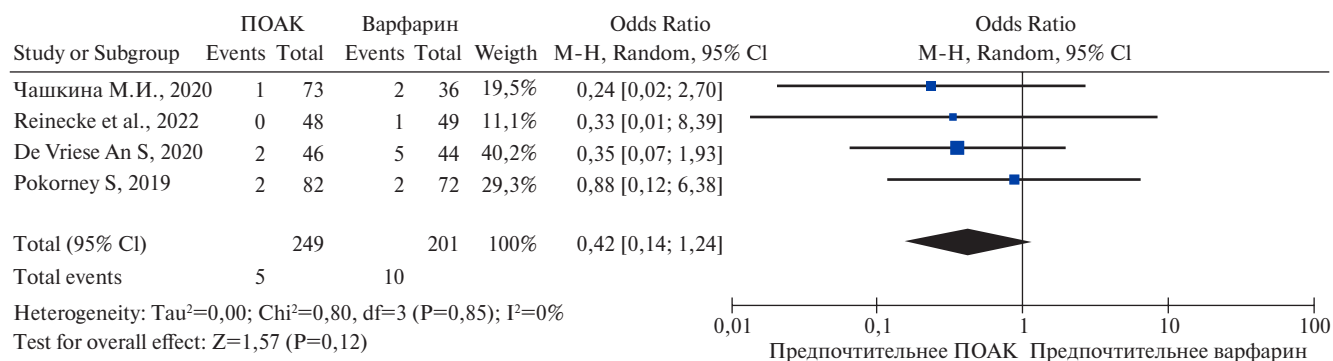


Рис. 3. График Forrest-plot в отношении количества ишемического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

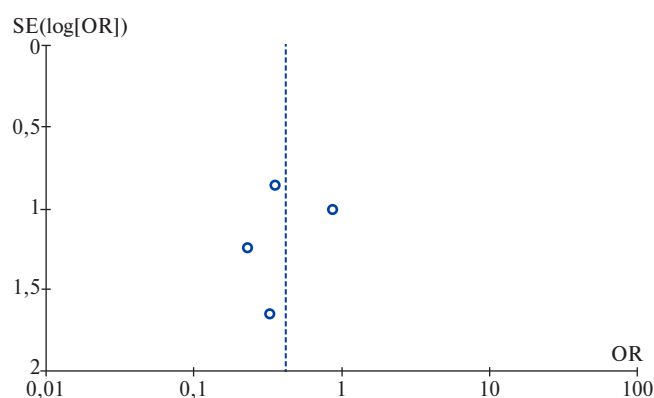


Рис. 4. График оценки публикационного смещения в отношении ишемического инсульта.

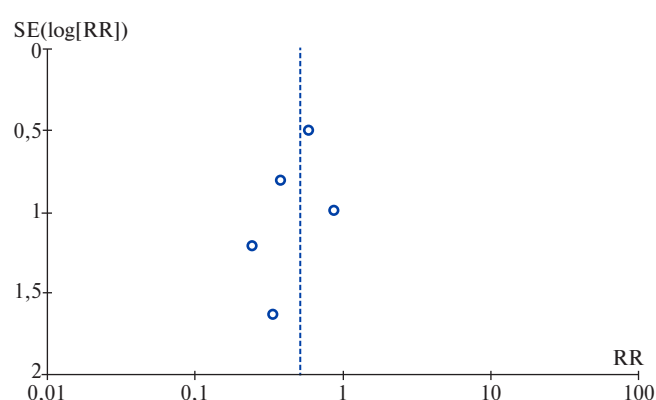


Рис. 6. График оценки публикационного смещения в отношении комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

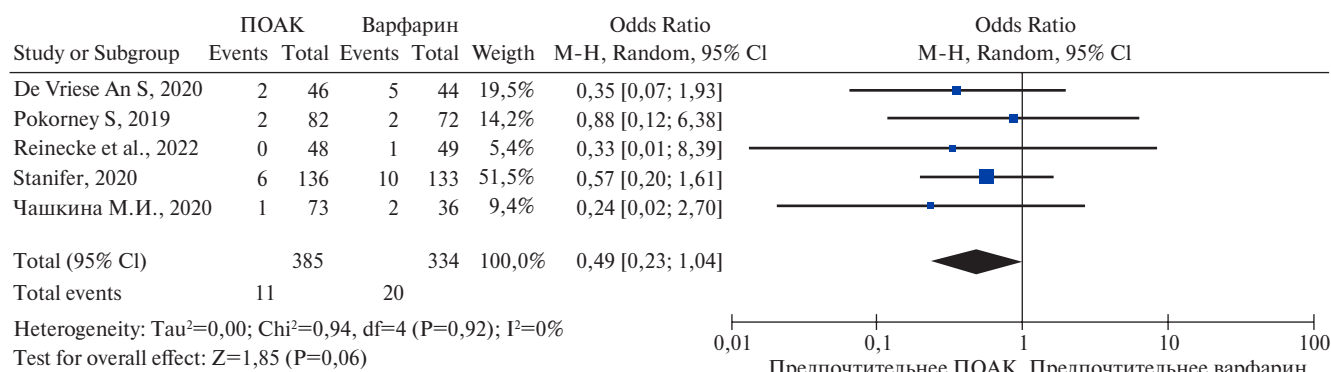


Рис. 5. График Forrest-plot в отношении количества событий комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии, значимого изменения выявлено не было, хотя тенденция к преобладанию ПОАК становилась более отчетливой (ОШ 0,51 [0,25; 1,04], $p=0,06$) (рис. 5).

Тенденция на воронкообразном графике также осталась прежней (рис. 6).

При оценке системных эмболий возникла техническая сложность, т.к. в исследовании De Vriese AS,

et al. (2020) в обеих группах отсутствовали пациенты, поэтому был добавлен субанализ РКИ ARISTOTLE trial (Stanifer JW, et al. 2020) [12], где системная эмболия входила в состав комбинированной конечной точки "ишемический инсульт/системная эмболия" (рис. 7).

Взвешенный эффект продемонстрировал эквивалентную эффективность ПОАК и варфарина (ОШ=0,51 [0,20; 1,43], $p=0,21$).

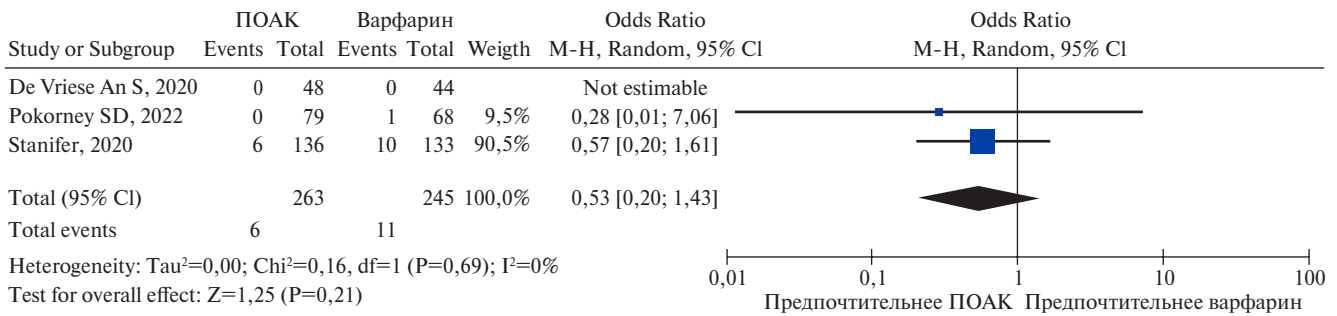


Рис. 7. График Forrest-plot в отношении субанализа профилактики комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

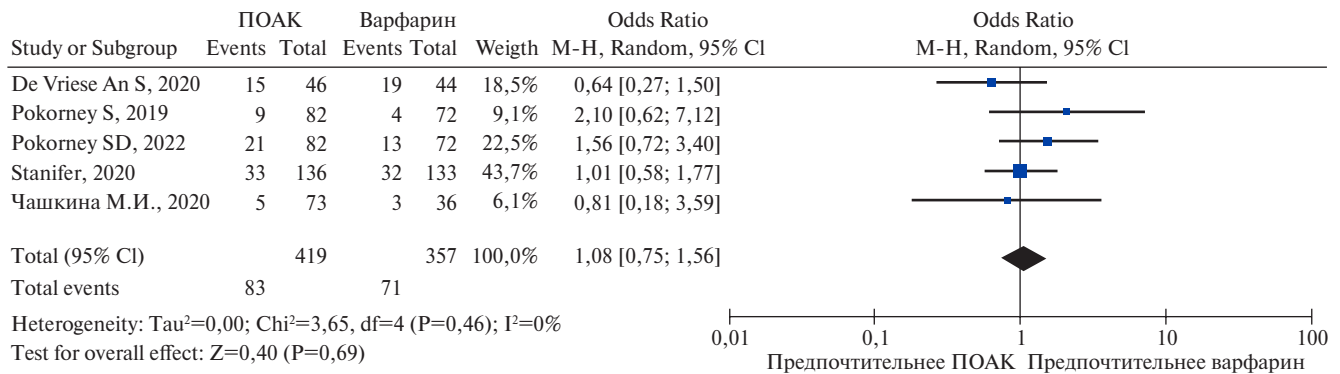


Рис. 8. График Forrest-plot в отношении субанализа профилактики комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Оценка критериев безопасности. Среди критериев безопасности были оценены геморрагические осложнения, связанные с приемом антикоагулянтов, а также общая смертность. Необходимо учитывать возраст, высокую коморбидность и полипрагмазию в категории пациентов, имеющих ХБП 4 и 5 стадии, что будет обуславливать неблагоприятный прогноз.

Результаты по общей смертности были доступны для всех РКИ. В целом преимущества варфарина или ПОАК не отмечалось (рис. 8).

График публикационного смещения в целом симметричный, что говорит о низкой вероятности публикационного смещения (рис. 9).

В отношении больших кровотечений динамика выглядела следующим образом: в двух исследованиях De Vriese AS, 2020 [4] и Stanfer JW, 2020 [13] наблюдалась тенденция превосходства ПОАК, что сместило общий эффект в сторону ПОАК (ОШ 0,47 [0,29; 0,77], $p=0,03$) (рис. 10).

Воронкообразная диаграмма в целом была симметрична, что минимизировало эффект публикационного смещения (рис. 11).

Также прием ПОАК снижал риск развития геморрагического инсульта, хотя статистически значимого превосходства получено не было (ОШ 0,23 [0,05; 1,11], $p=0,07$) (рис. 12).

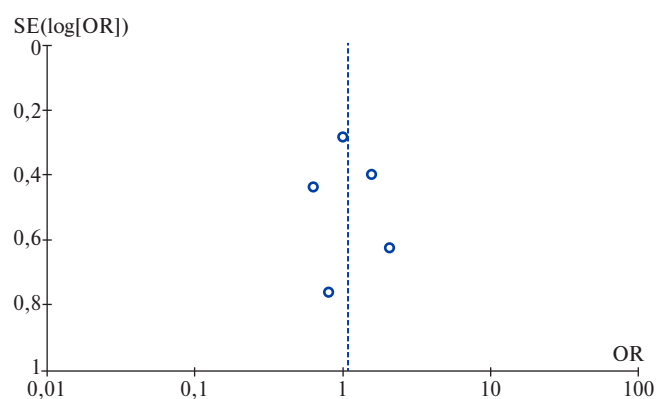


Рис. 9. График оценки публикационного смещения субанализа профилактики комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

Воронкообразная диаграмма была симметрична, учитывая, что 2 исследования для ПОАК уравновешивали исследование для варфарина (рис. 13).

В отношении желудочно-кишечных кровотечений значимого доминирования эффекта не было (ОШ 0,57 [0,24; 1,34], $p=0,20$) (рис. 14).

Воронкообразная диаграмма была симметрична, что исключает публикационное смещение.

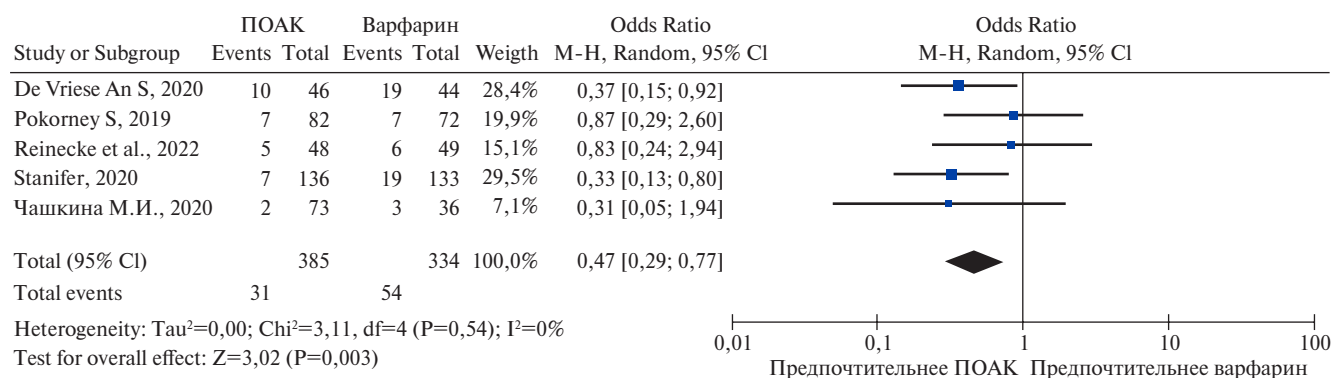


Рис. 10. График Forrest-plot в отношении количества больших кровотечений.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

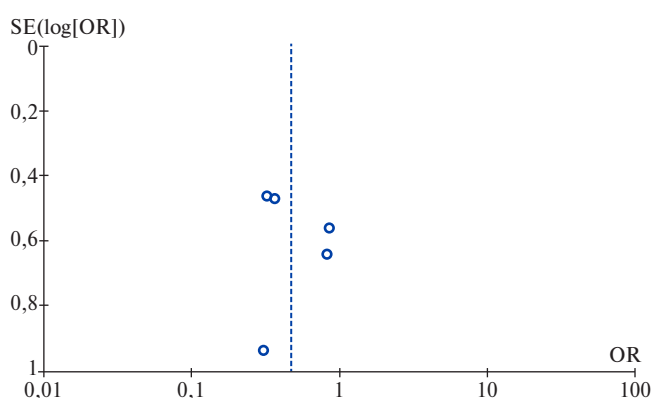


Рис. 11. График оценки публикационного смещения в отношении количества больших кровотечений.

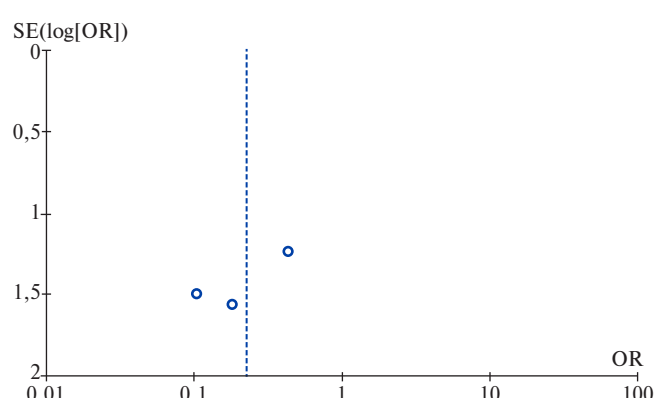


Рис. 13. График оценки публикационного смещения в отношении количества геморрагического инсульта.

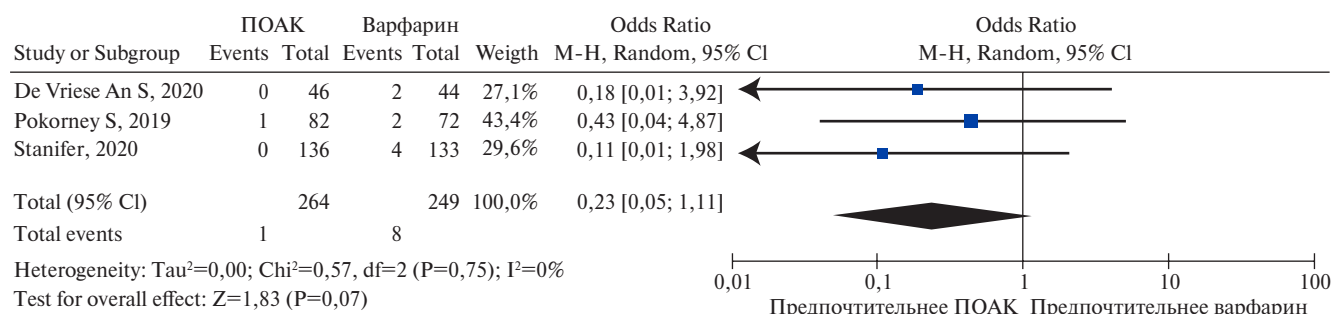


Рис. 12. График Forrest-plot в отношении количества геморрагического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

При изучении развития малых кровотечений преимущество ПОАК было зафиксировано в двух исследованиях, в то время как в других двух приоритета выявлено не было (рис. 15, 16).

Воронкообразная диаграмма была относительно симметричной, поэтому вероятность публикационного смещения низкая (рис. 17).

Суммарный эффект для больших и малых кровотечений был также с тенденцией к наличию ста-

тистически значимой взаимосвязи (ОШ 0,45 [0,19; 1,04], $p=0,06$) (рис. 18).

Воронкообразная диаграмма была симметричной, в связи с чем вероятность публикационного смещения низкая (рис. 19).

Обсуждение

Как известно, наличие ХБП у пациентов с ФП ухудшает прогноз, приводит к повышению риска

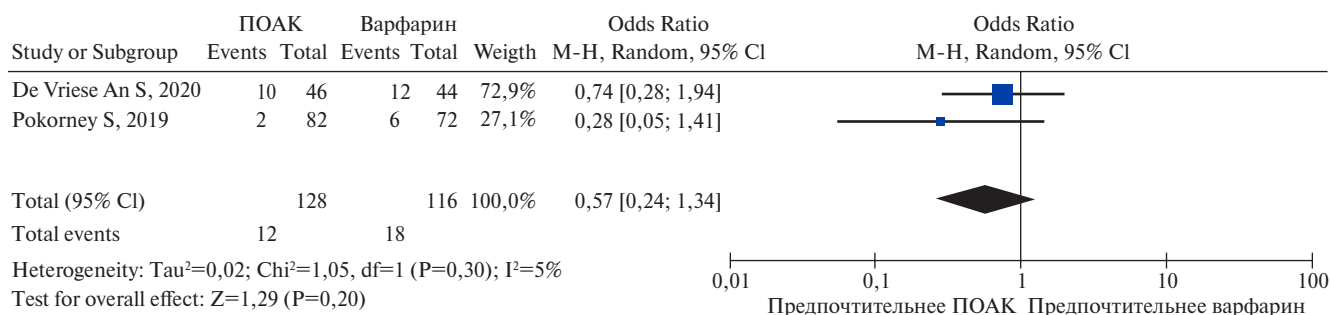


Рис. 14. График Forrest-plot в отношении количества желудочно-кишечных кровотечений.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

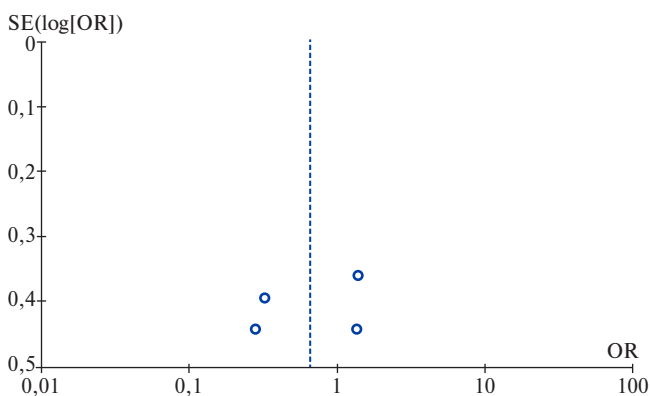


Рис. 15. График оценки публикационного смещения в отношении количества желудочно-кишечных кровотечений.

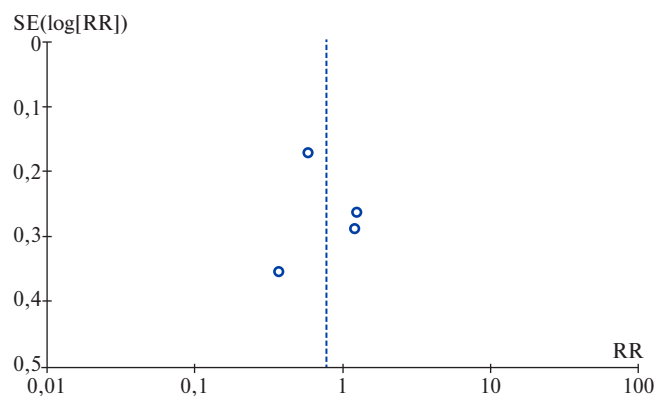


Рис. 17. График оценки публикационного смещения в отношении количества малых кровотечений.

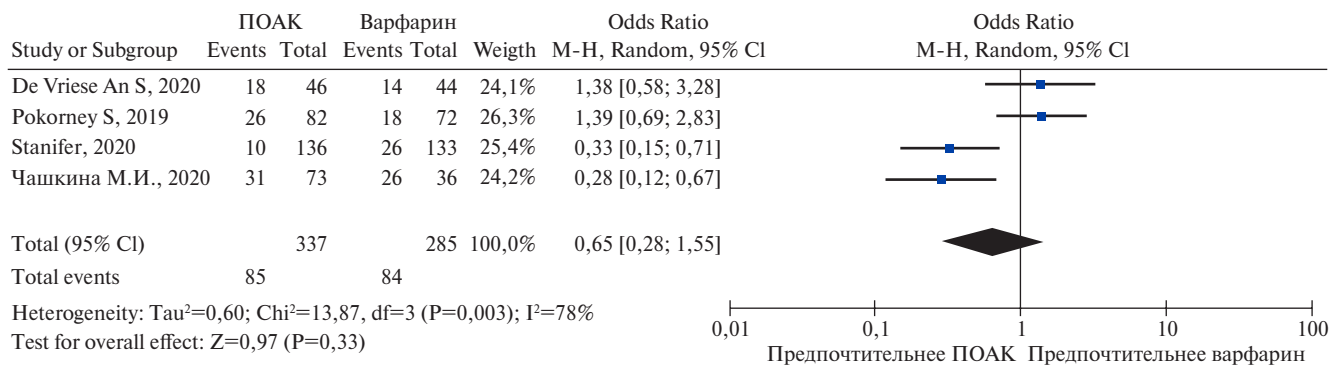


Рис. 16. График Forrest-plot в отношении количества малых кровотечений.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

смерти и инвалидизации, а также затрат на лечение. ФП — прогностически неблагоприятный фактор прогрессирования ХБП, в свою очередь ХБП приводит к возникновению ФП. Данный "коморбидный дуэт" объясняется общностью факторов риска и едиными системными процессами¹ [17-20]. Среди пациентов

европейской популяции с ФП распространенность ХБП составляет >30% [21], в российской популяции нарушения функции почек встречаются у 47% пациентов с ФП [22].

Наличие у пациента с ФП ХБП сопровождается увеличением как риска развития тромбоземболических, так и геморрагических осложнений [23-25], что нередко затрудняет назначение антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике, особенно у пациентов с выраженным снижением функции

¹ American College of Cardiology: RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation - RENAL-AF. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/29/renal-af>. Accessed October 24, 2020.

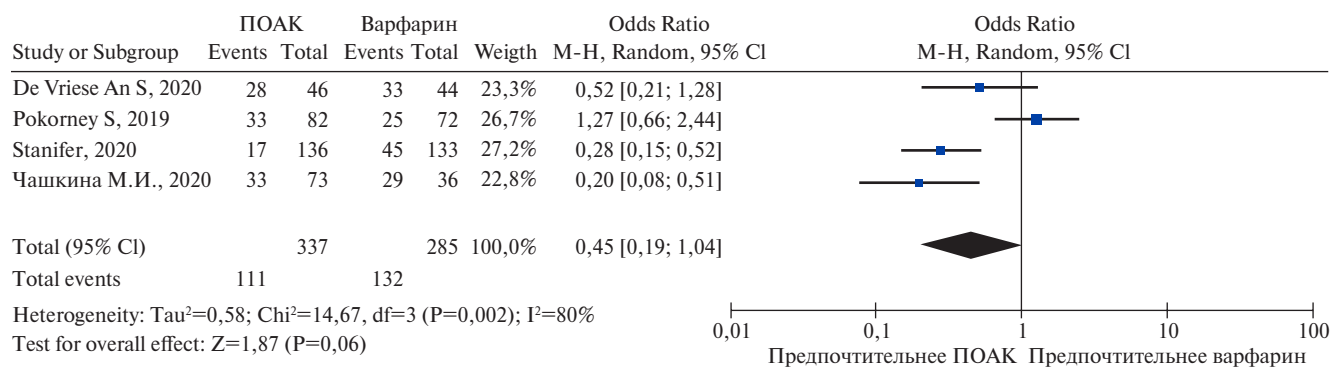


Рис. 18. График Forrest-plot в отношении количества больших и малых кровотечений.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

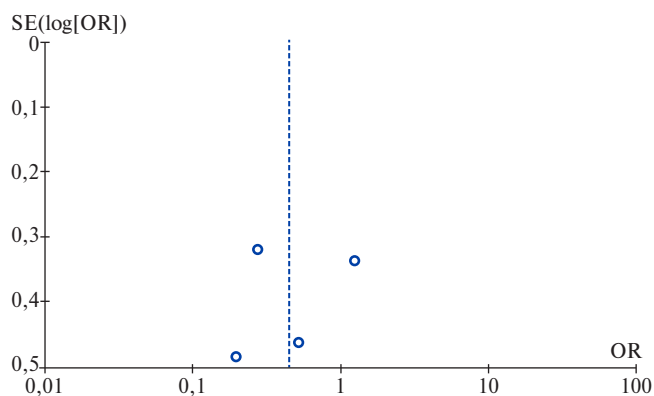


Рис. 19. График оценки публикационного смещения в отношении количества больших и малых кровотечений.

почек. В соответствии с современными клиническими рекомендациями по ФП, решение о назначении антикоагулянтной терапии у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин, а также находящихся на программном ГД должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов с обязательным учетом индивидуальных особенностей пациента [26]. Проблема с назначением антикоагулянтной терапии в данном случае усугубляется тем, что в подавляющем большинстве исследований терминальная почечная недостаточность служила критерием исключения. В то же время назначение сниженных доз ривароксабана, апиксабана и эндоксабана может быть рассмотрено у пациентов с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин [27–28]. Однако вопрос назначения ПОАК у пациентов с терминальной ХБП, а также находящихся на ГД, требует дальнейшего изучения ввиду малого количества исследований в данном направлении.

В настоящий метаанализ из 8247 найденных источников литературы было включено лишь 4 РКИ, имеющие полнотекстовые публикации, посвященные изучению популяции пациентов с ХБП 4 и 5 стадии, и получающих программный ГД. При этом 2 из 4 исследований сравнивали между собой апиксабан и варфарин, в то время как 2 других — ривароксабан

и варфарин. Дабигатран в данные исследования не включался, т.к. известно, что он противопоказан при клиренсе креатинина <30 мл/мин, поскольку имеет преимущественный почечный путь выведения.

В соответствии с поставленной целью метаанализа, проводилось сравнение риска развития тромбоземболических и геморрагических осложнений на фоне терапии ПОАК (апиксабан, ривароксабан), с одной стороны, и варфарином — с другой стороны.

По данным нашего метаанализа, применение ПОАК приводило к статистически незначимому снижению частоты инсультов и/или системных эмболий, по сравнению с терапией варфарином, что в целом сопоставимо с данными метаанализа На JT, et al. (2019), который подтвердил более высокую эффективность ПОАК в профилактике инсульта/системных эмболий по сравнению с варфарином у пациентов с терминальной ХБП [11]², а также с данными Coleman CI, et al. (2019), также не получивших статистически значимых различий в частоте развития инсульта/системных эмболий на фоне терапии ривароксабаном, по сравнению с варфарином [29]. Данный результат согласовывается с мнением экспертов Европейского общества кардиологов [28]. В то же время в ретроспективном когортном исследовании Siontis KC, et al. (2018) назначение сниженной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) пациентам с терминальной ХБП и находящимся на лечении ГД не приводило к статистически значимому снижению частоты инсульта/системных эмболий, по сравнению с варфарином. Однако при назначении стандартной дозы апиксабана (5 мг 2 раза/сут.) происходило статистически значимое уменьшение частоты развития инсульта/системных эмболий, по сравнению с варфарином [30], что отличается от полученных нами результатов.

² Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. При участии Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020. 185 с.

По данным нашего метаанализа выявлено, что назначение ПОАК пациентам с 4 и 5 стадиями ХБП, а также находящимся на ГД, сопровождалось статистически значимым уменьшением количества больших кровотечений, по сравнению с терапией варфарином. Полученные результаты согласуются с данными ретроспективного когортного исследования Siontis KC, et al. (2018), показавшими статистически значимое снижение частоты больших кровотечений на фоне терапии апиксабаном, по сравнению с варфарином [14], а также обсервационного исследования Coleman CI, et al. (2019), показавшего преимущество ривароксана в снижении частоты развития больших кровотечений, по сравнению с варфарином [29]. Этот результат также сопоставим с мнением экспертов Европейского общества кардиологов [28].

В ходе метаанализа нами не было продемонстрировано статистически значимого снижением смерти от всех причин среди пациентов, принимающих ПОАК, по сравнению с варфарином, что согласовывается с данными Siontis KC, et al. (2018), не продемонстрировавшими статистически значимое снижение риска смерти у пациентов, принимавших сниженную дозу апиксана (2,5 мг 2 раза/сут.), по сравнению с терапией варфарином [14]. Однако, по данным этих же авторов, прием пациентами стандартной дозы апиксана (5 мг 2 раза/сут.) сопровождался статистически значимым снижением риска смерти, по сравнению с терапией варфарином, что отличается от результатов нашего метаанализа.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений, многие из которых связаны с дизайном, исключением когортных исследований и представленной неоднородностью данных РКИ, на которые авторы опирались при анализе.

Представленный метаанализ имеет определенные ограничения, связанные с малым количеством исследований, включенных в него, а также сравнительно небольшим количеством пациентов в этих исследованиях, что могло повлиять на полученные результаты.

В опубликованном в прошлом году систематическом обзоре и метаанализе [31] авторами было проведено сравнение, включавшее в себя как РКИ, так и не РКИ, и количество исследований было меньше. В этой публикации проведен другой литературный поиск, включающий в себя только РКИ: рассмотрены два исследования Pokorney S, добавлено последнее исследование 2022г [32], которое к моменту подготовки предыдущей публикации не было обнародовано.

Заключение

В целом, основываясь на результатах проведенного метаанализа, следует отметить, что назначение ПОАК пациентам с терминальной ХБП, а также находящимся на программном ГД, как минимум будет сопоставимо с терапией варфарином по частоте инсульта/системных эмболий, однако при этом будет сопровождаться меньшей частотой развития больших кровотечений. В реальной клинической практике назначение ПОАК категории пациентов с терминальной ХБП, в т.ч. получающей заместительную почечную терапию, при отсутствии показаний в официальных инструкциях к препаратам в каждом конкретном случае следует рассматривать индивидуально междисциплинарной командой специалистов.

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

Литература/References

- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202175. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2175.
- Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;184:37-46. doi:10.1016/j.ahj.2016.09.016.
- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015;131(11):972-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
- De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(1):186-96. doi:10.1681/ASN.2019060579.
- Wald R, Dorian P, Harel Z, et al. Benefits and Risks of Anticoagulation in Dialysis Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Navigating Through Darkness. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(3):286-8. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.033.
- Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020;106(1):10-7. doi:10.1136/heartjnl-2019-314898.
- Wuyts J, Dhondt A. The role of vitamin K in vascular calcification of patients with chronic kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2016;71(6):462-7. doi:10.1080/17843286.2016.1180770.
- Kuno T, Tagaki H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(3):273-85. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.059.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011373. doi:10.1002/14651858.CD011373.
- Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):265-77. doi:10.1093/ndt/gfy031.
- Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):181-9. doi:10.7326/M19-0087.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821-30. doi:10.1093/eurheartj/ehs274.
- Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1384-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
- Reed D, Palkimas S, Hockman R, et al. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):291-8. doi:10.1002/rth2.12083.
- Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1146-54. doi:10.2215/CJN.11650919.

17. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022690. doi:10.1136/bmjopen-2018-022690.
18. De Vriese AS, Caluwé R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J*. 2016;174:111-9. doi:10.1016/j.ahj.2016.01.010.
19. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1386-98. doi:10.2215/CJN.01860217.
20. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119:1363-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082.
21. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027.
22. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158:629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
23. Jonsson KM, Wieloch M, Sterner G, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden. *Thromb Res*. 2011;128:341-5. doi:10.1016/j.thromres.2011.04.022.
24. Lukyanov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnosis, treatment, combined cardiovascular pathology and concomitant diseases in patients diagnosed with atrial fibrillation in real outpatient practice (according to the REKVAZA Register of Cardiovascular Diseases). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
25. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, et al. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol*. 2015;116:1781-8. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.049.
26. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:337-51. doi:10.1038/nrneph.2018.19.
27. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
28. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
29. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132(9):1078-83. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
30. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiia*. 2020;60(11):94-100. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
31. Skorodumova EG, Suvorov AY, Enginoyev ST, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V: systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5307. (In Russ.) Скородумова Е.Г., Суворов А.Ю., Энгиноев С.Т. и др. Сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с антагонистом витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5307. doi:10.15829/1560-4071-2023-5307.
32. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;146(23):1735-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990.



Памяти Андрея Александровича Власова

Шперлинг М. И.¹, Саликова С. П.²

¹ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

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

Шперлинг М. И.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-3274-2290, Саликова С. П. — профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), д.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-4839-9578.

Рукопись получена/Received: 02.04.2024

Принята к публикации/Accepted: 03.04.2024



Для цитирования: Шперлинг М. И., Саликова С. П. Памяти Андрея Александровича Власова. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5887. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5887. EDN WOTAWJ

For citation: Shperling M. I., Salikova S. P. In memory of Andrei A. Vlasov. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5887. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5887. EDN WOTAWJ

Андрей Александрович Власов — замечательный врач, доктор по призванию, талантливый исследователь, светлый человек, прожил короткую, но яркую жизнь.

Власов А. А. родился в 1984г в семье рабочих в Тамбовской области. В детстве и юности он был окружен любовью и вниманием близких. Семья оказала огромное влияние на формирование его человеческих качеств. Власов А. А. был настоящей личностью, внимательным, лучезарным человеком, всегда готовым прийти на помощь.

Андрей Александрович состоялся как прекрасный врач и неординарный научный сотрудник в стенах Военно-медицинской академии. В курсантские годы у него проявились склонности к исследовательской работе. Уже тогда его труды неоднократно отмечались самыми высокими и престижными наградами. Основные направления его научной работы в этом периоде были посвящены изучению изменений физиологических свойств организма в условиях крайнего севера. Вместе с соавторами Андреем Александровичем был сделан вывод о том, что одним из проявлений нарушения адаптации к суровому холодному климату является повышенная барометрочувствительность, которая проявляется в виде значимого ухудшения самочувствия в результате перемены атмосферного давления. При этом авторами также была установлена положительная взаимосвязь между повышенной барометрочувствительностью и показателями артериального давления и частоты сердечных сокращений, что в совокупности формирует так называемый "полярный синдром" [1, 2].



Во время обучения в клинической ординатуре при 2 кафедре "терапии усовершенствования врачей" Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург) у Андрея Александровича возник особый интерес к кардиологии, к проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН), что в дальнейшем определило направление его будущих научных исследований. Это привело к скорому поступлению в адъюнктуру, где раскрылся большой потенциал Власова в качестве исследователя — за период с 2015 по 2018гг им было проведено несколько серий экспериментов и набран обширный клинический материал, что было отражено в двадцати опубликованных научных статьях, посвященных взаимосвязи



А. А. Власов после успешной защиты кандидатской диссертации с научным руководителем Саликовой С. П. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 2018 г.

микробиоты кишечника и ХСН, а также профилю полиненасыщенных жирных кислот у больных сердечной недостаточностью [3, 4]. В этот период также произошло активное знакомство и вхождение в состав команды молодых кардиологов, что открыло для Андрея Александровича новые горизонты развития и взаимодействия. Активный и плодотворный период завершился успешной защитой кандидатской диссертации на тему "Ремоделирование миокарда и состояние микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) при хронической сердечной недостаточности". А. А. Власовым были доказаны доминирование условно-патогенной флоры над нормобиотой в кишечнике, положительная взаимосвязь между степенью эндотоксинемии и маркерами системного воспаления совместно с выраженностью дисфункции левого желудочка, а также уменьшение цитокинемии на фоне приема пребиотических комплексов и рифаксимины при ХСН как в клинике, так и в эксперименте [5, 6].

А. А. Власов стал одним из немногих ученых, занимающихся в нашей стране изучением проблемы "МТКК — системное воспаление — ХСН". Он являлся автором более 60 научных работ, результаты которых многократно докладывались на различных Всероссийских и международных форумах. Заслуги Андрея Александровича неоднократно были отмечены победами на конкурсах молодых ученых.



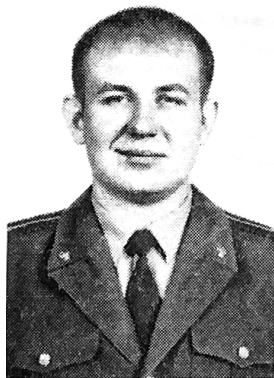
А. А. Власов с учениками и коллегами.



А.А. Власов в составе команды молодых кардиологов Российского кардиологического общества.

АНДРЕЙ ВЛАСОВ

Андрей Александрович Власов родился в 1984 году в селе Старо-Тарбеево Мичуринского района. Закончил среднюю школу № 11 г. Мичуринска, военно-медицинскую академию в Санкт-Петербурге. В настоящее время работает врачом полка в г. Мичуринске. Печатался в газетах.



МОНУМЕНТ

Монумент в середине села,
ты сегодня напомнишь о тех —
Чьи сердца навсегда забрала
та война, что навеки для всех
Горькой вошей на душу легла
и соленой слезой в углу рта...
Монумент в середине села, дорога
нам твоя простота...

Дорога та солдатская мать, среди сотен и тысяч других.
Она, провожая детей воевать, молилась тихонько за них.
Задремавши у печки, порой, на минутку бывало всего,
Чтоб увидеть солдатский строй, а в строю чтоб увидеть его...
«Вот он — мальчик ещё совсем!.. Почему ж на плече автомат?!

И в шинели тяжёлой зачем?!» Улыбнётся во сне ей солдат...

Вдруг очнётся: «Живой! Непроста мне приснился...»

довольно уж спать.

В мире нет тяжелее креста, чем несла солдатская мать.

В мире нету страшнее минут, чем минуты тех страшных боёв,

Что велись по стране там и тут, из семей забирая отцов.

В мире нету сытней и вкусней — корка хлеба, стакан кипятка —

Вот еда тех страдальческих дней, не забудем о них никогда!

Монумент в середине села, ты напомнишь сегодня о той,

Что тогда долгожданной пришла в сорок пятом, весне роковой!

Той весной ликовавший народ городов поредевших и сёл,

Спасший весь человеческий род, монумент в каждом сердце возвёл.

Одно из стихотворений А. А. Власова, опубликованное в журнале "Мичуринский альманах", 2011г.

Увлеченность медицинской наукой и практикой, личное обаяние и искренность в общении способствовали консолидации вокруг Власова А. А. творческих людей. Члены военно-научного общества курсантов и слушателей академии под руководством Андрея Александровича продуктивно работали над исследованием взаимосвязи микробиоты кишечника и ХСН. В памяти коллег, курсантов и слушателей навсегда останутся мастер-классы, клинические разборы, которые проводил Андрей Александрович.

Власов А. А. обладал незаурядными организаторскими способностями. Многие годы он являлся активным членом рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества, выполняя на высоком профессиональном уровне все поставленные задачи.

В последние годы Андрей Александрович стал активно изучать влияние экстремальных факторов на организм человека, где также преуспел и стал одним из ведущих специалистов в нашей стране. Уже используя свой обширный клинический и экспери-



ментальный опыт, а также познания в области кардиологии, в своих работах он смог объединить новое и прежнее направления, тем самым делая большой акцент на изменениях микробно-тканевого комплекса в различных условиях среды [7]. Власов внёс неоценимый вклад в развитие Российской военно-медицинской науки.

А. А. Власов всегда верил в лучшее, любил жизнь, ко всем и всему относился с любовью. Из его мыслей, чувств, переживаний рождались прекрасные стихотворные строки. Андреем Александровичем написано более сотни стихотворений. Многие из них были опубликованы в одном из номеров журнала "Мичуринский альманах", посвященном горячо любимому Андрею Александровичу городу Мичуринску, где прошли значимые годы жизни и службы.

Ему было всего 37 лет, когда трагически оборвалась его жизнь, внезапно остановилось сердце — сердце, изучению заболеваний которого он хотел посвятить всю свою жизнь. Только 37 лет... Но Власов А. А. многое успел. Он состоялся и как замечательный врач, и как прекрасный исследователь, и как настоящий друг, и как любящий сын, муж, отец.

Власов А. А. навсегда останется в нашей памяти и наших сердцах.

Литература/References

1. Tegza VYu, Ivchenko EV, Ukhovsky DM, Vlasov AA. Barometheosensitivity in the Far North: pathogenesis, clinic, differential diagnosis. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2011;4(36):21-4. (In Russ.) Терза В.Ю., Ивченко Е.В., Уховский Д.М., Власов А.А. Барометеочувствительность на крайнем севере: патогенез, клиника, дифференциальная диагностика. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011;4(36):21-4.
2. Tegza VYu, Ukhovsky DM, Vlasov AA, et al. The relationship of the level of barometheosensitivity with indicators of the cardiovascular system, vegetative balance, hormonal status and mental performance in barometheosensitive military personnel serving in the Far North. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2011;4(36):126-9. (In Russ.) Терза В.Ю., Уховский Д.М., Власов А.А. и др. Взаимосвязь уровня барометеочувствительности с показателями сердечно-сосудистой системы, вегетативного баланса, гормонального статуса и психической работоспособности у барометеочувствительных военнослужащих, проходящих службу в условиях крайнего севера. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011;4(36):126-9.
3. Vlasov AA, Salikova SP, Grinevich VB, et al. Dynamics of the polyunsaturated fatty acids values in the blood of chronic heart failure patients. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(1):27-31. (In Russ.) Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б. и др. Динамика показателей полиненасыщенных жирных кислот в крови больных хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2018;23(1):27-31. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-27-31.
4. Vlasov AA, Salikova SP, Grinevich VB, et al. Dynamics of endotoxemia and microecological status of rats against the background of Rifaximin use in experimental heart failure. Medical Academic Journal. 2017;17(1):88-95. (In Russ.) Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б. и др. Динамика эндотоксинемии и микрoэкологического статуса крыс на фоне применения рифаксими́на в условиях экспериментальной сердечной недостаточности. Медицинский академический журнал. 2017;17(1):88-95.
5. Vlasov AA, Salikova SP, Grinevich VB, et al. Gut microbiota and systemic inflammation in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2020;60(5):74-82. (In Russ.) Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б. и др. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(5):74-82. doi:10.18087/cardio.2020.5.n859.
6. Vlasov AA, Shperling MI, Terkin DA, et al. Effect of Prebiotic Complex on Gut Microbiota and Endotoxemia in Female Rats with Modeled Heart Failure. Bull Exp Biol Med. 2020;168(4):435-8. doi:10.1007/s10517-020-04726-8.
7. Salikova SP, Vlasov AA, Grinevich VB. Human Adaptation to the Conditions of the Far North: Emphasis on the Correction of the Microbial-Tissue Complex of the Gastrointestinal Tract. Ekologiya cheloveka. 2021;2:4-12. (In Russ.) Саликова С.П., Власов А.А., Гриневич В.Б. Адаптация человека к условиям крайнего севера: фокус на коррекцию микробно-тканевого комплекса желудочно-кишечного тракта. Экология человека. 2021;2:4-12.

